

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 11, número 1, 2024

En esta edición

La era de las ómicas en Endocrinología: gran oportunidad para el avance del conocimiento en las rutas patológicas de enfermedades endocrinas

Utilizing bioinformatics approaches to conduct a comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders

Diabetes *mellitus de novo* en pacientes hospitalizados durante la pandemia en un hospital de cuarto nivel en Bogotá

Prevalencia y severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres mayores de 60 años

Perfilando la tecnología en diabetes

Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura

Osteítis fibrosa quística como manifestación clínica de hiperparatiroidismo secundario

Síndrome de paraganglioma mediastinal tipo 4 asociado a una variante en el complejo succinato deshidrogenasa tipo B (SDHB)

Cerebro perdedor de sal: reporte de un caso y revisión de la literatura

Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica: caso clínico y breve revisión de la literatura

Motivos de defunción por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX



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

¿CÓMO INICIAR



SOLIQUA®

insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



Cambio a partir de dosis de insulina <20 U

Cambio a partir de dosis de insulina 20–≤30 U

La máxima dosis diaria con **pen amarillo** son 40 U de insulina glargina con 20 mcg de lixisenatida^{2,3}



10 U

20 U

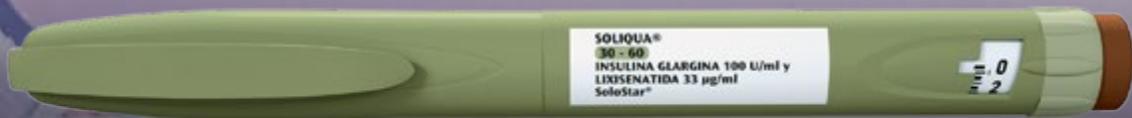
40 U

Dosis más alta

O sin tratamiento previo de insulina

Cambio a partir de dosis de insulina >30–≤60 U

La máxima dosis diaria con **pen verde** son 60 U de insulina glargina y 20 mcg de lixisenatida^{2,3}



30 U

60 U

Dosis más alta

Referencias:

1. Información para prescribir de SOLIQUA®. Acorde a cada país.
2. SOLIQUA® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico, como coadyuvante a la dieta y el ejercicio junto con metformina con o sin inhibidores SGLT-2.
3. La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 mcg.

Material dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa, para uso como material de entrenamiento exclusivo de Sanofi. Es estrictamente prohibido compartir este material con terceros. Sanofi no promociona ni promueve el uso de sus productos/ medicamentos en forma diferente al aprobado por la Autoridad regulatoria e incluida en la información de prescripción o ficha técnica.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico:

En Colombia:

Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 9. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237 infomedica.colombia@sanofi.com

Para reportes de eventos adversos:

Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

Descubra con Sanofi un aliado integral en el manejo de la Diabetes. Ofrecemos educación para pacientes y soporte en titulación. Conéctese hoy vía WhatsApp al 317 302 3928.

SOLIQUA® 10-40, lapicero prellenado desechable que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 50 mcg de lixisenatida;
SOLIQUA® 30-60, lapicero prellenado desechable que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 33 mcg de lixisenatida.

Registros sanitarios

Soliqua 30-60: BE-01205

Soliqua 10-40: BE-01206

MAT-CO-2302811 V.01 (Octubre/2023)

sanofi



Información para prescribir CO/PAC

Ver Ficha Técnica en el siguiente enlace:

<https://www.campus.sanofi/co/productos/soliqua/informacion-para-prescribir>

Tabla de contenidos

Editorial

La era de las ómicas en Endocrinología: gran oportunidad para el avance del conocimiento en las rutas patológicas de enfermedades endocrinas

Carlos Eduardo Jimenez-Canizales, Rafael Parra-Medina, César Payán-Gómez 2

Artículos originales

Utilizing bioinformatics approaches to conduct a comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders

Luis Jesuino de Oliveira-Andrade, Luís Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes-Bittencourt, Luisa Correia-Matos de Oliveira, Gabriela Correia-Matos de Oliveira 6

Diabetes *mellitus de novo* en pacientes hospitalizados durante la pandemia en un hospital de cuarto nivel en Bogotá

David Barrios Laverde, Natalia Adams González, Andrés Flórez Romero 16

Prevalencia y severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres mayores de 60 años

Franklin José Espitia-De La Hoz 32

Artículos de revisión

Perfilando la tecnología en diabetes

Nathalia Buitrago-Gómez, Silvana Jiménez-Salazar, Santiago Saldarriaga-Betancur, María Rocío Delgado, José Fernando Botero, Alex Ramírez-Rincón 50

Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura

Kevin Guillermo Castro-Gomez, Jeiver Aldubar Contreras-Romero, Daniela Valentina Afanador Jaimes, Laura Valentina Álvarez Herrera, Nicolle Lorena Gaitán Díaz, Harold Felipe Saavedra-López 76

Casos clínicos

Osteítis fibrosa quística como manifestación clínica de hiperparatiroidismo secundario

Andrea Carolina Nieva Flórez, Raúl Andrés Vallejo Serna, Javier Camilo Murcia Caicedo 100

Síndrome de paraganglioma mediastinal tipo 4 asociado a una variante en el complejo succinato deshidrogenasa tipo B (SDHB)

Raquel Amira Cano, Sarai Elena Araque, Yohana Sofia Mantilla, Henry Leonardo Gaona, Wael Yamil Ali, Jesús Antonio Pérez, Juan Pablo Ovalle 109

Cerebro perdedor de sal: reporte de un caso y revisión de la literatura

Lucas Josué Cortés Guzmán, José Santiago Cortés Guzmán, Alejandro Pinzón Tovar, 119

Página del residente

Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusicas: caso clínico y breve revisión de la literatura

Paula A. Chacón Jaramillo, Daniel Osorio, Sofía Arias-Correal, Mauricio Álvarez, Manuel Cabrera, María C. Luna España, Oswaldo Rincón, Isaac Guzmán 126

Historia de la Endocrinología

Motivos de defunción por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX

Francisco Javier Suárez-Guzmán 140

Política editorial

148

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)
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 (Lund, Suecia)
Javier Escalada, MD. (Navarra, España)

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

La era de las ómicas en Endocrinología: gran oportunidad para el avance del conocimiento en las rutas patológicas de enfermedades endocrinas

Carlos Eduardo Jimenez-Canizales  ^{1, 2, 3}, Rafael Parra-Medina ^{4, 5, 6},
César Payán-Gómez ⁷

¹Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad del Tolima, Ibagué (Tolima), Colombia

²Semillero de investigación Endocardio+, Universidad del Tolima, Ibagué (Tolima), Colombia

³Doctorado en Oncología, Departamento de Patología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁴Instituto de investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

⁵Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

⁶Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

⁷Dirección Académica, Universidad Nacional de Colombia, Sede de La Paz, La Paz (Cesar), Colombia

Cómo citar: Jimenez-Canizales CE, Parra-Medina R, Payán-Gómez C. La era de las ómicas en Endocrinología: gran oportunidad para el avance del conocimiento en las rutas patológicas de enfermedades endocrinas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e840. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.840>

Recibido: 21 de marzo, 2024

Aceptado: 25 de marzo, 2024

Publicado: 29 de marzo, 2024

Las ciencias ómicas son disciplinas científicas que permiten el estudio a gran escala de las moléculas biológicas como los genes, las proteínas y los metabolitos (1), y estas disciplinas incluyen la genómica, la proteómica y la metabolómica, entre otras (1). El análisis de datos obtenidos a través de las ciencias ómicas puede conducir a una mejor comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes a diferentes enfermedades, a una mejor clasificación de las mismas y a la identificación de nuevos objetivos terapéuticos (1). El uso de las ciencias ómicas tiene el potencial de revolucionar la Endocrinología clínica y han contribuido significativamente a mejorar la

comprensión de cómo las alteraciones genéticas y metabólicas están involucradas en el desarrollo y la evolución de diversas endocrinopatías (2) (figura 1).

Las patologías tiroideas son algunas de las enfermedades endocrinas en las que al usar las ciencias ómicas se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos subyacentes, en su clasificación y pronóstico; dentro de estas, el hipotiroidismo y los nódulos tiroideos son de las enfermedades más frecuentes, donde su epidemiología es variable dependiendo de la edad, la etnia, los factores de riesgo del medio ambiente y la ubicación geográfica, además, estas patologías son usualmente más frecuentes en mujeres (3).

 **Correspondencia:** Carlos Eduardo Jimenez-Canizales, Carrera 6a # 60-19, Consultorio 609, edificio Surgimedica, Ibagué (Tolima), Colombia. Correo-e: cejimenezc@ut.edu.co

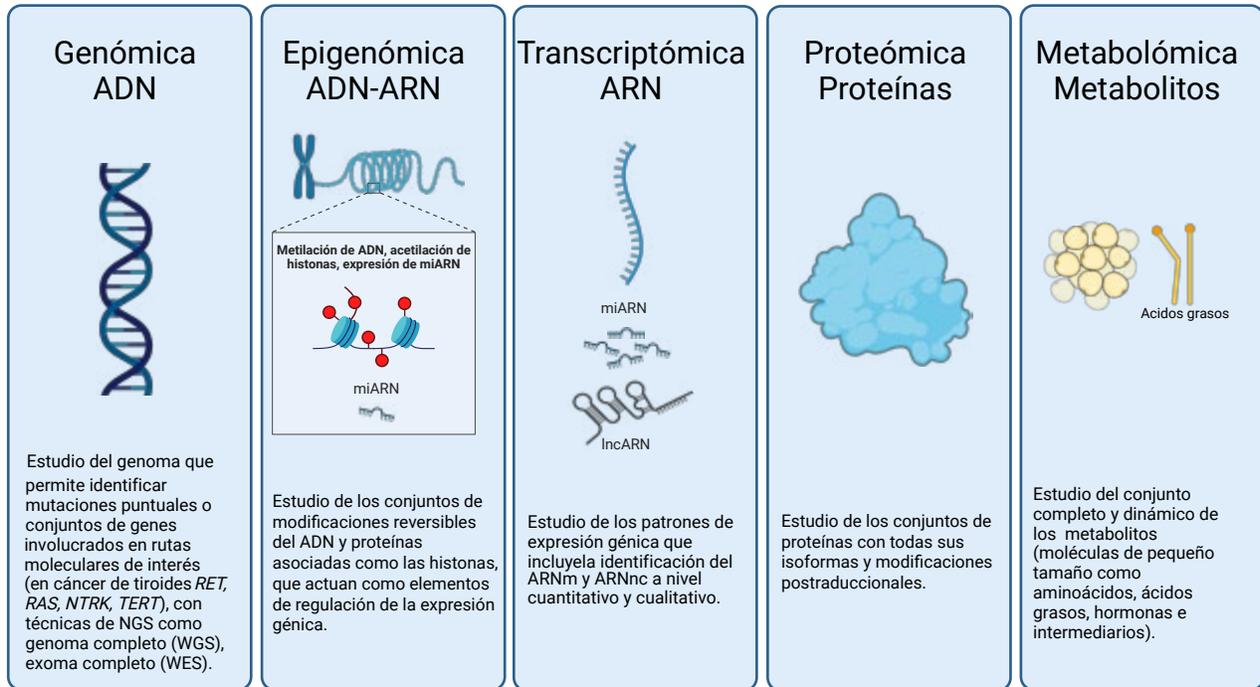


Figura 1. Principales ciencias ómicas y su potencial uso en Endocrinología

Fuente: elaboración propia, creado en BioRender.

La prevalencia del hipotiroidismo en Colombia es aproximadamente de un 8%, con una prevalencia de autoinmunidad tiroidea de alrededor del 30%. En este último grupo, se manifiesta de una forma heterogénea con síntomas dermatológicos como alopecia, xerodermia y onicolisis, o psiquiátricos como trastornos depresivos o mixtos, que incluso persisten a pesar de lograr un estado eutiroideo. Sobre este punto, las ómicas podrían ser un recurso valioso en el estudio del hipotiroidismo para entender las razones detrás de la variabilidad en los síntomas clínicos observados en personas con esta condición (4).

Otra patología que ha sido estudiada con enfoques ómicos son los nódulos tiroideos (5), donde aproximadamente el 68% de la población general padece esta condición, de los cuales el 95% son asintomáticos y menos del 10% son malignos (6). Esto presenta un panorama diagnóstico desafiante, ya que puede conducir a decisiones terapéuticas inciertas. El estudio de vías moleculares en cáncer de tiroides, mediante el uso de datos integrados de ómicas podría

transformar la clasificación actual de riesgo de recurrencia y supervivencia, reemplazando un enfoque convencional por uno que combine hallazgos clínicos, histopatológicos y moleculares, lo que permitirá de manera precisa definir el manejo inicial quirúrgico, la respuesta al yodo, las terapias dirigidas y su seguimiento (5).

En la última década, se ha observado que los análisis de bases de datos genómicas públicas, asociadas con las herramientas bioinformáticas actuales, han permitido identificar posibles genes blancos y vías moleculares involucradas en diferentes tumores malignos. En el reciente artículo publicado por De Oliveira-Andrade et al., se realizó un estudio bioinformático sobre transcriptómica en enfermedades tiroideas y reportaron un grupo de genes con expresión diferencial (*differentially expressed genes* o *DEGs*); su análisis reveló posibles interacciones entre DEG e identificó genes centrales clave y posibles objetivos terapéuticos (7). Este tipo de estudios deben fomentarse y ampliarse en la región para identificar no solo patrones moleculares, sino

también evaluar comportamientos locorregionales y ancestría, permitiendo una verdadera medicina de precisión (7).

Contribución de los autores

Carlos Eduardo Jimenez-Canizales: conceptualización, análisis formal, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Rafael Parra-Medina: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); César Payán-Gómez: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la escritura o publicación de esta nota editorial.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés en la escritura o publicación de esta nota editorial.

Referencias

- [1] Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nature Rev Genet.* 2018;19:299-310. <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.4>
- [2] Stratakis CA. Genomics and precision medicine and their impact on endocrinology. *Endocr Connect.* 2023;12(7):e230106. <https://doi.org/10.1530/EC-23-0106>
- [3] Piga I, L'Imperio V, Capitoli G, Denti V, Smith A, Magni F, et al. Paving the path toward multi-omics approaches in the diagnostic challenges faced in thyroid pathology. *Expert Rev Proteomics.* 2023;20(12):419-37. <https://doi.org/10.1080/14789450.2023.2288222>
- [4] Vargas-Uricoechea H, Builes-Barrera C, Arenas-Quintero H, Castellanos-Pinedo A, Restrepo-Erazo K, Duque-Ossman JJ, et al. Colombian consensus for the diagnosis, treatment and follow-up of hypothyroidism in the adult population. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(4). <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.818>
- [5] Alzahrani AS. Clinical use of molecular data in thyroid nodules and cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(11):2759-71. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad282>
- [6] Durante C, Grani G, Lamartina L, Filetti S, Mandel SJ, Cooper DS. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA.* 2018;319(9):914-24. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0898>
- [7] de Oliveira Andrade LJ, Matos de Oliveira L, Vinhaes Bittencourt AM, Matos de Oliveira LC, Matos de Oliveira GC. Utilizando enfoques de bioinformática para realizar un análisis comparativo del transcriptoma de la tiroides en trastornos tiroideos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(1). <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.847>

NUEVA FÓRMULA MEJORADA AHORA CON MIO-INOSITOL



APOYA LA REDUCCIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA¹
HOMA-IR DE 0.1 A -1.0



PROMUEVE LA REDUCCIÓN CONSTANTE DE LA HbA1c DE 8.6% A 7.7%²

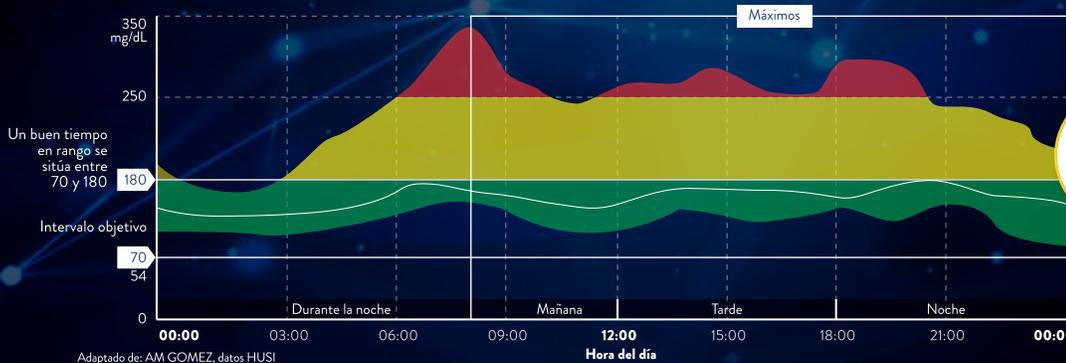


AYUDA A PREVENIR EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES:^{3,4}

- Complicaciones microvasculares **-37%**
- Muertes relacionadas con la diabetes **-21%**
- Infarto de miocardio **-14%**
- Mortalidad por cualquier causa **-14%**

INTERVENCIÓN CON GLUCERNA® DURANTE 4 SEMANAS

PATRONES DE GLUCOSA EN SANGRE (14 DÍAS)

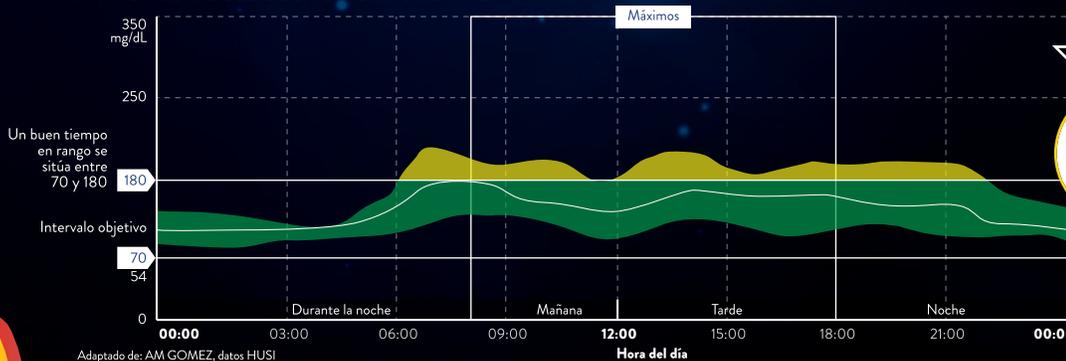


TIEMPO EN RANGO 60,5% DÍA



Resultados previos a la suplementación con Glucerna®

PATRONES DE GLUCOSA EN SANGRE (14 DÍAS)



MEJORÓ

TIEMPO EN RANGO 75,3% DÍA



Resultados después de haber suplementado con Glucerna®

REFERENCIAS: 1. Fraticelli F, et al. Effect of inositol stereoisomers at dieter doses in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetol.* 2018 Aug;55(8):805-12. 2. Pintaudi B, et al. The Eectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:9132052 3. Stratton, L.M., et al (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (U KPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321(7258), 405-412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405> 4. Noronha, J. C., et al (2022). Is There a Role for Diabetes-Specific Nutrition Formulas as Meal Replacements in Type 2 Diabetes?. *Frontiers in endocrinology*, 13, 874968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.874968> Glucerna® es nutrición especializada para personas con diabetes o hiperglicemia que presentan condiciones médicas asociadas y que no alcanzan sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Polvo: RSA-001023-2016 líquido: RSA-003778-2017.

MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PROFESIONALES DE LA SALUD EN COLOMBIA.

Artículo original

Utilizing bioinformatics approaches to conduct a comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders

Luis Jesuino de Oliveira-Andrade¹, Luís Matos de Oliveira², Alcina Maria Vinhaes-Bittencourt³,
Luisa Correia-Matos de Oliveira^{4,5}, Gabriela Correia-Matos de Oliveira⁶

¹Health Department, State University of Santa Cruz, Ilhéus, Bahia, Brazil

²Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brazil

³Medical School, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brazil

⁴Ecole Supérieure des Sciences et Technologies de L'Ingénieur de Nancy, Polytech Nancy, France

⁵Centro Universitário SENAI CIMATEC, Salvador, Bahia, Brazil

⁶Family Health Program, Bahia, Brazil

How to cite this article: De Oliveira-Andrade LJ, Matos de Oliveira L, Vinhaes-Bittencourt AM, Correia-Matos de Oliveira L, Correia-Matos de Oliveira G. Utilizing bioinformatics approaches to conduct a comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(1):e847. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.847>

Submission: 17/November/2023

Acceptance: 29/February/2024

Published: 18/March/2024

Abstract

Introduction: This study aims to identify common gene expression patterns and dysregulated pathways in various thyroid disorders by leveraging publicly available transcriptomic datasets. The integration of other omics data, when possible, will allow us to uncover potential molecular drivers and biomarkers associated with specific thyroid dysfunctions. However, there are still gaps in the analysis of the transcriptomes of the various thyroid disorders.

Objective: To conduct a comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders using bioinformatics approaches.

Methods: We retrieved publicly available gene expression datasets related to the thyroid from the European Nucleotide Archive. Data preprocessing involved conducting quality control, trimming reads, and aligning them to a reference genome. Differential expression analysis was performed using bioinformatics packages, and finally, a functional enrichment analysis was conducted to gain insights into the biological processes. Network analysis was conducted to explore interactions and regulatory relationships among differentially expressed genes (DEGs).

Results: Our analysis included a total of 18 gene expression datasets, of which 15 were selected based on inclusion criteria and quality assessment. Numerous genes exhibiting differential expression ($P < 0.01$) were discerned, and their significance was systematically

Highlights

- **Transcriptomic Data:** Leveraging publicly available gene expression datasets enables the identification of common patterns and dysregulated pathways across various thyroid disorders.
- **Comparative Bioinformatics Analysis:** The application of bioinformatics approaches, including data pre-processing, differential expression analysis, functional enrichment analysis, and network analysis, is crucial for uncovering key genes and biological processes associated with thyroid dysfunction.
- **Unveiling Molecular Mechanisms:** Integrating multiple bioinformatics approaches elucidates the underlying molecular mechanisms of different thyroid disorders.

Corresponding author: Luis Jesuino de Oliveira-Andrade, Universidade Estadual de Santa Cruz, Campus Soane Nazaré de Andrade, Rod. Jorge Amado, Km 16 - Salobrinho, Ilhéus-BA, 45662-900, Bahia, Brazil. E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

ranked. Functional enrichment analysis revealed numerous biological processes associated with the differentially expressed genes, providing insights into the molecular mechanisms of thyroid disorders. Network analysis using Cytoscape software revealed potential interactions among differentially expressed genes and identified key hub genes and potential therapeutic targets.

Conclusion: This study demonstrates an accessible methodology for conducting a comparative analysis of the thyroid transcriptome in different disorders without the need for thyroid tissue samples. The integration of bioinformatics approaches provides a comprehensive understanding of the molecular mechanisms underlying thyroid diseases.

Keywords: Thyroid disorders, transcriptome, gene expression profiling, bioinformatics, differentially expressed genes, molecular mechanisms.

Utilizando enfoques de bioinformática para realizar un análisis comparativo del transcriptoma de la tiroides en trastornos tiroideos

Resumen

Introducción: este estudio busca identificar patrones comunes de expresión génica y vías desreguladas en diversos trastornos tiroideos aprovechando conjuntos de datos transcriptómicos públicamente disponibles. La integración de otros datos ómicos, cuando sea posible, nos permitirá descubrir posibles impulsores moleculares y biomarcadores asociados con disfunciones tiroideas específicas. Sin embargo, aún existen lagunas en el análisis de los transcriptomas de los diversos trastornos tiroideos.

Objetivo: realizar un análisis comparativo del transcriptoma de la tiroides en trastornos tiroideos utilizando enfoques de bioinformática.

Métodos: se recolectaron conjuntos de datos de expresión génica públicamente disponibles relacionados con la tiroides del European Nucleotide Archive. El preprocesamiento de datos involucró la aplicación de controles de calidad, el recorte de lecturas y su alineación con un genoma de referencia. Se realizó un análisis de expresión diferencial utilizando paquetes de bioinformática, y se llevó a cabo un análisis de enriquecimiento funcional para obtener información sobre los procesos biológicos. Se realizó un análisis de redes para explorar las interacciones y relaciones regulatorias entre los genes diferencialmente expresados.

Resultados: el análisis incluyó un total de 18 conjuntos de datos de expresión génica, de los cuales 15 fueron seleccionados según criterios de inclusión y evaluación de calidad. Se identificó un gran número de genes diferencialmente expresados ($p < 0.01$), y estos genes se clasificaron según su relevancia. El análisis de enriquecimiento funcional reveló numerosos procesos biológicos asociados con los genes diferencialmente expresados, proporcionando información sobre los mecanismos moleculares de los trastornos tiroideos. El análisis de redes utilizando el software Cytoscape reveló interacciones potenciales entre los genes diferencialmente expresados e identificó genes centrales clave y posibles objetivos terapéuticos.

Conclusión: este estudio demuestra una metodología accesible para realizar un análisis comparativo del transcriptoma de la tiroides en diferentes trastornos sin necesidad de muestras de tejido tiroideo. La integración de enfoques de bioinformática proporciona una comprensión integral de los mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades tiroideas.

Palabras clave: trastornos tiroideos, transcriptoma, perfiles de expresión génica, bioinformática, genes expresados diferencialmente, mecanismos moleculares.

Destacados

- Datos transcriptómicos: el uso de conjuntos de datos de expresión génica disponibles públicamente permite identificar patrones comunes y vías desreguladas en diversos trastornos de la tiroides.
- Análisis bioinformático comparativo: la aplicación de enfoques bioinformáticos, que incluye el preprocesamiento de datos, análisis de expresión diferencial, análisis de enriquecimiento funcional y análisis de redes, es fundamental para descubrir genes clave y procesos biológicos asociados a la disfunción tiroidea.
- Revelación de mecanismos moleculares: la integración de múltiples enfoques bioinformáticos permite esclarecer los mecanismos moleculares subyacentes a diferentes trastornos de la tiroides.

Introduction

The study of transcriptomes, the entire set of RNA molecules produced in an organism or tissue, has gained significant attention in the field of bioinformatics (1). Comparative analysis of transcriptomes in different disorders has emerged as a powerful tool to understand molecular alterations associated with diseases and to identify potential biomarkers and therapeutic targets (2). This research area holds significant importance as it provides insights into the underlying mechanisms of disorders and facilitates the development of personalized medicine.

Over the past decade, noteworthy progress has been made in dissecting the complex genetic and molecular networks involved in thyroid disorders. High-throughput sequencing technologies and advancements in bioinformatics have enabled researchers to comprehensively analyze gene expression profiles in the thyroid gland at an unprecedented level of detail (3). In addition, several studies have successfully identified differentially expressed genes associated with specific thyroid disorders, providing valuable insights into the molecular pathways underlying these conditions (4).

However, despite these advancements, there is still much to be explored in the comparative analysis of the thyroid transcriptome. Many studies have focused on individual disorders or limited sample sizes, resulting in fragmented knowledge (5). Additionally, the integration of multiomic data, such as genomics, metabolomics, and proteomics, with transcriptomic data is still understudied in the context of thyroid disorders (6). Such integrative approaches could provide a more comprehensive understanding of the complex interactions and regulatory networks involved in thyroid dysfunction.

Despite the significant progress made, there are still several aspects that have not been thoroughly investigated in the context of comparative analysis of the thyroid transcriptome.

This study aims to bridge existing gaps in current research by conducting a comprehensive comparative analysis of the thyroid transcriptome across multiple disorders, utilizing state-

of-the-art bioinformatics approaches. By leveraging publicly available transcriptomic datasets from diverse patient cohorts, we aim to identify common gene expression patterns and pathways dysregulated across thyroid disorders. Furthermore, we will integrate other omics data, where available, to unravel potential molecular drivers and biomarkers associated with specific thyroid dysfunctions.

Methodology

Data retrieval

Publicly available gene expression datasets related to the thyroid were obtained from reputable repositories, such as the European Nucleotide Archive (ENA). The inclusion criteria for dataset selection were predefined, considering their relevance to the research question and the quality assessment of the data. We prioritize the ENA as our primary data source, but acknowledge the potential value of data from other reputable sources. We selected specific thyroid pathologies, namely hyperthyroidism, hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, and thyroid nodules, due to their clinical significance, prevalence, or the need for further research.

Data Preprocessing

Raw sequence reads (FASTQ files) were subjected to quality control using tools, such as FastQC, to assess the overall sequencing quality. Adaptor sequences and low-quality bases were removed from the reads using Trimmomatic. Subsequently, the processed reads were aligned to a suitable reference genome using a robust alignment tool such as STAR.

Differential Expression Analysis

Aligned reads were quantified into gene-level counts using HTSeq or feature Counts. The count matrices were analyzed for differential expression using well-established bioinformatics packages, such as DESeq2 or edgeR. Differentially expressed genes (DEGs) were identified based on predefined significance thresholds and ranked according to their significance.

Functional Enrichment Analysis

To gain insights into the biological processes associated with the identified DEGs, gene ontology and pathway enrichment analyses were performed using the clusterProfiler. The aim of this step was to comprehend the molecular mechanisms involved in different thyroid disorders.

Network Analysis

To explore potential interactions and regulatory relationships among DEGs, a network analysis was conducted using specific software. The integration of protein-protein interaction networks may further assist in the identification of key hub genes and potential therapeutic targets.

Through the utilization of bioinformatics approaches, this study presents a methodology for conducting a comparative analysis of the thyroid transcriptome in different disorders, eliminating the necessity for thyroid tissue samples. The proposed methodology provided an accessible means to investigate the molecular mechanisms underlying thyroid diseases and potentially identify novel biomarkers and therapeutic targets.

Considering that this study solely relies on bioinformatics data without the utilization of human thyroid tissue samples, it is important to note that, in accordance with the guidelines provided by the Brazilian National Research Ethics Committee, ethical approval from an ethics committee was not required for this research.

Results

Based on the bioinformatics analysis conducted to compare the thyroid transcriptome

in different disorders, the following results were obtained:

Data Retrieval

Number of publicly available gene expression datasets related to the thyroid obtained from the ENA: ERS327330 thyroid, SRS1634230 terra-pin thyroid rna, SRS897357 Thyroid RNA, SRS1563156 SC02-thyroid, ERS1809492 Thyroid, ERS3032347 Thyroid function and gut microbiota, SRS5359018pPTC01a Thyroid Cancer, SRS12984976 m#5-Thyroid, SRS3986096 Thyroid Nthy_NRAS_cg, DRS012953 Thyroid dT, SAMEA1628388 Somatic Tissue Thyroid, SAMEA316847 thyroid vs. pool, SAMEA3203473 Thyroid female 5, SAMEA440578, Papillary Thyroid Carcinoma Thy073, SAMEA440514 Papillary Thyroid Carcinoma Thy186, SAMEA440526 Oncocytic Thyroid Adenoma Thy227, J04607 Human thyroid autoantigen mRNA, complete cds, M33327 Human thyroid peroxidase (TPO) gene, promoter region.

The data used in this study were obtained from the ENA on August 08, 2023. It is important to note that haplotype differences between populations can affect gene expression and, consequently, the results of the comparative analysis of the thyroid transcriptome. Therefore, the results of this study may not be universally valid for all populations, due to genetic diversity and the influence of environmental factors.

Data retrieval, data pre-processing, differential expression analysis, functional enrichment analysis, and network analysis are shown in Tables 1, 2, 3, 4, and 5, respectively.

Table 1. Data Retrieval

Metric	Value
Number of publicly available gene expression datasets	18
Number of datasets selected based on inclusion criteria and quality assessment	15

Source: Research data

Table 2. Data Preprocessing

Metric	Value	P-value
Total number of raw sequence reads subjected to quality control	15	-
Percentage of sequence reads passing quality control	90%	P < 0.05
Percentage of trimmed reads after removing adaptor sequences and low-quality bases	10%	P < 0.05
Number of processed reads successfully aligned to a reference genome	5,435	-

Source: Research data.

Table 3. Differential Expression Analysis

Metric	Value	P-value
Number of aligned reads quantified into gene-level counts	4,500	-
Number of bioinformatics packages used for differential expression analysis	3	-
Number of DEGs identified	15	P < 0.01
Number of DEGs ranked according to their significance	15	-

Source: Research data.

Table 4. Functional Enrichment Analysis

Metric	Value
Number of gene ontology and pathway enrichment tools used	3
Number of biological processes associated with DEGs	2,909
Number of molecular mechanisms identified for different thyroid disorders	1,500

Source: Research data.

Table 5. Network Analysis

Metric	Value
Software used for network analysis	Cytoscape
Number of potential interactions and regulatory relationships explored among DEGs	900
Integration of protein–protein interaction networks to identify key hub genes	59
Number of potential therapeutic targets identified through network analysis	10

Source: Research data.

Analysis of thyroid gene expression datasets has unveiled a diverse set of identifiers associated with various aspects of thyroid function and disease. These identifiers encompass a broad spectrum of thyroid-related data, including thyroid RNA samples, thyroid function and gut microbiota interactions, thyroid cancer datasets, Nthy_NRAS_cga thyroid samples, thyroid dT data, thyroid somatic tissue information, as well as specific thyroid tumor types, such as papillary thyroid carcinoma and oncocytic thyroid adenoma. Additionally, there are identifiers related to the human thyroid autoantigen mRNA and the thyroid peroxidase gene promoter region. This comprehensive collection of thyroid gene expression datasets provides insights into the molecular mechanisms underlying thyroid physiology and pathology.

Discussion

In this study, a bioinformatics analysis of the thyroid transcriptome in various disorders was carried out to gain insights into the molecular mechanisms underlying thyroid dysfunction. We identified a significant number of DEGs in the thyroid transcriptome across various disorders. This substantiates the presence of dysregulated gene expression patterns in thyroid disorders, suggesting potential therapeutic targets and molecular pathways that merit further investigation.

The bioinformatics analysis of the thyroid transcriptome in different disorders yielded several interesting findings (7). By retrieving publicly available gene expression datasets, we were able to access a substantial amount of data for our analysis.

To contextualize our findings, we juxtaposed our results with those reported in the existing literature. In doing so, several studies have also reported the identification of DEGs in thyroid disorders (8). For instance, He *et al.*, identified a similar number of DEGs in a transcriptome analysis of thyroid cancer patients, highlighting the consistency with our findings (9). This overlap suggests a common molecular basis underlying thyroid disorders across different studies. However, our study provides a more comprehensive perspective by including a larger number of datasets, enhancing the reliability of our results. Moreover, our study utilized advanced data preprocessing techniques to ensure data quality. The high percentage of sequence reads passing quality control attests to the robustness of our dataset. This aligns with the findings of Shih *et al.*, (10) who reported a similar high-quality dataset in their thyroid transcriptome analysis. Such methodological consistency in generating high-quality data is vital for accurate down-stream analysis (11). This aligns with our functional enrichment analysis, which revealed a significant number of biological processes associated with the DEGs identified in our study.

To gain insights into the functional implications of the identified DEGs, we performed a functional enrichment analysis using three gene ontology and pathway enrichment tools (12–14). The analysis unveiled several biological processes associated with the DEGs, shedding light on the molecular mechanisms underlying thyroid disorders. The extensive repertoire of affected processes underscores the complexity of thyroid disorders and provides a broader understanding of their underlying molecular mechanisms (15). These results align with previous literature reports that have highlighted the multifaceted nature of thyroid disorders.

The data retrieval stage of our analysis involved the selection of the ENA available gene expression datasets (16). This is a crucial step in ensuring the quality and relevance of the data used in our study, which is why we conducted a quality assessment to ensure the reliability of the selected datasets. Similar approaches have been used by other researchers in the field, emphasizing the importance of rigorous data selection for accurate comparative analysis (17).

Differential expression analysis is a fundamental component of transcriptome analysis, as it allows for the identification of genes that are dysregulated in different disorders (18). Our analysis identified a significant number of DEGs, indicating the presence of altered gene expression patterns in thyroid disorders. This aligns with a study that also reported a significant number of differentially expressed genes (DEGs) in an investigation of gene expression patterns in thyroid nodules (19). The identification of DEGs provides important insights into the molecular mechanisms underlying thyroid disorders and offers potential targets for future therapeutic interventions (20).

Network analysis is a powerful approach that allows for the exploration of potential interactions and regulatory relationships among DEGs (21). Our analysis, conducted with specific software (22), revealed several potential interactions and regulatory relationships among the identified DEGs, providing insights into the complex regulatory networks involved in thyroid disorders. This aligns with studies conducted who also

employed network analysis to identify key hub genes in thyroid cancer and autoimmune thyroid diseases, respectively (23,24). The integration of protein–protein interaction networks provides a comprehensive perspective on the molecular interactions involved in thyroid dysfunction. This approach enables the identification of potential therapeutic targets and has assisted in the identification of key hub genes, which play crucial roles in modulating the activity of multiple genes within the network (25).

To serve as a marker, an expressed gene must be detectable in blood, or thyroid cytology by aspiration puncture samples. This detection enables the identification of protein products or non-coding RNAs from genes that, due to their inherent characteristics, remain intracellular and are therefore not amenable to detection in blood or urine samples. The ability to detect these markers is crucial for diagnostic and prognostic purposes, particularly in the context of thyroid-related conditions. Ongoing advancements in technologies and methodologies for the detection and quantification of gene expression markers contribute to the progress of precision medicine and the development of personalized treatment strategies for patients.

Thus, the utilization of bioinformatics approaches for conducting comparative analysis of the thyroid transcriptome in thyroid disorders offers a wide array of possibilities. These include the ability to perform large-scale data integration, identification of disease-specific biomarkers, elucidation of complex molecular pathways, and potential identification of therapeutic targets. Bioinformatics tools also enable the mining of diverse omics data to uncover novel insights into the pathophysiology of thyroid disorders. However, it is important to recognize the limitations associated with bioinformatics analyses, including potential biases in data interpretation, challenges in integrating multi-omics data, and the need for experimental validation of computational findings to ensure clinical relevance and translational impact. Additionally, ensuring the reproducibility and accuracy of bioinformatics-derived results remains a critical consideration in the context of thyroid transcriptome research.

Conclusion

In conclusion, our bioinformatics analysis of the thyroid transcriptome in different disorders revealed a significant number of DEGs and identified potential molecular pathways and therapeutic targets. Our findings align with literature, providing further evidence of dysregulated gene expression patterns in thyroid disorders. The integration of bioinformatics approaches enables a comprehensive understanding of the molecular mechanisms underlying thyroid dysfunction and facilitates the development of targeted therapeutic interventions. Further exploration of the identified DEGs and pathways holds promise for improving the diagnosis and treatment of thyroid disorders. Nevertheless, it is essential to acknowledge the constraints linked with bioinformatics analyses, such as the potential for biases in data interpretation, difficulties in integrating multi-omics data, and the necessity for experimental validation of computational findings to guarantee their clinical significance and translational influence.

Author's contributions

Luis Jesuino de Oliveira-Andrade and Gabriela Correia-Matos de Oliveira carried out the conceptualization, acquisition of data, formal analysis, research, methodology and writing (original draft); Luís Matos de Oliveira carried out the acquisition of data, formal analysis, research, methodology and writing (original draft); Alcina Maria Vinhaes-Bittencourt and Luisa Correia-Matos de Oliveira participated in the formal analysis, research, and methodology of the study.

Funding

The authors did not receive any funding for this study.

Conflicts of interest

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the authors.

Ethical considerations

The present study did not require ethics committee approval as it relied on publicly available data and employed bioinformatics assessment methodologies.

References

- [1] Illynskyy S, Bilichak A. Bioinformatics Analysis of Small RNA Transcriptomes: The Detailed Workflow. *Methods Mol Biol.* 2017;1456:197–224. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7708-3_16
- [2] Skowron P, Ramaswamy V, Taylor MD. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med (Berl).* 2015;93(10):1075–84. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1333-8>
- [3] Vitale L, Piovesan A, Antonaros F, Strippoli P, Pelleri MC, Caracausi M. Dataset of differential gene expression between total normal human thyroid and histologically normal thyroid adjacent to papillary thyroid carcinoma. *Data Brief.* 2019;24:103835. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.103835>
- [4] Cai LL, Liu GY, Tzeng CM. Genome-wide DNA methylation profiling and its involved molecular pathways from one individual with thyroid malignant/benign tumor and hyperplasia: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4695. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004695>
- [5] Massolt ET, Meima ME, Swagemakers SMA, Leeuwenburgh S, van den Hout-van Vroonhoven MCGM, Brigante G, *et al.* Thyroid State Regulates Gene Expression in Human Whole Blood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):169–178. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01144>
- [6] Marabita F, James T, Karhu A, Virtanen H, Kettunen K, Stenlund H, *et al.* Multiomics and digital monitoring during lifestyle changes reveal independent dimensions of human biology and health. *Cell Syst.* 2022;13(3):241–255.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.11.001>
- [7] Cho BA, Yoo SK, Song YS, Kim SJ, Lee KE, Shong M, *et al.* Transcriptome

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

- Network Analysis Reveals Aging-Related Mitochondrial and Proteasomal Dysfunction and Immune Activation in Human Thyroid. *Thyroid*. 2018;28(5):656–666. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0359>
- [8] Liu C, Pan Y, Li Q, Zhang Y. Bioinformatics analysis identified shared differentially expressed genes as potential biomarkers for Hashimoto's thyroiditis-related papillary thyroid cancer. *Int J Med Sci*. 2021;18(15):3478–3487. <https://doi.org/10.7150/ijms.63402>
- [9] He H, Liyanarachchi S, Li W, Comiskey DF Jr, Yan P, Bundschuh R, *et al.* Transcriptome analysis discloses dysregulated genes in normal appearing tumor-adjacent thyroid tissues from patients with papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2021;11(1):14126. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93526-9>
- [10] Shih ML, Lawal B, Cheng SY, Olugbodi JO, Babalghith AO, Ho CL, *et al.* Large-scale transcriptomic analysis of coding and non-coding pathological biomarkers, associated with the tumor immune microenvironment of thyroid cancer and potential target therapy exploration. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:923503. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.923503>
- [11] Payne K, Brooks J, Spruce R, Batis N, Taylor G, Nankivell P, *et al.* Circulating Tumour Cell Biomarkers in Head and Neck Cancer: Current Progress and Future Prospects. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1115. <https://doi.org/10.3390/cancers11081115>
- [12] Dennis G Jr, Sherman BT, Hosack DA, Yang J, Gao W, Lane HC, *et al.* DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol*. 2003;4(5):P3. <https://doi.org/10.1002/jbt.20304>
- [13] Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, *et al.* Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(W1):W90–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw377>
- [14] Wu T, Hu E, Xu S, Chen M, Guo P, Dai Z, *et al.* clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *Innovation (Camb)*. 2021;2(3):100141. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100141>
- [15] Simmonds MJ, Gough SC. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
- [16] Cummins C, Ahamed A, Aslam R, Burgin J, Devraj R, Edbali O, *et al.* The European Nucleotide Archive in 2021. *Nucleic Acids Res*. 2022;50(D1):D106–D110. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1051>
- [17] Kapushesky M, Adamusiak T, Burdett T, Culhane A, Farne A, Filippov A, *et al.* Gene Expression Atlas update—a value-added database of microarray and sequencing-based functional genomics experiments. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(Database issue):D1077–81. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr913>
- [18] Lau SF, Cao H, Fu AKY, Ip NY. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(41):25800–25809. <https://doi.org/10.1073/pnas.2008762117>
- [19] Zhang S, Wang Q, Han Q, Han H, Lu P. Identification and analysis of genes associated with papillary thyroid carcinoma by bioinformatics methods. *Biosci Rep*. 2019;39(4):BSR20190083. <https://doi.org/10.1042/BSR20190083>
- [20] Hossain MA, Asa TA, Rahman MM, Uddin S, Moustafa AA, Quinn JMW, *et al.* Network-Based Genetic Profiling Reveals Cellular Pathway Differences Between Follicular Thyroid Carcinoma and Follicular Thyroid Adenoma. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1373. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041373>
- [21] Andalib KMS, Rahman MH, Habib A. Bioinformatics and cheminformatics

- approaches to identify pathways, molecular mechanisms and drug substances related to genetic basis of cervical cancer. *J Biomol Struct Dyn.* 2023;1-16. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2179542>
- [22] Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, Jensen LJ. Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data. *J Proteome Res.* 2019;18(2):623-632. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00702>
- [23] Wan Y, Zhang X, Leng H, Yin W, Zeng W, Zhang C. Identifying hub genes of papillary thyroid carcinoma in the TCGA and GEO database using bioinformatics analysis. *PeerJ.* 2020;8:e9120. <https://doi.org/10.7717/peerj.9120>
- [24] Guo Q, Qiu P, Yao Q, Chen J, Lin J. Integrated Bioinformatics Analysis for the Screening of Hub Genes and Therapeutic Drugs in Androgen Receptor-Positive TNBC. *Dis Markers.* 2022;2022:4964793. <https://doi.org/10.1155/2022/4964793>
- [25] Qiu K, Li K, Zeng T, Liao Y, Min J, Zhang N, *et al.* Integrative Analyses of Genes Associated with Hashimoto's Thyroiditis. *J Immunol Res.* 2021;2021:8263829. <https://doi.org/10.1155/2021/8263829>

Artículo original

Diabetes *mellitus de novo* en pacientes hospitalizados durante la pandemia en un hospital de cuarto nivel en Bogotá

David Barrios Laverde  ¹, Natalia Adams González ², Andrés Flórez Romero ³

¹Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia

²Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia

³Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Barrios Laverde D, Adams González N, Flórez Romero A. Diabetes *mellitus* de novo en pacientes hospitalizados durante la pandemia en un hospital de cuarto nivel en Bogotá. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e848. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.848>

Recibido: 12/Octubre/2023

Aceptado: 05/Marzo/2024

Publicado: 19/Marzo/2024

Resumen

Contexto: la diabetes *mellitus* tiene una alta prevalencia a nivel mundial y constituye un factor de riesgo para discapacidad y muerte. A nivel intrahospitalario puede llegar a tener un alto impacto en los desenlaces.

Objetivo: describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes a los cuales se les realizó diagnóstico de diabetes *mellitus de novo* durante su estancia hospitalaria, durante la situación de pandemia por SARS-CoV-2.

Metodología: estudio observacional descriptivo retrospectivo, cuya población fueron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el Hospital Universitario Mayor Méderi, en el periodo de junio a noviembre del año 2020.

Resultados: se diagnosticaron 219 casos de diabetes *mellitus de novo*, donde la edad promedio fue de 63 años y con una proporción mayormente masculina (65%). Entre los antecedentes, el más común fue la hipertensión arterial (HTA) (39%) y solo el 4% tenía conocimiento que padecía prediabetes, donde el 1,83% de ellos eran usuarios de metformina. El 36% tenía peso adecuado y el 46% de los pacientes tuvieron diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, de los cuales el 49% requirió corticoides. Entre las complicaciones más comunes estuvieron la lesión renal aguda (LRA) con un 32% y las complicaciones cardiovasculares (CCV) con un 21%. En total, la mortalidad fue del 12% y al evaluar las variables, la LRA presentó diferencia en el grupo de fallecidos con un 81% y en sobrevivientes con un 26%. Los pacientes con CCV presentaron más LRA y más infecciones intrahospitalarias comparados con los pacientes sin CCV (52% vs. 27% para LRA) y (26% vs. 10% para infecciones intrahospitalarias).

Conclusiones: a pesar de los avances en su tratamiento, la diabetes *mellitus* persiste como una enfermedad subdiagnosticada a nivel intrahospitalario y se requieren ampliar los estudios para determinar los factores de riesgo que se enfocan en su detección temprana.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, diabetes *mellitus de novo*, intrahospitalario, pandemia, SARS-CoV-2, COVID-19.

Destacados

- Hasta la fecha, este es el estudio con más pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus de novo* intrahospitalarios en Colombia.
- Se evidencia una baja presentación de comorbilidades en los pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus de novo*, por tanto, es crucial adherirse a las políticas de tamizaje ambulatorio para realizar un diagnóstico oportuno y evitar progresar en la historia natural de la enfermedad.
- La diabetes *mellitus* es una enfermedad subdiagnosticada a nivel intrahospitalario y se requieren ampliar los factores de riesgo a tener en cuenta para realizar tamizaje intrahospitalario.

 **Correspondencia:** David Barrios, calle 24 # 29-45, Hospital Universitario Mayor Méderi, Bogotá, Colombia.
Correo-e: davide.barrios@urosario.edu.co

New onset Diabetes mellitus in hospitalized patients during the pandemic at a four-level hospital in Bogota

Abstract

Background: Diabetes Mellitus have high prevalence in the world. It constitutes a risk factor for disability and mortality. In-hospital it could have a highly impact on outcomes.

Purpose: Describe the sociodemographic and clinical characteristic of patients of whom new onset diabetes mellitus diagnosis was made during his hospital stay, during the SARS-CoV-2 pandemic.

Methodology: Observational, descriptive retrospective study. Population was adult patients, hospitalized in Hospital Universitario Mayor Mederi, during the period covered between June to November of 2020.

Results: New Onset diabetes mellitus diagnosis was made in 219 cases. Average age was 63 years, with a masculine majority 64,84%. The most common comorbidity was arterial hypertension 38,81%. Only 3,65% had a previous diagnosis of prediabetes and 1,83% was metformin users. 35,62% had normal weight. 51% had an admission diagnosis of infection. 46,12% of the admission was due to SARS-CoV-2 infection. Corticoid administration was required in 48,86% of the patients. The most common complication was acute renal injury (ARI) 32,42% and cardiovascular complications 21,00%. Mortality was 12,33%. When evaluating the variables according to mortality, acute renal failure show differences in the deceased group 81,46% and in the survivors 25,52%. Based on the presentation of cardiovascular complications (CCV), the ARI show differences with 52,17% in patients with CCV vs 27,17% in the group without CCV, and patients with in-hospital infections also show differences, 26,09% in the group with CCV vs 10,40%. Based on the length of hospitalization, patients with admission diagnosis of infection were 24,32% in the group of shorth, 58,82% in the group of medium and 74,03% in the group of long stay, showing differences in the groups.

Conclusions: Diabetes mellitus despites advances in its treatment, persist as an underdiagnosis disease at the hospital level, and require more studies to determine risk factors that focus on early detection.

Keywords: Diabetes mellitus, New onset diabetes mellitus, in-hospital, Pandemic, SARS-CoV-2, COVID 19.

Highlights

- To date, this is the study with the highest number of patients diagnosed with intrahospital de Novo diabetes mellitus in Colombia. Here, we can observe the potential intrahospital impact of this disease.
- There is a low occurrence of comorbidities among patients diagnosed with de Novo diabetes mellitus. Therefore, it is crucial to adhere to outpatient screening policies to facilitate timely diagnosis and prevent progression in the natural history of the disease.
- Diabetes mellitus is an underdiagnosed disease at the intrahospital level, and there is a need to expand the risk factors considered for intrahospital screening

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) hace parte de un conjunto de enfermedades heterogéneas caracterizadas por la hiperglucemia crónica, donde la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente, siendo dependientes de múltiples factores genéticos y ambientales (1, 2).

A nivel mundial, la diabetes tiene una prevalencia en adultos del 9,3% de la población, lo que corresponde a 463 millones de personas, así como una tendencia al aumento, ya que para el año 2045 se estima que el 10,9% de la población mundial tendrá DM (3). En Colombia

se ha documentado su prevalencia en el registro directo de enfermedades de alto costo, con un valor superior a los 1,3 millones de personas (4), y también se ha estimado su prevalencia en el informe de la Federación Internacional de Diabetes, en más de 2,8 millones de personas (5). Para Bogotá, esta prevalencia se estima en alrededor del 8,1% de la población (6).

La diabetes, siendo una patología multisistémica, trae consigo múltiples complicaciones asociadas al daño micro y macrovascular; tales como la retinopatía diabética, con una prevalencia de 12% en pacientes de diagnóstico reciente (7). En relación con la

disfunción microvascular renal, estudios basados en la medición de la albuminuria como biomarcador asociado al daño de la microvasculatura han demostrado que el valor aumenta conforme avanza la enfermedad (8).

Las complicaciones secundarias al daño macrovascular corresponden a la principal causa de mortalidad y discapacidad en los pacientes diabéticos, entre ellas, la enfermedad cardiovascular isquémica, la cual condiciona al 52% de las muertes en pacientes con DM tipo 2. Además, el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) aumenta un 2,3% en diabéticos más que en la población sana y la probabilidad de progresar a una enfermedad isquémica ulcerada, en el contexto de enfermedad arterial periférica a 10 años, es mayor del 20% (9).

Para el año 2011, en Colombia, el 2,8% de la mortalidad en hombres y el 5,1% en mujeres entre los 20 y los 79 años fue secundaria a DM, situando así a la DM como la quinta causa de muerte en Colombia (10). De este modo, la DM tiene una significativa tasa de mortalidad y representa un alto costo para el sistema de salud actual (11-12).

A nivel intrahospitalario, las crisis hiperglucémicas se suelen presentar con frecuencia y múltiples causas pueden desencadenar una crisis hiperglucémica en el paciente hospitalizado, por ejemplo, el estrés fisiológico propio de la enfermedad por el efecto de la terapia médica (glucocorticoides, por nombrar uno) (13) o por un mal control de la DM. Un estudio publicado por Umpierrez *et al.* (14) encontró en 2030 pacientes que aquellos sin antecedentes conocidos de DM que presentaron hiperglucemia intrahospitalaria, tuvieron una mayor proporción de ingreso a la UCI, comparado con diabéticos conocidos (29% vs. 14%), un tiempo de estancia más prolongado (9,7 vs. 4,5 días) y una mortalidad más alta (16% vs. 3%).

Por su parte, los pacientes con diagnóstico de hiperglucemia *de novo* tienen una mayor mortalidad y peores desenlaces comparados con los diabéticos conocidos y los pacientes normoglucémicos. En un estudio realizado por Hoang *et al.* (15), en una unidad de cuidados intensivos, se documentó una prevalencia de DM *de novo* del 13,7%.

En Colombia, actualmente se cuenta con datos muy escasos del comportamiento de la DM intrahospitalaria, y en un estudio realizado en Bogotá en 2014, se describió a 318 paciente diabéticos en un hospital de alta complejidad, donde en 35 (11%) ellos se realizó el diagnóstico *de novo* de forma intrahospitalaria y se validó que los pacientes diabéticos *de novo* tuvieron en promedio mayores niveles de glucemia (450 mg/dl), comparados con aquellos con diagnóstico conocido (276 mg/dl) y hemoglobina glucosilada (9,7% vs. 8,2%) en pacientes *de novo* vs. aquellos con diagnóstico conocido (16).

A partir de junio del año 2020, durante la pandemia del virus SARS-CoV-2, se implementó el tratamiento con dexametasona según el estudio RECOVERY (17), donde una de las complicaciones asociada al uso de glucocorticoides fueron las crisis hiperglucémicas, las cuales fueron más prevalentes en paciente diabéticos. Dado el alto número de pacientes tratados con dexametasona durante la pandemia, es de esperar un aumento de las crisis hiperglucémicas intrahospitalarias y un aumento en la incidencia de DM *de novo* intrahospitalaria (3, 13, 18).

En el presente estudio se documenta de forma detallada la presentación clínica de los pacientes con diagnóstico de DM *de novo* de forma intrahospitalaria, durante la pandemia del virus SARS-CoV-2, entre junio y noviembre del año 2020, en un hospital de cuarto nivel de la ciudad de Bogotá.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, con pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de DM *de novo* realizado de forma intrahospitalaria en el Hospital Universitario Mayor Méderi, durante el periodo comprendido entre junio y noviembre del año 2020, encontrando en total de 219 pacientes para su análisis. Se excluyeron aquellos que tuvieran antecedente de diabetes o que carecieran de registros de sus antecedentes patológicos y farmacológicos en la historia clínica, pacientes que tuvieran anemia al momento de la toma de la HbA1C, que hubieran tenido transfusiones durante la hospitalización en

curso o previas a la toma de la HbA1C, antecedentes de hemoglobinopatías, antecedentes de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, pacientes embarazadas, pacientes con enfermedad renal crónica en terapia de remplazo renal o con requerimiento de tratamiento con eritropoyetina y pacientes usuarios de análogos de GLP-1.

Una vez cumplidos los criterios de inclusión y exclusión, se procedieron a documentar las variables sociodemográficas como: edad y sexo, antecedentes personales de falla cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva crónica, arterioesclerosis carotidea, hipertensión arterial, uso de antihipertensivos y su tipo (en caso de que aplicara), dislipidemia, prediabetes, uso de iSGLT2 indicado para manejo de falla cardiaca, uso de metformina y dosis, enfermedad renal crónica y grado de la misma, ataque cerebrovascular, diabetes *mellitus* gestacional, uso de corticoides, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso, antecedente familiar de diabetes y variables clínicas como: peso, talla, índice de masa corporal (IMC), clasificación del IMC, glucometría al ingreso, nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1C), presentación de cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar, estado mixto, requerimiento de insulina intrahospitalaria, tipo de insulina, dosis promedio de insulina durante la hospitalización, uso de corticoide intrahospitalario (dosis y duración), presentación de lesión renal aguda (LRA) (y su estadio), requerimiento de unidad de cuidado intensivo (UCI) (y tiempo de estancia), diagnóstico de infección al ingreso, infección por SARS-CoV2, complicaciones infecciosas intrahospitalarias (y su tipo), complicaciones de origen cardiovascular, tratamiento para diabetes al egreso, mortalidad intrahospitalaria (y su causa).

El protocolo fue avalado por el comité de investigación del Hospital Universitario Mayor Méderi y por el comité de ética de la Universidad del Rosario. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo para las variables cuantitativas de cuartiles, promedios y desviaciones estándar, las cuales serán reportadas junto con el p-valor de la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk; para las variables cualitativas se reportarán frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

En el periodo comprendido entre junio y noviembre del año 2020, se reportaron 3523 hemoglobinas glucosiladas en el laboratorio institucional, posterior a la revisión de historias clínicas se encontró que se diagnosticaron 219 casos de DM de novo. Las características sociodemográficas, clínicas, complicaciones, tratamiento al egreso y desenlaces hospitalarios se muestran en las tablas 1 y 2.

La edad promedio de los 219 pacientes fue de 63 años, con una desviación estándar de 14; incluyendo en mayor proporción sujetos del sexo masculino (64,84%, n = 142). El antecedente patológico que se encontró con más frecuencia fue la hipertensión arterial (38,81%), seguido del antecedente de falla cardiaca (11,87%) y de enfermedad coronaria (9,13%). Otros antecedentes que se encontraron con menor frecuencia fueron dislipidemia (6,39%), ACV (3,20%) y enfermedad renal crónica (ERC) (6,85%). Llama la atención que el 3,65% (n = 8) de los pacientes tuvieron diagnóstico de prediabetes y el 1,83% (n = 4) recibieron tratamiento con metformina.

Tabla 1. Descripción sociodemográfica y de antecedentes los pacientes

Característica	Total (N = 219)
Sociodemográficas	
Edad (años), promedio (DS)	63,60 (14,00)
Hombres, n (%)	142 (64,84)
Antecedentes	
	n (%)
Antecedente de falla cardiaca, n (%)	26 (11,87)
Antecedente de enfermedad coronaria, n (%)	20 (9,13)
Antecedente de enfermedad arterioesclerótica carotidea, n (%)	1 (0,46)
Antecedente de enfermedad renal crónica (ERC), n (%)	15 (6,85)
Clasificación de la ERC	
KDIGO 1, n (%)	0 (0,00)
KDIGO 2, n (%)	2 (13,33)
KDIGO 3A, n (%)	6 (40,00)
KDIGO 3B, n (%)	5 (33,33)
KDIGO 4, n (%)	1 (6,67)
KDIGO 5, n (%)	1 (6,67)
Antecedentes de dislipidemia, n (%)	14 (6,39)
Antecedentes de ACV, n (%)	7 (3,20)
Antecedentes de hipertensión arterial, n (%)	85 (38,81)
Antecedentes de uso de corticoides, n (%)	7 (0,32)
Antecedentes de prediabetes, n (%)	8 (3,65)
Antecedentes de uso de metformina, n (%)	4 (1,83)

Nota: DS: desviación estándar; (%): porcentaje; n: valor absoluto; ACV: accidente cerebrovascular; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes tenían una mediana de peso de 74 kilogramos, talla promedio de 1,63 metros y mediana en el índice de masa corporal de 27,4 kg/m². Al categorizar el IMC, encontramos que el

35,62% tenía peso adecuado, el 36,53% sobrepeso, el 15,53% obesidad grado 1, el 6,85% obesidad grado 2 y el 5,48% obesidad grado 3. En el 51% (n = 115) de los pacientes se diagnosticó infección

al ingreso, mientras que el 46,12% (n=101) presentó infección por SARS-CoV-2. La mediana de glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1C) fue de 199 mg/dl y de 7,2%, respectivamente. Se presentaron crisis hiperglucémicas en el 19,63% (n = 43) de los pacientes, distribuidas así: 46,51% con cetoacidosis, 32,56% con estado hiperosmolar y 20,93% con estado mixto. Por otra parte, el 58,45% de los pacientes requirieron manejo con insulina durante la hospitalización, de los cuales el 91,4% requirió manejo con insulina basal con una dosis promedio de 26 unidades internacionales RIC [13,50-40,13]; mientras tanto, el 48,86% de los pacientes recibieron corticoides, dentro de los cuales la dexametasona fue el más común (47,03%), con una mediana de dosis equivalente a 37,5 mg de prednisolona y una mediana de duración del tratamiento con corticoides de 10 días.

En cuanto a las complicaciones presentadas durante la hospitalización, la más común fue la LRA, con un 32,42% (n = 71), luego las CCV con un 21%, seguidas de las infecciones adquiridas de forma intrahospitalaria con un 13,7%, siendo la más común la infección pulmonar en un 50% (n = 15), seguida de la infección de piel o tejido celular subcutáneo y de la infección renal o genitourinaria, ambas presentes en el 16,67% de los pacientes.

El 30,14% (n = 66) de los pacientes requirieron manejo en UCI, con una mediana de tiempo de estancia de 7 días RIC [3,00-11,50] y, en cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, se documentó una mediana de 8 días RIC [4,00-13,00]. La mortalidad se documentó en el 12,33% (n = 27), siendo las principales causas reportadas las etiologías cardiovascular y pulmonar, ambas con un 4,11%.

Tabla 2. Descripción de presentación clínica y de complicaciones intrahospitalarias

Característica	Total (N = 219)
Clínicas	
Peso (kg), mediana [RIC]	74 [63,00-85,00]
Talla (m), Promedio (DS)	1,63 (0,08)
Índice de masa corporal (IMC), mediana [RIC]	27,4 [24,00-31,00]
Categoría IMC	
Peso adecuado, n (%)	78 (35,62)
Sobrepeso, n (%)	80 (36,53)
Obesidad 1, n (%)	34 (15,53)
Obesidad 2, n (%)	15 (6,85)
Obesidad 3, n (%)	12 (5,48)
Diagnóstico de infección al ingreso, n (%)	115 (52,51)
Infección por SARS-CoV2, n (%)	101 (46,12)
Glucosa (mg/dl), mediana [RIC]	199 [155,00-339,00]

Hemoglobina glicosilada (%), mediana [RIC]	7,2 [6,70–10,60]
Cetoacidosis diabética, n (%)	20 (9,13)
Estado hiperosmolar no cetónico, n (%)	14 (6,39)
Estado mixto: cetoacidosis diabética + estado hiperosmolar, n (%)	9 (4,11)
Requerimiento de insulino terapia, n (%)	128 (58,45)
Insulina glargina, n (%)	117 (53,42)
Insulina glulisina, n (%)	65 (29,68)
Insulina cristalina, n (%)	7 (3,20)
Insulina lispro, n (%)	29 (13,24)
Dosis promedio de insulina recibida durante la hospitalización (UI), mediana [RIC]	26 [13,50–40,13]
Requerimiento de corticoide intrahospitalario, n (%)	107 (48,86)
Tipo de corticoide	
Dexametasona, n (%)	103 (47,03)
Hidro cortisona, n (%)	1 (0,04)
Metilprednisolona, n (%)	1 (0,04)
Prednisona, n (%)	2 (0,09)
Dosis equivalente, mg, mediana [RIC]	37,5 [37,50–37,50]
Duración de corticoide intrahospitalario en días, mediana [RIC]	10 [7,00–10,00]
Requerimiento de UCI, n (%)	66 (30,14)
Tiempo de estancia en UCI en días, mediana [RIC]	7 [3,00–11,50]
Tiempo de estancia hospitalaria en días, mediana [RIC]	8 [4,00–13,00]
Complicaciones	
LRA, n (%)	71 (32,42)
KDIGO 1, n (%)	33 (15,07)
KDIGO 1, n (%)	18 (8,22)
KDIGO 3 n (%),	20 (9,13)
Complicaciones infecciosas intrahospitalarias, n (%)	30 (13,70)
Complicaciones de origen cardiovascular, n (%)	46 (21,00)
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	27 (12,33)

Tratamiento al egreso	
Dieta, n (%)	78 (35,62)
Hipoglicemiantes orales, n (%)	105 (47,95)
Insulina preprandial, n (%)	57 (26,03)
Insulina basal, n (%)	74 (33,79)

Nota: RIC: rango intercuartílico; DS: desviación estándar; (%): porcentaje; n: valor absoluto; LRA: lesión renal aguda; IMC: índice de masa corporal.

Fuente: elaboración propia.

Las variables descritas según mortalidad se reportan en la tabla 3, asociadas con su medida de efecto e intervalo de confianza del 95% (IC). La edad promedio en los fallecidos vs. los sobrevivientes fue de 72,52 años vs. 62,34 años, reportando una diferencia de medias entre los grupos de 10,18 años (IC 95% = 5,29–15,06) y una diferencia entre los dos grupos. Con respecto al sexo, no se encontraron diferencias al evaluar hombres y mujeres según mortalidad.

En cuanto a la crisis hiperglucémica, se encontró diferencia entre los grupos según mortalidad, así: en cetoacidosis un 22,22% en el grupo de fallecidos vs. un 7,29% en el de sobrevivientes (OR = 3,24; IC 95% = 1,33–10,40) y en los pacientes con estado mixto con un 11,11% y un 3,13% (OR = 3,19; IC 95% = 1,05–16,07), entre fallecidos y sobrevivientes, respectivamente; aunque entre los grupos en los pacientes con estado hiperosmolar no se observó diferencia al ser evaluados según mortalidad y la LRA fue más frecuente en los pacientes fallecidos en el 81,48% (n = 22), comparado con los sobrevivientes en el 25,52% restante (n = 49) (OR = 12,38; IC 95% = 4,75–39,37); esta diferencia persiste si se evalúa según el grado de LRA, como se describe en la tabla 3. Otras de las

complicaciones intrahospitalarias que presentan diferencia entre los grupos al analizarlos por mortalidad, fueron la presentación de infecciones intrahospitalarias y la presentación de complicaciones cardiovasculares (OR = 3,68; IC 95% = 1,66–10,09) y (OR = 14,09; IC 95% = 5,75–37,67), respectivamente.

El 81,48% de los pacientes que fallecieron y requirieron UCI vs. el 22,92% de los que sobrevivieron (OR = 14,25; IC 95% = 5,44–45,50), dejan en evidencia una diferencia entre los grupos.

Las variables descritas, según la presentación de CCV intrahospitalarias, aparecen en la tabla 4, asociadas con su medida de efecto e intervalo de confianza del 95% (IC).

Los pacientes con antecedente de falla cardíaca y enfermedad coronaria, como es de esperar, presentaron diferencias entre los grupos, al compararlos según la presentación de CCV intrahospitalarias, además, también se encontraron otras diferencias como: ERC con un 15,22% en el grupo con complicaciones cardiovasculares vs. un 4,62% en el grupo sin complicaciones, y la HTA con un 58,7% en el grupo de complicaciones vs. un 33,53% en el grupo sin complicaciones.

Tabla 3. Descripción de las variables según mortalidad

Característica	Fallecido (n = 27)	Sobreviviente (n = 192)	Medida de efecto*
Edad en años, promedio (DS)	72,52 (11,84)	62,34 (13,93)	10,18 (5,29–15,05) ^a
Sexo			
Masculino, n (%)	19 (70,38)	123 (64,07)	1,32 (0,56–3,38)
Femenino, n (%)	8 (29,62)	69 (35,94)	
Cetoacidosis diabética, n (%)	6 (22,22)	14 (7,29)	3,24 (1,33–10,40)
Estado hiperosmolar no cetónico, n (%)	3 (11,11)	11 (5,73)	1,81 (0,63–8,02)
Estado mixto, n (%)	3 (11,11)	6 (3,13)	3,19 (1,05–16,07)
LRA, n (%)	22 (81,48)	49 (25,52)	12,38 (4,75–39,37) ^a
KDIGO 1, n (%)	6 (22,22)	27 (14,06)	5,10 (1,84–20,61) ^a
KDIGO 2, n (%)	6 (22,22)	12 (6,25)	11,00 (3,79–48,51) ^a
KDIGO 3, n (%)	10 (37,04)	10 (5,21)	21,67 (7,80–87,23) ^a
Complicaciones infecciosas intrahospitalarias, n (%)	9 (33,33)	21 (10,94)	3,68 (1,66–10,09) ^b
Complicaciones de origen cardiovascular, n (%)	19 (70,37)	27 (14,06)	14,09 (5,75–37,67) ^a

Nota: DS: desviación estándar; (%): porcentaje; n: valor absoluto; LRA: lesión renal aguda. *la medida de efecto se calculó con la diferencia de medias para las variables cuantitativas y con una OR para las variables cualitativas; a $p < 0,001$; b $p < 0,01$.

Fuente: elaboración propia.

Se evidenció una diferencia entre grupos, encontrando que se presentó LRA en un 52,17% de los pacientes con CCV vs. solo un 27,17% en el grupo sin complicaciones, (OR = 2,9; IC 95% = 1,49–5,73), esta misma diferencia entre grupos se mantiene cuando se evalúa la LRA según el grado, como se reporta en la tabla 4. Los pacientes que presentaron infecciones intrahospitalarias también presentaron diferencias entre grupos, encontrando un 26,09% en el grupo que presentaron CCV vs. un 10,4% en el grupo que

no presentó esta complicación. Finalmente, se documentó diferencia en el requerimiento de UCI al ser evaluados en función de la presentación de CCV, así: 54,35% en los pacientes con CCV la requirieron vs. 23,7% para los pacientes sin CCV, (OR = 3,8; IC 95% = 1,93–7,58), con un tiempo de estancia en UCI promedio de cuatro días vs. siete días, sin diferencia entre los grupos. Por último, se presentó una mayor mortalidad en el grupo con CCV vs. los pacientes sin CCV, de acuerdo con los valores reportados en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de las variables según presentación de complicaciones cardiovasculares

Característica	Complicaciones cardiovasculares (Sí) (n = 46)	Complicaciones cardiovasculares (No) (n = 173)	Medida de efecto*
Antecedentes de falla cardiaca, n (%)	16 (34,78)	10 (5,78)	8,52 (3,56–21,40) a
Antecedentes de enfermedad coronaria, n (%)	12 (26,09)	8 (4,62)	6,29 (2,74–18,16) a
Antecedentes de enfermedad renal crónica (ERC), n (%)	7 (15,22)	8 (4,62)	3,21 (1,31–10,48)
Antecedentes de HTA, n (%)	27 (58,70)	58 (33,53)	2,80 (1,44–5,54)b
LRA, n (%)	24 (52,17)	47 (27,17)	2,90 (1,49–5,73)b
KDIGO 1, n (%)	10 (21,74)	23 (13,29)	2,28 (1,07–5,90)
KDIGO 2, n (%)	6 (13,04)	12 (6,94)	2,53 (1,03–8,34)
KDIGO 3, n (%)	8 (17,39)	12 (6,94)	3,37 (1,44–10,19)
Complicaciones infecciosas intrahospitalarias, n (%)	12 (26,09)	18 (10,40)	3,03 (1,30–6,88)
Requerimiento de UCI, n (%)	25 (54,35)	41 (23,70)	3,80 (1,93–7,58)a
Tiempo de estancia en UCI en días, mediana (RIC)	4,00 (2,00–11,00)	7,00 (4,00–12,00)	-3,05 (-8,62–2,51)
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	19 (41,30)	8 (4,62)	14,09 (5,75–37,68)a

Nota: RIC: rango intercuartílico; (%): porcentaje; n: valor absoluto; LRA: lesión renal aguda.

* La medida de efecto se calculó con la diferencia de medias para las variables cuantitativas y con OR para las variables cualitativas; a $p < 0,001$; b $p < 0,01$.

Fuente: elaboración propia.

Se realizó una categorización en tres grupos según la duración de la hospitalización en: corta (≤ 5 días), media (de 5 a 10 días) y larga (≥ 10 días), asociado con su medida de efecto e intervalo de confianza del 95% (IC), y se realizó una descripción de las variables según estos grupos la cual se reporta en la tabla 5. En el grupo de pacientes de corta estancia se documentó infección al ingreso en el 24,32%, para el de media en el 58,82% y para el de larga en el 74,03%, reportando diferencias entre los grupos de media y larga estancia, como

se anota en la tabla 5. Los pacientes con infección por SARS-CoV-2, al evaluarlos en función de la estancia, se presentaron así: 21,62%, 52,94% y 63,64%, en los grupos de corta, media y larga estancia, respectivamente, con diferencias entre los grupos como se reporta en la tabla 5, según su medida de efecto. Al describir los pacientes que requirieron insulina, según los grupos de tiempo de estancia se reporta, 44,59% en corta, 58,82% en media y 71,43% en larga estancia, sin diferencias en el grupo de media y con diferencias en el grupo

de larga (OR = 3,07; IC 95% = 1,58–6,13). En los grupos de corta, media y larga estancia se documentó el requerimiento de corticoide en un 21,62 %, 55,88 % y 68,83 % de los pacientes de cada grupo, respectivamente, con diferencias en el grupo de media estancia (OR= 4,52; IC 95 % = 2.20–9,64) y en el grupo de larga (OR=7,83; IC 95 % = 3,82–16,82).

Para los pacientes con infección intrahospitalaria (II) se reportó que el 1,35% tuvieron II en el grupo de corta, 5,88% en el grupo de media y 32,47% en el grupo de larga, reportando similitud para el grupo de media, y evidenciando diferencias entre los grupos de larga estancia (OR= 30,43; IC 95 % = 6,16–736,98).

Tabla 5. Descripción de las variables según tiempo de estancia hospitalaria

Característica	≤ 5 días (n = 74)	5 a 10 días (n = 68)	≥ 10 días (n = 77)	Medida de efecto entre 5 y 10 días vs. ≤ 5 días*	Medida de efecto entre ≥ 10 días vs. ≤ 5 días*
Infección al ingreso, n (%)	18 (24,32)	40 (58,82)	57 (74,03)	4,38 (2,16–9,18)	8,66 (4,22–18,63)a
Infección por SARS- CoV-2, n (%)	16 (21,62)	36 (52,94)	49 (63,64)	4,02 (1,96–8,55)	6,22 (3,07–13,18)a
Requerimiento de insulina, n (%)	33 (44,59)	40 (58,82)	55 (71,43)	1,77 (0,91–3,47)	3,07 (1,58–6,13)b
Requerimiento de corticoide, n (%)	16 (21,62)	38 (55,88)	53 (68,83)	4,52 (2,20–9,64)	7,83 (3,82–16,82)a
Infección intrahospitalaria, n (%)	1 (1,35)	4 (5,88)	25 (32,47)	4,11 (0,55–114,30)	30,43 (6,16–736,98)a

Nota: (%): porcentaje; n: valor absoluto; * La medida de efecto se calculó con la diferencia de medias para las variables cuantitativas y con OR para las variables cualitativas; a p < 0,001; b p < 0,01.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La DM es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial, según el estudio CARMELA, para la ciudad de Bogotá dicha prevalencia se estima en el 8,1% de la población (3, 6) y, al evaluar la característica sociodemográfica, nuestro estudio mostró una población con edades similares a lo reportado previamente en otros estudios, pero, contrario a lo reportado en estos mismos estudios, en nuestro grupo de pacientes predominó el sexo masculino con un 64,84% (14–16).

Dentro de las complicaciones asociadas a la DM, las relacionadas al daño macrovascular, como son la enfermedad coronaria, el ACV y la enfermedad arterial oclusiva crónica, causan una alta carga de morbilidad en estos pacientes y aumentan el riesgo de mortalidad (9). Al realizar una comparación con el estudio publicado por Osuna *et al.* (16), las siguientes se describen dentro de las comorbilidades: el ACV con un 8,5%, la enfermedad coronaria con un 5,7% y la enfermedad arterial periférica con un 2,8%,

de esta forma se evidencia que la carga de comorbilidades dadas por el daño macrovascular fue baja en los pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus de novo* intrahospitalaria, hallazgo que fue similar en nuestro estudio, esto nos puede indicar que solo tener en cuenta estas manifestaciones como criterio de tamizaje, podría llevar a un subdiagnóstico de la misma a nivel intrahospitalario, aunque se requieren de otros estudios para confirmar dicha hipótesis.

Una de las comorbilidades que se presenta con mayor prevalencia en los estudios de pacientes con antecedentes conocidos de DM es la HTA, reportando datos de hasta el 71,3%, y en nuestro estudio mostró un alto porcentaje (38,81%) de pacientes con esta misma comorbilidad, esto puede indicar que dicha asociación se presenta desde etapas tempranas de la enfermedad, sin embargo, se requieren más estudios para confirmar esta observación (16). Un hallazgo importante de nuestro estudio es el bajo número de pacientes reportados con antecedente de prediabetes al ingreso, para nuestra cohorte fue del 3,65%, y en cuanto al tratamiento ambulatorio con metformina, este solo fue del 1,83%. Estos bajos porcentajes de diagnóstico y tratamiento están en concordancia con lo reportado en la literatura, donde según predicciones estadísticas a nivel mundial, un 50,1% de los pacientes diabéticos desconocen de su condición (3).

Nuestro estudio reportó que más de la mitad de los pacientes ingresaron con diagnóstico de infección, hallazgo esperado para el contexto de la pandemia y que se evidencia al ver que la mayoría de las infecciones fueron por SARS-CoV-2; si a esto le sumamos que a un porcentaje similar de paciente se les dio tratamiento con corticoides, con su subsecuente riesgo de generar crisis hiperglucémica, se podría plantear que esta combinación de factores pudo haber derivado en una mayor búsqueda y, por tanto, un mayor número de pacientes diagnosticados con diabetes de forma intrahospitalaria (13).

Alrededor de una quinta parte (19,63%) de los pacientes con DM de novo presentaron crisis hiperglucémicas, por lo que sin duda se resalta la importancia de identificar tempranamente a

estos pacientes para disminuir el impacto de estas complicaciones.

Al realizar una descripción de las variables según mortalidad, se encontró un mayor número de pacientes con CCV, infecciones intrahospitalarias y LRA en el grupo de fallecidos, las mismas variables que se han reportado en otros estudios, lo que se encuentra en concordancia con la fisiopatología del paciente crítico (14). Otras variables que mostraron una mayor presentación de casos en el grupo de fallecidos fueron: la infección al ingreso, la infección por SARS-CoV-2 y el uso de corticoide intrahospitalario.

Es importante destacar que el 21% de los pacientes con DM de novo presentaron CCV durante su hospitalización. Nuestros datos muestran una mayor presentación de CCV intrahospitalarias en el grupo de fallecidos, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura sobre la relación de daño macrovascular en esta enfermedad (9).

Adicionalmente, se encontró un mayor número de paciente con ERC en el grupo de complicaciones cardiovasculares, sugiriendo que el daño micro y macrovascular ocurre al tiempo en nuestros pacientes, además de esto, el número de pacientes que presentaron complicaciones infecciosas intrahospitalarias también fue mayor en los pacientes con manifestaciones cardiovasculares, este punto podría estar en relación a un tiempo de estancia intrahospitalaria más prolongado, sin embargo, se deben de realizar estudios prospectivos que permitan demostrar esta hipótesis.

El uso de corticoides es una práctica común a nivel intrahospitalario, es por esto que sus efectos secundarios como las crisis hiperglucémicas y la inmunosupresión, entre otros, deben ser tenidos en cuenta a la hora de formular y definir las dosis de los mismos, especialmente en pacientes con patologías infecciosas y con alteraciones de su sistema inmunitario, siendo lo anterior una posible explicación para una mayor estancia hospitalaria, hallazgo que documentamos en nuestros resultados y que requiere de otros estudios para su confirmación (13).

Conclusión

Hasta la fecha, este estudio representa la muestra más grande de pacientes con diabetes *mellitus de novo* diagnosticada de forma intrahospitalaria en Colombia. El impacto de esta enfermedad radica en un porcentaje significativo de pacientes con crisis hiperglucémicas, LRA, CCV e infecciones intrahospitalarias.

Con estos datos, podemos indicar que se requiere de una mayor adherencia a las políticas de tamizaje ambulatorio para la diabetes *mellitus*, con miras a lograr una detección temprana de la misma y que se impacte en las complicaciones propias de la enfermedad, además de intervenir aquellos factores de riesgo modificables de la misma.

A nivel intrahospitalario se suele realizar una búsqueda activa de DM no diagnosticada en los pacientes con manifestaciones macrovasculares, como etiología de su hospitalización, sin embargo, como se vio en nuestro estudio, la gran mayoría de los pacientes diagnosticados con DM de novo no tenían una alta carga de comorbilidades.

La diabetes *mellitus*, a pesar de los avances en su tratamiento, persiste como una enfermedad subdiagnosticada a nivel intrahospitalario y es necesario realizar estudios prospectivos que permitan evaluar los factores de riesgo a tener en cuenta para realizar tamizaje intrahospitalario de DM, más allá de los pacientes con manifestaciones macrovasculares severas, crisis hiperglucémicas o glucometrías al ingreso mayores de 140 mg/dl, como se suele realizar en la actualidad, dado el gran impacto que tiene la enfermedad en la salud del paciente y en la carga económica que representa la misma para el sistema de salud.

Contribución de los autores

David Barrios Laverde: conceptualización, metodología, administración del proyecto, recursos, investigación, curación de los datos, análisis formal, supervisión, validación, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Natalia Adams Gonzales: investigación, curación de los datos y escritura del borrador original; Andrés Flórez Romero: conceptualización, metodología, supervisión, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

El trabajo se realizó con recursos propios de los investigadores y el Servicio de Epidemiología de la Universidad del Rosario participó en la asesoría metodológica.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés para la presente investigación.

Implicaciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Mayor Méderi (Bogotá, Colombia) y, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993, este estudio es considerado como una investigación sin riesgo.

Referencias

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care*. 2024 en. 1;47(supl. 1):S20–42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- [2] Petersmann A, Müller–Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, *et al.* Definition, classification and diagnosis of diabetes *mellitus*. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019 dic.;127(S 01):S1–7. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9078>
- [3] Saedi 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 nov.;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [4] Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus* en Colombia – 2018 [Internet]. Cuenta de Alto Costo. [citado 2020 oct. 8].

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

- <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-la-hipertension-arterial-y-la-diabetes-mellitus-en-colombia-2018/>
- [5] IDF Diabetes Atlas. Resources [Internet]. [citado 2020 oct. 8]. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>
- [6] Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, Hernández R, Macchia A, *et al.* High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: the CARMELA Study. *Diabetic Med.* 2009 sept.;26(9):864–71. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02795.x>
- [7] Diabetes Prevention Program Research Group. The prevalence of retinopathy in impaired glucose tolerance and recent-onset diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetic Med.* 2007 febr.;24(2):137–44. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02043.x>
- [8] Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, *et al.* Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis.* 2004 nov.;44(5):792–8. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(04\)01079-0](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(04)01079-0)
- [9] Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular complications in patients with diabetes and prediabetes. *Biomed Res Int.* 2017;7839101. <https://doi.org/10.1155/2017/7839101>
- [10] Agudelo-Botero M, Dávila-Cervantes CA. Carga de la mortalidad por diabetes *mellitus* en América Latina 2000–2011: los casos de Argentina, Chile, Colombia y México. *Gac Sanit.* 2015 my. 1;29(3):172–7. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.01.015>
- [11] González JC, Walker JH, Einarson TR. Cost-of-illness study of type 2 diabetes *mellitus* in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2009 jul.;26(1):55–63. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000700009>
- [12] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes *mellitus* en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clín Invest Arterioscler.* 2016 sept. 1;28(5):245–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [13] Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009 ag.;15(5):469–74. <https://doi.org/10.4158/EP08331.RAR>
- [14] Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002 mzo.;87(3):978–82. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341>
- [15] Hoang QN, Pisani MA, Inzucchi S, Hu B, Honiden S. The prevalence of undiagnosed diabetes *mellitus* and the association of baseline glycemic control on mortality in the intensive care unit: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014 dic.;29(6):1052–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.007>
- [16] Osuna Pérez M, Rivera MC, Bocanegra CJ, Lancheros A, Tovar H, Hernández JI, *et al.* Caracterización de la diabetes *mellitus* tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. *Acta Méd Col.* 2014 oct. 1;39(4):344–51. <https://doi.org/10.36104/amc.2014.161>
- [17] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 jul. 17;384:693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [18] Ceccarelli E, Mattaliano C, Brazzi A, Marinetti AC, Nigi L, Chirico C, *et al.* Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations. *Curr Pharm Biotechnol.* 2018;19(15):1210–20. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190102145305>

NUEVO

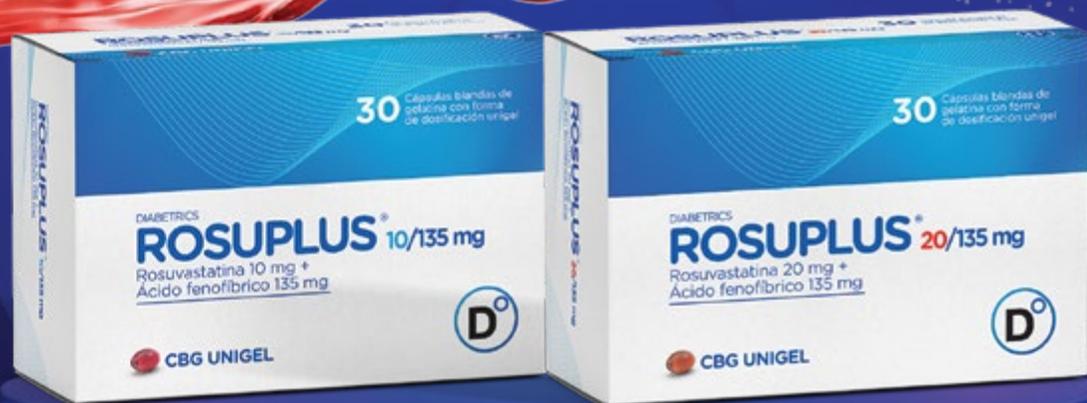
DIABETRICS

ROSUPLUS[®]

Rosuvastatina + Ácido fenofibríco

Tecnología

unigel[™]



Tecnología única,

+ PLUS

en Beneficios

Es un medicamento; no exceder su consumo; leer indicaciones y contraindicaciones; si los síntomas persisten, consultar al médico. DIABETRICS ROSUPLUS 10/135 mg, RS. INVIMA 2023M-0020972 DIABETRICS ROSUPLUS 20 /135 mg, RS. INVIMA 2023M-0020973 INFORMACIÓN EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO.

Artículo original

Prevalencia y severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres mayores de 60 años

Franklin José Espitia-De La Hoz  ¹

¹Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia y severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres mayores de 60 años. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e853. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.853>

Recibido: 28/Octubre/2023

Aceptado: 05/Marzo/2024

Publicado: 22/Marzo/2024

Resumen

Contexto: los síntomas de la menopausia pueden ser tan severos o prolongados en el tiempo, con la posibilidad de afectar la calidad de vida de las mujeres que los padecen.

Objetivo: determinar la prevalencia y la severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres de 60 años o más, y conocer los factores de riesgo asociados.

Metodología: estudio de corte transversal con una muestra de 117 mujeres de 60 años o más con útero intacto y sintomatología menopáusica, residentes en Quindío, Colombia, entre 2017 y 2023. Se evaluó la calidad de vida con el instrumento *Menopause Rating Scale* (MRS) y se hizo un análisis descriptivo.

Resultados: la edad promedio de las mujeres fue de $67,53 \pm 8,24$ años; en el total de las participantes, la prevalencia de sintomatología de la menopausia fue del 9,87%, predominado los sofocos/bochornos (80,34%). En la escala MRS, el dominio urogenital reportó el mayor impacto en la severidad de la sintomatología (promedio: $8,94 \pm 2,07$ puntos) y la sequedad vaginal fue la queja más frecuente (58,97%). Entre los factores asociados destacan la menopausia precoz (OR: 3,87; IC 95%: 1,81-8,33) y el tabaquismo (OR: 2,97; IC 95%: 1,44-6,31). La mayor escolaridad (OR: 0,34; IC 95%: 0,16-0,91) mostró ser un factor protector. El 27,35% del total de las participantes arrojó una puntuación ≥ 16 (severa) en la intensidad de la sintomatología según la escala MRS, lo que es compatible con la necesidad de tratamiento. La eficiencia laboral se afectó de forma severa en el 20,51% de las mujeres, seguida de las responsabilidades del hogar con el 15,38%.

Conclusiones: los síntomas de la menopausia pueden hacerse presentes en mujeres de 60 años o más, siendo descritos por la décima parte de las residentes del departamento del Quindío.

Palabras clave: climaterio, menopausia, signos y síntomas, prevalencia, factores de riesgo, calidad de vida.

Destacados

- Los síntomas de la menopausia pueden estar presentes más allá de los 60 años.
- Un 10% de las mujeres de 60 años o más presentan sintomatología menopáusica.
- La menopausia precoz y el tabaquismo son los factores de riesgo más relacionados con la presencia y la severidad de los síntomas de la menopausia.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia de La Hoz, carrera 19 #12-75, Megacentro Pinares, torre 1, local 205, Pereira (Risaralda), Colombia. Correo-e: espitiafe@yahoo.es

Prevalence and severity of menopausal symptoms in women over 60 years of age

Abstract

Background: The symptoms of menopause can be as severe or prolonged over time, with the possibility of affecting the quality of life of women who suffer from them.

Purpose: to determine the prevalence and severity of menopause symptoms in women aged 60 or older, and to know the associated risk factors.

Methodology: cross-sectional study in 117 women aged 60 or older with an intact uterus and menopausal symptoms, residing in Quindío, Colombia; between 2017 and 2023. Quality of life was evaluated with the Menopause Rating Scale (MRS) instrument. A descriptive analysis was done.

Results: the average age of the women was 67.53 ± 8.24 years; in the total number of participants; the prevalence of menopause symptoms was 9.87%, with hot flashes predominating (80.34%). In the MRS scale, the urogenital domain reported the greatest impact on the severity of the symptoms (average: 8.94 ± 2.07 points); Vaginal dryness was the most common complaint (58.97%). The associated factors highlight early menopause (OR: 3.87; 95% CI: 1.81 – 8.33) and smoking (OR: 2.97; 95% CI: 1.44 – 6.31). Greater education (OR: 0.34; 95% CI: 0.16 – 0.91) was shown to be a protective factor. 27.35% of the total participants scored ≥ 16 (severe) in the intensity of the symptoms according to the MRS scale, compatible with the need for treatment. Work efficiency was severely affected in 20.51% of women followed by household responsibilities with 15.38%.

Conclusions: the symptoms of menopause can be present in women aged 60 or older, being described by a tenth of the residents of the department of Quindío.

Keywords: Climacteric, Menopause, Signs and Symptoms, Prevalence, Risk Factors, Quality of Life.

Highlights

- The symptoms of menopause can be present beyond the age of 60.
- 10 % of women aged 60 or older present menopausal symptoms.
- Early menopause and smoking are the risk factors most related to the presence and severity of menopausal symptoms.

Introducción

La menopausia se define por la ausencia de menstruación durante 12 meses consecutivos, indica el cese de la función ovárica (disminución de los niveles de estrógeno) y sucede con mayor frecuencia, en la mayoría de las mujeres, en edades entre los 45–52 años (1, 2).

La menopausia involucra una época de dramáticos cambios hormonales y, a menudo, sociales para las mujeres. Utilizando la edad de 50 años como indicador de la menopausia, alrededor de 25 millones de mujeres pasan por la menopausia cada año. Para el año 2030, se prevé que la población mundial de mujeres menopáusicas y posmenopáusicas aumente a 1200 millones, con 47 millones de nuevas incorporaciones cada año (3).

Si bien el diagnóstico de la menopausia es clínico, rara vez es necesario medir las gonadotropinas (hormona foliculoestimulante –FSH– y hormona luteinizante –LH–); examen que resulta útil para diferenciar entre amenorrea debida a la menopausia y amenorrea por afecciones como el síndrome de ovario poliquístico o causas hipotalámicas (4). Una FSH elevada con estradiol bajo apoya el diagnóstico de menopausia, ante la duda se puede confirmar en dos ocasiones, con cuatro semanas de diferencia (de manera óptima, al menos cuatro semanas después de suspender cualquier hormona anticonceptiva) (5, 6).

Los síntomas vasomotores (SVM), caracterizados por sofocos (fogajes) o sudores nocturnos, son los principales síntomas de la menopausia; los cuales experimentan más del 80% de las mujeres (7). La mayoría de estas mujeres

califican los SVM de moderados a severos (8); estos pueden persistir entre 7 y 10 años (en promedio 7,4 años) (9) y, eventualmente, hasta durante 15 años o más (10).

Otros síntomas comunes de la menopausia incluyen alteración del sueño, cambios de humor, ansiedad, síntomas depresivos, cambios cognitivos y artralgias, los cuales suelen causar malestar e influyen negativamente en la calidad de vida (11). A diferencia de los SVM, estos síntomas no se asocian con los cambios hormonales de la menopausia, aunque se relacionan con el envejecimiento general y están influenciados por factores somáticos, psicológicos y sociales (12).

Las tasas de prevalencia de los SVM oscilan entre 22% y 63% en Asia, entre 36% y 50% en América del Norte, en 74% en Europa (13) y en 71,88% en Colombia (1). Con relación a la edad de 60 años o más, se ha informado que el 42% de las mujeres de 60 a 64 años (14) y el 33% de las mujeres de 65 a 79 años continúan experimentando SVM (15).

Dentro de los factores que se han asociado tanto con la presencia como con la severidad de los SVM, destacan: la etnia (afroamericana), la menarquia temprana, un menor nivel educativo, la menopausia precoz, la nuliparidad, el consumo de alcohol o cafeína, el tabaquismo, los fármacos, las enfermedades crónicas, entre otros (9, 16).

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM), causado por la disminución en la producción de estrógenos, junto a su constelación de síntomas y signos, como sequedad vaginal o vulvar, ardor, dispareunia, sinusorragia, disuria, urgencia, polaquiuria, entre otros, puede afectar la calidad de vida de la mujer mayor (17-18), convirtiéndose en un verdadero reto terapéutico (17).

La terapia hormonal de la menopausia (THM) es el tratamiento más eficaz para los SVM, ya que mejora la calidad de vida en las mujeres sintomáticas (19).

Los síntomas vasomotores pueden prolongarse en el tiempo y tener una repercusión negativa en la calidad de vida de las mujeres, por lo tanto, se hace necesario comprender su prevalencia e impacto en la población colombiana. Por eso, el propósito de esta investigación consistió en

determinar la prevalencia y la severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres de 60 años o más, así como conocer los factores de riesgo asociados.

Materiales y métodos

Diseño y población

Es un estudio transversal que fue realizado en una clínica de referencia y de alta complejidad, ubicada en Armenia, Quindío, Colombia, entre el 1 de mayo del 2018 y el 30 de junio del 2023. La clínica atiende a población perteneciente al régimen subsidiado y contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia. Se incluyó a mujeres de 60 años o más con útero intacto, que consultaron por cualquier sintomatología de la menopausia, residentes en el departamento del Quindío, Colombia. Los criterios de exclusión fueron: mujeres con antecedente de ooforectomía y cáncer; las que previamente recibieron radioterapia o quimioterapia; las que habían estado en terapia hormonal de la menopausia en los últimos seis meses, en tratamiento con antidepresivos o ansiolíticos en los últimos tres meses; las que no tenían todas las variables del estudio; las que no desearon participar o tenían discapacidad cognitiva, visual o auditiva que dificultara la utilización del instrumento. Las mujeres que se reclutaron habían sido pacientes que asistieron a consulta de medicina familiar y ginecología en la institución donde se realizó la investigación, en el periodo de estudio. Se hizo un muestreo por conveniencia, donde la edad de las participantes se categorizó en 60-65 años, 66-70 años y mayores de 70 años.

Procedimiento

Las mujeres fueron identificadas a partir de la base de datos de la clínica participante. Se utilizaron los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE10): N95.1 Estados menopáusicos y climatéricos femeninos, durante el periodo analizado. Una vez que las participantes elegibles recibieron toda la información acerca del estudio y firmaron el consentimiento informado, fueron entrevistadas por el personal de enfermería entrenado que, además de confirmar el código

N95.1, recolectó variables biológicas, sociales y demográficas, mediante un cuestionario semiestructurado que fue diseñado por el investigador, el cual fue revisado por dos expertos y ajustado por una prueba piloto en una población menor de similares características en la misma institución; también se recolectó información de la historia clínica institucional. Las pacientes fueron evaluadas con el cuestionario *Menopause Rating Scale (MRS)*, el cual es una escala de clasificación de la menopausia, desarrollada para medir la gravedad de los síntomas del envejecimiento y su impacto en la calidad de vida (20). La escala *MRS* ha sido muy bien aceptada a nivel internacional, llegando a ser traducida a diferentes idiomas, incluido el español (21). Se caracteriza por ser un

cuestionario autoadministrado para cuantificar la calidad de vida en la menopausia y lo conforman once síntomas, divididos en tres sub-escalas o dominios:

1. **Somática-vegetativa:** sofocos, molestias cardíacas, trastornos del sueño, molestias musculares y de las articulaciones (ítems 1, 2, 3 y 11, respectivamente)
2. **Psicológica:** estado de ánimo deprimido, irritabilidad, ansiedad, cansancio físico y mental (ítems 4, 5, 6 y 7, respectivamente)
3. **Urogenital:** problemas sexuales, de vejiga y sequedad de la vagina (ítems 8, 9 y 10, respectivamente) (tabla 1).

Tabla 1. Menopause Rating Scale (*MRS*)

Con el objeto de conocer sus molestias climatéricas le solicitamos responder el siguiente cuestionario marcando el casillero correspondiente. ¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?						
Dominios	Síntomas	¿Cómo son sus molestias?				
	Marque la casilla pertinente de cada molestia con una "X". Ejemplo, marque en casilla la 0 cuando "no tiene molestia" y en la casilla 1 a la 4 según como sienta la intensidad de la molestia.	No siente molestia	Siente molestia leve	Siente molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
		0	1	2	3	4
Somático	1. Bochornos, sudoración, calores.					
	2. Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión en el pecho).					
	3. Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco).					
	4. Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos).					

Psicológico	5. Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar, sin ganas de vivir).					
	6. Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante).					
	7. Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico).					
	8. Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse).					
Urogenital	9. Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menos satisfacción sexual).					
	10. Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia de orinar, se le escapa la orina).					
	11. Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales).					

Fuente: elaboración propia.

Los ítems se califican en una escala de: "0" (ausente), "1" (leve), "2" (moderado), "3" (severo) y "4" (muy severo) (10, 16). El puntaje de un dominio corresponde a la sumatoria de los valores obtenidos de cada ítem, por lo que el puntaje total es la sumatoria de los puntajes obtenidos en cada dominio (22).

La escala *MRS* es considerada como confiable, debido a los valores adecuados del coeficiente Alfa de Cronbach (alrededor de 0,80) y aunque la consistencia interna de cada dimensión varía un poco más (entre 0,60-0,87) (22, 23), entre

mayor sea la puntuación, mayor es el deterioro de la calidad de vida (20-22). La intensidad de la sintomatología se considera como asintomática o escasa si la puntuación total oscila entre 0 y 4, leve entre 5 y 8, moderada entre 9 y 15, y severa con más de 16 puntos (21-23).

El instrumento *MRS* fue aplicado por una enfermera profesional que apoya al investigador, previa firma del consentimiento informado, el cual se diligenció al terminar la consulta a la que acudían las mujeres.

Variables medidas

Se incluyeron características sociodemográficas tales como: edad, nivel de escolaridad, estado civil, estrato socioeconómico, raza, religión, ocupación, procedencia, tipo de afiliación al sistema general de seguridad social en salud, peso, talla e índice de masa corporal (IMC); hábitos como: ingesta de alcohol, tabaquismo, consumo de sustancia psicoactivas y sedentarismo. Dentro de los antecedentes ginecoobstétricos, se evaluó la edad de la menarquia, la edad del primer parto, la paridad, la edad de la menopausia, el tiempo en menopausia, la duración de los síntomas vasomotores de la menopausia (SVM) y el uso de terapia hormonal de la menopausia en el algún momento. Los desenlaces incluidos fueron: signos y síntomas de la menopausia y puntuación en la escala *MRS*, y los factores de riesgos asociados. En el comportamiento sexual se indagó la edad de inicio de la vida sexual, la orientación sexual, la tenencia de pareja y el tiempo de convivencia, los antecedentes de abuso sexual y la frecuencia de relaciones sexuales mensuales.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo utilizando distribuciones de frecuencia y proporciones para las variables categóricas, así como medidas de tendencia central y de dispersión para las variables continuas. Se procedió a un análisis univariado mediante regresión logística simple, calculando los *Odds Ratio (OR)* para cada una de las variables con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Luego, se elaboró un modelo de regresión logística donde se incluyeron las variables con resultados significativos en el análisis univariado y se estableció significancia estadística con valores de $p < 0,05$. Los datos obtenidos se analizaron en el software estadístico para ciencias sociales, SPSS Statistics 20.

Aspectos éticos

Esta investigación cumple con la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia. También fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación Científica. Además, se

garantizó la confidencialidad de la información, el anonimato y la privacidad de cada una de las participantes por medio de la firma del consentimiento informado; estas tuvieron la opción de retirarse de la investigación cuando así lo desearan.

Resultados

En el periodo en que se realizó la investigación, se atendió a un total de 7659 mujeres. Se identificaron a 756 (9,87 %) pacientes ≥ 60 años con sintomatología menopaúsica, de las cuales 639 presentaron criterios de exclusión, por lo tanto, 117 mujeres (15,47 %) fueron incluidas en el estudio, con una tasa de aceptación del 100 %.

La edad promedio de las participantes fue de $67,53 \pm 8,24$ años (inferior 61 y superior 78), de las cuales, 74 (63,24%) estaban en el grupo de edad de 60-65 años, 32 (27,35%) en el de 65-69 años, y 11 (9,4%) eran de 70 años o más. La mayor parte eran provenientes del área rural (87,17%), se dedicaban al cuidado del hogar (77,77%), pertenecían al régimen contributivo del Estado (89,74%), eran casadas/unión libre (72,64%) y de religión católica (93,16%) (tabla 2).

En los hábitos, el 19,65% de las mujeres fumaba, con una mediana de consumo de 3 cigarrillos/día (rango: 1- ≥ 6). La ingesta de alcohol se detectó en el 42,73%, el consumo de sustancia psicoactivas en el 3,41% y el sedentarismo se hizo presente en el 31,62% del total de las participantes.

En los antecedentes ginecoobstétricos, la edad de la menarquia fue de $13,48 \pm 2,17$ años; la edad del primer parto fue de $18,97 \pm 3,54$ años; la paridad arrojó una mediana de 5 (rango entre 0 y 11) y la edad promedio de la menopausia fue de $49,35 \pm 6,81$ años. Sobre la base de la duración de la menopausia, las participantes reportaron una mediana de 18 años en posmenopausia (rango entre 12 y 27 años), mientras que la duración de los síntomas vasomotores de la menopausia (SVM) arrojó una mediana de 21 años (rango entre 42 y 54 años).

Tabla 2. Características sociodemográficas de mujeres de 60 años o más con síntomas de la menopausia en el Quindío, Colombia, 2018–2023

Variab les	n = 117
Edad (años)	67,53 ± 8,24
Talla (cm)	158,43 ± 7,26
Peso (kg)	67,54 ± 8,31
IMC (kg/m ²)	26,81 ± 5,32
Raza	
Hispánicas	80 (68,37%)
Indígenas	10 (8,54%)
Afrocolombianas	27 (23,07%)
Estado civil	
Casadas/unión libre	85 (72,64%)
Divorciadas/separadas	7 (5,98%)
Solteras	11 (26,19%)
Viudas	14 (11,96%)
Estrato socioeconómico	
Alto	26 (22,22%)
Medio	82 (70,08%)
Bajo	9 (7,69%)
Nivel de escolaridad	
Primaria	21 (17,94%)
Secundaria	47 (40,17%)
Técnicos	31 (26,49%)
Profesionales	18 (15,38%)

Fuente: elaboración propia.

Con respecto al comportamiento sexual, el 93,16% de las participantes estaban con pareja, y el 95,72% se definió como heterosexual; el 51,28% manifestó más de 20 años de convivencia en pareja; la edad de inicio de la vida sexual fue de 17,95 ± 2,38 años; la mediana en la frecuencia de relaciones sexuales mensuales fue de 2 (rango entre 0 y 3) y el 19,65% expresó abuso sexual en algún momento de la vida.

En relación con la presencia de signos y síntomas de la menopausia, se obtuvo un

resultado positivo como síntoma predominante para sofocos/bochornos en el 80,34% de las participantes. La mediana en la frecuencia de los sofocos/bochornos fue de 9 (rango entre 1 y ≥7) por día, con una mediana de 2 minutos en la duración (rango entre 1 y 5); seguido de hirsutismo facial en el 71,79% y molestias osteomusculares en el 68,37%. La mayoría de los síntomas fueron clasificados como moderados (la distribución de la presencia de los síntomas de la menopausia se muestra en la tabla 3).

Tabla 3. Signos y síntomas de la menopausia en mujeres de 60 años o más en el Quindío, Colombia, 2017–2023

Síntoma	Frecuencia	
	n	%
Afectación ósea	40	34,18%
Afinamiento del cabello	59	50,42%
Alteraciones de la memoria	28	23,93%
Alopecia frontal	43	36,75%
Ansiedad	13	11,11%
Aumento de peso	41	35,04%
Cambios de la figura corporal	43	36,75%
Cefalea	12	10,25%
Depresión	21	17,94%
Dificultad de concentración	25	21,36%
Dispareunia	69	58,97%
Fatiga/cansancio	18	15,38%
Hirsutismo facial	84	71,79%
Hormigueo	6	5,12%
Irritabilidad	15	12,82%
Molestias osteomusculares	80	68,37%
Palpitaciones	14	11,96%
Parestesia	5	4,27%
Pérdida de volumen en las mamas	76	64,95%
Piel seca	73	62,39%
Problemas de vejiga	71	60,68%
Problemas sexuales	77	65,81%
Sequedad vaginal	67	57,26%
Sofocos/bochornos	94	80,34%
Sudoración nocturna	58	49,57%
Trastornos del sueño	16	13,67%

Fuente: elaboración propia.

Del total de las participantes, el 91,45% manifestaron más de un síntoma menopáusico, el 67,52% dos y el 26,49% tres o más síntomas. Se encontró una mediana de dos síntomas por

mujer (rango: de 1 a 7). En la figura 1 se detalla la clasificación de la severidad de las molestias climatéricas, de acuerdo con los once ítems de la *MRS*.

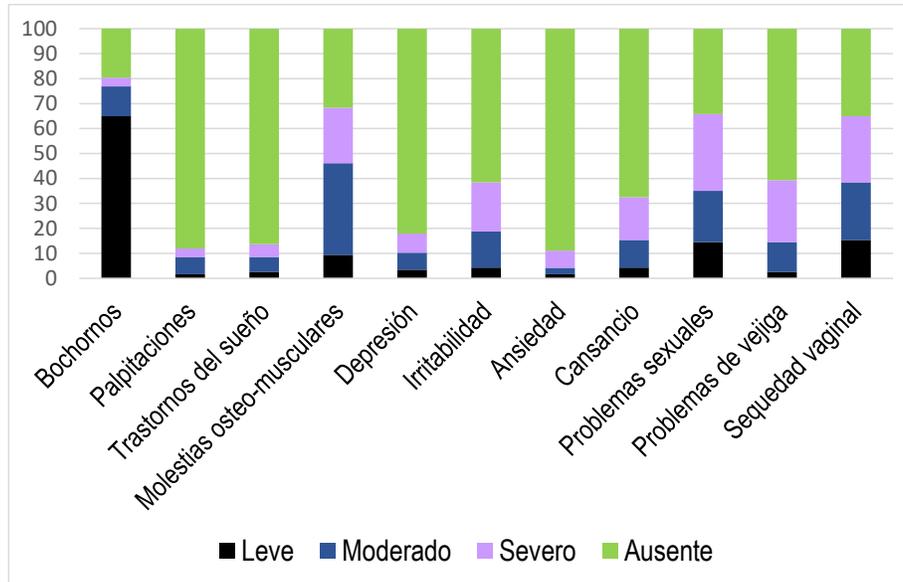


Figura 1. Clasificación de la severidad de las molestias de la menopausia según la MRS

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la prevalencia de síntomas relacionados con la función sexual, la sequedad vaginal fue la queja más común en el 58,97% de las participantes, seguida de la dispareunia

(57,26%). En la figura 2 se describe en detalle la sintomatología del síndrome genitourinario en la menopausia (SGUM).

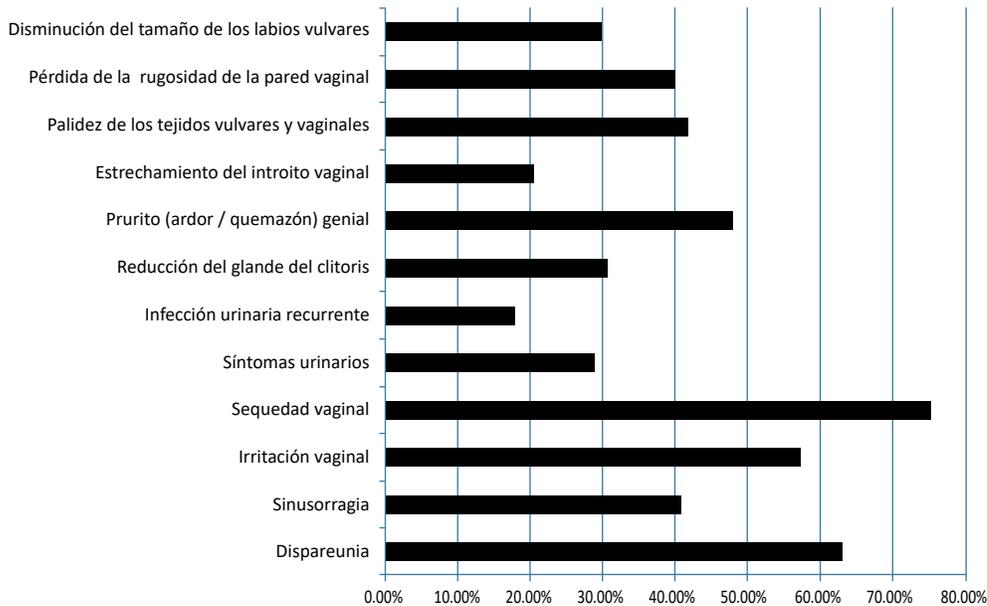


Figura 2. Sintomatología del síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM)

Fuente: elaboración propia.

Los datos del *MRS* se detallan en la tabla 4. Se muestra el puntaje promedio de cada síntoma y de cada dominio, y la puntuación total de la población participante. Los síntomas con mayor severidad son los del dominio urogenital, con un

promedio de $8,94 \pm 2,07$ puntos, seguidos del dominio psicológico con $5,57 \pm 2,85$ puntos. El dominio con menor impacto fue el somático con $4,93 \pm 3,04$ puntos.

Tabla 4. Puntuación en los dominios de la *MRS* en mujeres de 60 años o más en el Quindío, Colombia, 2017-2023

Dominio	Síntomas	Edades			Síntomas Media \pm DE	Dominios Media \pm DE
		60 a 64	65 a 69	≥ 70		
Somático	Bochornos	1,42	1,34	0,95	1,24 \pm 0,75	4,93 \pm 3,04
	Palpitaciones	1,03	1,28	0,83	1,05 \pm 0,51	
	Trastornos del sueño	1,65	1,07	1,04	1,25 \pm 0,93	
	Molestias osteomusculares	2,07	1,86	1,72	1,39 \pm 0,85	
Psicológico	Depresión	1,85	1,79	1,56	1,73 \pm 0,78	5,57 \pm 2,85
	Irritabilidad	1,03	1,01	0,98	1,01 \pm 0,57	
	Ansiedad	1,89	1,53	1,27	1,56 \pm 0,69	
	Cansancio	1,37	1,26	1,18	1,27 \pm 0,81	
Urogenital	Problemas sexuales	2,86	2,91	2,98	2,91 \pm 0,54	8,94 \pm 2,07
	Problemas de vejiga	2,74	2,85	2,89	2,82 \pm 0,72	
	Sequedad vaginal	2,87	2,93	2,97	2,92 \pm 0,81	
Total						19,44 \pm 7,96

Nota: DE: desviación estándar.

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 5 se muestran los factores de riesgo asociados a la presencia y la severidad de los síntomas menopáusicos evaluados con la *MRS*. El riesgo de tener bochornos/sofocos aumenta de forma significativa con: la menopausia precoz (OR: 3,8; IC 95%: 1,81-8,33), el tabaquismo (OR: 2,97; IC 95%: 1,44-6,31) y el consumo de alcohol (OR: 2,72; IC 95%: 1,34-5,86); mientras que disminuyen con una mayor escolaridad (OR:

0,34; IC 95%: 0,16-0,91). El factor que tuvo mayor impacto en la sintomatología somática fue la menopausia precoz (OR: 2,58; IC 95%: 1,11-6,01), en el psicológico fue el consumo de alcohol (OR: 4,39; IC 95%: 2,07-9,62), en la sintomatología urogenital fue la mayor paridad (OR: 2,58; IC 95%: 1,07-5,62) y en el urogenital fueron los bajos ingresos (5,29; IC 95%: 2,42-11,71).

Tabla 5. Factores de riesgo asociados a la presencia y la severidad de síntomas menopáusicos en mujeres de 60 años o más, en el Quindío, Colombia, 2017-2023 (análisis univariado)

Factor de riesgo	Dominio			
	Somático	Psicológico	Urogenital	Total
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Nivel escolar > 11 años	0,22 (0,19-0,77)	0,41 (0,28-1,14)	0,33 (0,11-1,07)	0,34 (0,16-0,91)
Bajos ingresos	2,28 (1,03-5,34)	2,39 (1,16-5,35)	5,29 (2,42-11,71)	2,75 (1,21-6,18)
Tabaquismo	2,33 (1,16-5,04)	2,15 (1,02-4,64)	2,83 (1,31-6,25)	2,97 (1,44-6,31)
Dieta mediterránea	0,92 (0,68-2,39)	0,73 (0,31-1,62)	0,86 (0,41-1,95)	1,05 (0,55-2,28)
Menopausia precoz	2,58 (1,11-6,01)	2,61 (1,13-5,98)	3,79 (1,84-8,19)	3,87 (1,81-8,33)
Ingesta de vitamina D	0,63 (0,32-1,39)	0,84 (0,47-1,82)	0,91 (0,43-1,93)	0,56 (0,35-1,29)
Obesidad	1,49 (0,72-3,16)	1,54 (0,74-3,35)	1,78 (0,86-3,71)	1,91 (0,92-4,16)
Consumo de alcohol	1,99 (1,01-4,25)	4,39 (2,07-9,62)	2,55 (1,21-5,47)	2,72 (1,34-5,86)
Actividad física	1,32 (0,61-2,81)	1,44 (0,71-3,05)	1,56 (0,72-3,03)	1,74 (0,83-3,72)
Yoga	1,07 (0,56-2,31)	1,16 (0,51-2,54)	1,47 (0,71-3,17)	1,59 (0,82-3,31)

Nota: OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 6 se muestran los resultados de un modelo de regresión logística, donde se observa que las mujeres con menopausia precoz tenían mayor riesgo de tener un mayor puntaje total sobre la sintomatología en la *MRS* (OR: 2,67; IC 95%: 1,22-5,78), seguido del tabaquismo (OR: 2,46; IC 95%: 1,11-5,62) y las mujeres con mayor nivel educativo presentaron menos síntomas menopáusicos y menor severidad en los mismos

(OR: 0,41; IC 95%: 0,21-0,91). En el desglose de los dominios de la *MRS*, la menopausia precoz tuvo mayor impacto en la sintomatología de tipo somática (OR: 2,18; IC 95%: 1,09-5,07), en la sintomatología psicológica fue el consumo de alcohol (OR: 3,28; IC 95%: 1,59-7,38) y en la sintomatología urogenital fue el tabaquismo (OR: 3,12; IC 95%: 1,45-7,01).

Tabla 6. Factores de riesgo asociados a la presencia y la severidad de síntomas de la menopausia en mujeres de 60 años o más, en el Quindío, Colombia, 2017–2023 (regresión logística)

Factor de riesgo	Dominio			
	Somático	Psicológico	Urogenital	Total
	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)	OR (IC 95%)
Nivel escolar > 11 años	0,41 (0,21–0,91)	0,25 (0,13–0,96)	0,44 (0,24–1,19)	0,38 (0,28–0,89)
Bajos ingresos	1,74 (1,02–2,89)	2,47 (1,18–5,56)	2,64 (1,21–5,97)	2,34 (1,17–5,07)
Tabaquismo	1,48 (1,01–2,56)	2,14 (1,00–4,75)	3,12 (1,45–7,01)	2,46 (1,11–5,62)
Menopausia precoz	2,18 (1,09–5,07)	1,68 (1,01–3,52)	1,59 (1,04–3,45)	2,67 (1,22–5,78)
Ingesta de vitamina D	0,42 (0,21–0,93)	0,57 (0,29–1,09)	0,93 (0,47–2,21)	0,39 (0,28–0,94)
Consumo del alcohol	1,72 (1,12–2,49)	3,28 (1,59–7,38)	1,93 (1,05–3,06)	2,29 (1,01–5,29)

Nota: OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza.

Fuente: elaboración propia.

El 27,35% (n = 32/117) del total de las mujeres participantes arrojó una puntuación igual o superior a 16 (severa) en la calificación de la intensidad de la sintomatología en la *MRS*, lo que significa que requerían de tratamiento para su condición.

Se observó que la eficiencia laboral estuvo perjudicada, de forma severa, en el 20,51% de las mujeres; las responsabilidades del hogar se afectaron en el 15,38%; mientras que las relaciones con los compañeros de trabajo, la familia, así como las actividades de la vida social se obstaculizaron en el 9,4% de las participantes.

La terapia hormonal de la menopausia (THM) fue consumida en algún momento de la vida por el 6,83% de las mujeres participantes, y el 11,96% informó haber utilizado terapia estrogénica local vaginal en el último año. A pesar de la considerable prevalencia de síntomas, ninguna mujer informó haber recibido tratamiento con THM oral luego de los 60 años.

Discusión

En esta investigación se detectó que el 9,87% de las mujeres de 60 años o más presentaron sintomatología menopáusica, donde el síntoma predominante fueron los sofocos/bochornos en el 80,34% de los casos, con una mediana de 9 en la frecuencia diaria y de 2 minutos en la duración; además, la mayoría de los síntomas se clasificaron como moderados, y el 91,45% de las mujeres manifestaron más de un síntoma menopáusico, con una mediana de dos síntomas por mujer. En la *MRS*, el dominio urogenital arrojó el mayor impacto en la severidad de la sintomatología con un promedio de $8,94 \pm 2,07$ puntos, siendo la sequedad vaginal la queja más común en el 58,97% del total de las participantes. Los factores de riesgo para tener bochornos/sofocos en el análisis univariado fueron la menopausia precoz (OR: 2,67; IC 95%: 1,22–5,78) y el tabaquismo (OR: 2,46; IC 95%: 1,11–5,62). Por otra parte, la mayor escolaridad (OR: 0,41; IC 95%: 0,21–0,91)

mostró ser un factor protector; donde las mujeres con mayor nivel educativo presentaron menos síntomas menopáusicos y menor severidad en los mismos. El 27,35% del total de las participantes arrojó una puntuación igual o superior a 16 (severa) en la intensidad de la sintomatología en la *MRS*, compatible con la necesidad de tratamiento.

La prevalencia de este estudio es inferior a la publicada por Xueyin *et al.* (24), quienes documentaron en China una prevalencia de síntomas menopáusicos del 21,5% en la etapa posmenopáusica, de los cuales el 5,9% se clasificaron como de moderados a severos; sin embargo, se trató de mujeres mucho más jóvenes, con una mediana de 52 años (24). En su revisión sistemática, Islam *et al.* (25) incluyeron 23 estudios y evaluaron la prevalencia de los sofocos en mujeres posmenopáusicas, la cual osciló entre el 4,3% y el 73,7%. Según Sánchez *et al.* (26), en tres hospitales de Bogotá, de acuerdo con la *MRS*, describieron que las oleadas de calor se hicieron presentes en el 54,4% de las participantes. Por otra parte, en Brasil, da Silva *et al.* (27), en una población de 1415 mujeres (35 a 65 años), conforme a la *MRS*, describieron una frecuencia de sofocos/bochornos del 62,6%, con una severidad del 33,2%.

En esta investigación, encontramos que un mayor nivel de escolaridad puede desempeñar un papel protector al atenuar los síntomas climatéricos y, por tanto, mejorar la calidad de vida de las mujeres durante la posmenopausia, tal como ha sido descrito por diferentes autores (28-29). Esto debido a que las mujeres con más escolaridad muestran elevados niveles de preocupación por su estado de salud, pudiendo tener un mejor acceso a planes de atención médica basados en el conocimiento de los síntomas, en lugar de soportar dichas molestias con resignación.

El tabaquismo se encuentra asociado tanto con la presencia como con la severidad de los síntomas vasomotores de la menopausia (30-32), lo cual se explica porque se han detectado bajos niveles plasmáticos de estrógenos en mujeres fumadoras, debido a una alteración de su metabolismo, específicamente en un incremento de la 2 y 4-hidroxilación, así como de la disminución de la 16-hidroxilación y de la metilación de catecol

(33-34). En este sentido, los resultados del presente estudio se alinean con los de Gallicchio *et al.* (35), quienes en un estudio de casos (n = 353) y controles (n = 258), en mujeres de 45 a 54 años, mostraron que tanto las fumadoras actuales como los que alguna vez fumaron tenían mayores probabilidades frente a las no fumadoras de experimentar sofocos más severos; además, observaron una asociación positiva entre la frecuencia y la duración del tabaquismo con la experiencia de sofocos más intensos.

La duración promedio de los SVM es de aproximadamente 7,4 años (36), sin embargo, Freeman *et al.* (37) reportan que más de un tercio de las mujeres observadas durante 10 años o más, después de la menopausia, presentan sofocos moderados/severos. Estos hallazgos son consistentes con el estudio de David *et al.* (38), quienes en 4956 mujeres que acudieron a consulta de menopausia, el 18% tenía ≥ 60 años, de las cuales el 41,2% reportaron molestias por SVM. Vale destacar que los SMV pueden perjudicar a las mujeres por más de una década después de la edad natural de la menopausia, tal como lo hemos encontrado en esta investigación, donde la duración de los síntomas vasomotores de la menopausia (SVM) arrojó una mediana de 21 años (rango entre 42-54 años). De ahí la necesidad de subrayar la importancia de iniciar o continuar la terapia hormonal de la menopausia más allá de los 60 años, determinando los riesgos/beneficios individuales al seleccionar el tratamiento para los síntomas climatéricos en la mujer afectada.

En relación con la sintomatología del síndrome genitourinario de la menopausia, esta suele ser progresiva y poco probable que se resuelva espontáneamente si no se trata (39-40), por lo tanto, requiere de un reconocimiento temprano y un manejo adecuado para preservar la salud urogenital, ya que puede afectar profundamente tanto la salud sexual como la calidad de vida de las mujeres (41). Además, los resultados del presente estudio son consistentes con los de recientes investigaciones (42-43), las cuales reportan altas prevalencias de síntomas vaginales, vulvares o urinarios severos. En el contexto mundial, una revisión sistemática y un metaanálisis realizado por Nik *et al.* (44) en 29 estudios, el SGUM fue mayor entre las mujeres posmenopáusicas

(55,1%), lo cual es similar al 58,97% detectado en las participantes de esta investigación.

La deficiente atención de las mujeres posmenopáusicas, debido a la escasa importancia brindada a la hora de evaluar las molestias generadas por la menopausia, puede condicionar el riesgo de no recibir el interés holístico que amerita su proceso de transición (41); todo esto, a pesar de que las mujeres en posmenopausia experimentan una variedad de síntomas y signos que son condiciones predecibles relacionadas con cambios en los niveles hormonales y en el proceso de envejecimiento (45).

Otro aspecto a considerar es que a pesar de que las mujeres pasan aproximadamente del 30% al 40% de sus vidas en la posmenopausia (46), los profesionales de la salud reciben poca educación formal sobre la salud de la mujer en menopausia, negándose a prescribir adecuados tratamientos, incluso al tener en cuenta que la terapia hormonal de la menopausia ha estado disponible desde hace más de 80 años; sin embargo, las controversias en torno a su uso han afectado la capacitación de los profesionales de la salud en todas las especialidades (1), más allá de la ginecología.

En la actualidad, desafortunadamente, el conocimiento y la comodidad de los médicos varían mucho al abordar los asuntos de la menopausia, lo cual limita el apoyo que deben brindarle a las mujeres que lo necesitan. De esta manera, el acompañamiento que reciben las mujeres en la consulta de menopausia/climaterio ha de ser acorde con las diferentes guías de práctica clínica (47-50), ya que esto favorece la adopción de estrategias para mejorar la atención de las mujeres en menopausia, basadas en la evidencia más recientemente publicada. Se hace necesario, entonces, diseñar y poner en marcha estrategias de educación que contribuyan tanto al conocimiento de la menopausia y sus conflictos, como al aprendizaje de tratamientos, más allá de los miedos o temores de la paciente y sus médicos tratantes; a la terapia hormonal de la menopausia, con el proceso de favorecer la selección adecuada de las estrategias terapéuticas más efectivas y de acuerdo con la disponibilidad de las mismas y las propias necesidades de las mujeres, como parte de las rutas de atención integral a la mujer mayor,

con el fin de minimizar el impacto negativo de los cambios menopáusicos y mejorar el bienestar general de las mujeres.

Los hallazgos identificados en este estudio obligan a realizar nuevas investigaciones en otros contextos y lugares del país, con el propósito de identificar otros factores de riesgo o de protección y, de acuerdo con ello, impulsar acciones políticas al respecto.

Los resultados de esta investigación deben motivar a los profesionales de la salud que atienden a mujeres maduras, a evaluar de forma frecuente y sistemática la prolija sintomatología de la menopausia, presente más allá de los 60 años, así como su importante repercusión personal y en el entorno laboral, familiar y social en general. Por esta razón, se debe empezar a hacer educación desde etapas previas a la menopausia. De la misma manera, enfatizar la importancia de prestar más atención al manejo de los síntomas de la menopausia, más allá de sus propios prejuicios, recelos o pavores, en especial con las mujeres de 60 años o más.

Las instituciones académicas y estatales deberían promover la creación de una clínica de menopausia/climaterio, con el propósito de atender y combatir las dificultades presentes en esta etapa de la vida de las mujeres, además de ayudar a sensibilizar y crear mayor conciencia entre las pacientes y los profesionales de la salud.

Las fortalezas de este estudio incluyen el uso de un cuestionario validado como lo es la *MRS*, lo cual aseguró la fiabilidad de los datos recopilados. El método de recolección de los datos de entrevistas cara a cara permitió recolectar un conjunto de datos confiables que reflejó la población del estudio.

Respecto a las limitaciones, al tratarse de un estudio transversal, solo pueden obtenerse datos de las mujeres durante un periodo específico, sin rastrear cambios futuros, a su vez, no indica causalidad. Por otra parte, el estudio solo representa a una institución de salud del Quindío, por ello, al extrapolar los resultados se debe tener precaución, así como por el modesto tamaño de la muestra; no obstante, a pesar de ello, la investigación tiene relevantes implicaciones en salud pública, debido a que permitió estimar la prevalencia y

explorar factores asociados con la sintomatología menopáusica en mujeres de 60 años o más, algo de lo que se sabe muy poco en la región.

Conclusión

Se encuentra una importante prevalencia de síntomas de la menopausia en mujeres de 60 años o más, la cual afecta alrededor del 10% de las mujeres del Quindío, siendo los bochornos/sofocos los síntomas más frecuentes.

En cuanto a la gravedad de los síntomas vasomotores, las formas moderadas y severas son comunes entre las participantes del estudio, asociándose esto con una significativa afectación de su condición general.

Los hallazgos de esta investigación sugieren que alrededor de un tercio de las mujeres participantes (≥ 60 años) necesitarían de la terapia hormonal de la menopausia.

Las instituciones académicas y estatales deberían promover la creación de una clínica de menopausia/climaterio en cada región, con el propósito de atender y combatir las dificultades presentes en esta etapa de la vida de las mujeres; además de ayudar a sensibilizar y crear mayor conciencia entre los profesionales de la salud que atienden a mujeres maduras.

Declaración de fuentes de financiación

El presente estudio fue financiado por Hathor, Clínica Sexológica; sin embargo, no tuvo ningún papel en la redacción de la investigación, el análisis, la interpretación de los datos o la redacción del manuscrito.

Conflicto de interés

El autor no declara conflictos de interés.

Implicaciones éticas

La investigación de la que se deriva el artículo tiene aval de Comité de ética y se cuenta con todos los consentimientos informados de los pacientes involucrados.

Agradecimientos

El autor hace un expreso reconocimiento y manifestación de gratitud a Hathor, Clínica Sexológica de Armenia, en particular a la doctora Lilian Orozco Santiago, por su desinteresada colaboración y apoyo en el desarrollo de esta investigación.

Referencias

- [1] Espitia-De La Hoz FJ. Prevalencia y caracterización de los síntomas de la menopausia en mujeres climatéricas del Eje Cafetero (Colombia), 2018–2020. *Univ Med.* 2022;63(3). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-3.smmc>
- [2] Santoro N, Roeca C, Peters BA, Neal-Perry G. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 en. 1;106(1):1–15. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>
- [3] Hill K. The demography of menopause. *Maturitas.* 1996 mzo.;23(2):113–27. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(95\)00968-x](https://doi.org/10.1016/0378-5122(95)00968-x)
- [4] Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause–biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell.* 2023 sept. 14;186(19):4038–58. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.016>
- [5] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016 abr.;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>
- [6] Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, *et al.* Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 nov.;100(11):3975–4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>
- [7] Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, Stoykova B, Rea C, Gemmen E, *et al.* Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with

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

- menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021 my. 24;28(8):875–82. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001793>
- [8] Crawford SL. For vasomotor symptoms, timing-and duration-may be everything. *Menopause*. 2014 sept.;21(9):917–9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000303>
- [9] Richard-Davis G, Manson JE. Vasomotor symptom duration in midlife women-research overturns dogma. *JAMA Intern Med*. 2015 abr.;175(4):540–1. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8099>
- [10] Dennerstein L, Lehert P, Burger HG, Guthrie JR. New findings from non-linear longitudinal modelling of menopausal hormone changes. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):551–7. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm022>
- [11] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, *et al*. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol*. 2007 ag.;110(2 Pt 1):230–40. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000270153.59102.40>
- [12] Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 mzo. 1;371(9614):760–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3)
- [13] Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010 oct.;13(5):419–28. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.507886>
- [14] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015 jul.;22(7):694–701. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000383>
- [15] Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor and sexual symptoms in older Australian women: a cross-sectional study. *Fertil Steril*. 2016 en.;105(1):149–55.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.017>
- [16] Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, Chung HF, Anderson D, Kuh D, *et al*. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod*. 2017 mzo. 1;32(3):679–86. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew350>
- [17] Espitia de la Hoz FJ, Orozco Gallego H. Abordaje diagnóstico y terapéutico del síndrome genitourinario en la menopausia; Actualización. *Rev Méd Universidad de Costa Rica*. 2018;11(2):67–84. <https://doi.org/10.15517/rmucr.v11i2.34580>
- [18] Marino JM. Genitourinary syndrome of menopause. *J Midwifery Womens Health*. 2021 nov.;66(6):729–39. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13277>
- [19] Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 oct. 18;2004(4):CD002978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002978.pub2>
- [20] Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. [Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale)]. *Zentralbl Gynakol*. 1994;116(1):16–23.
- [21] Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003 jul. 30;1:28. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-28>
- [22] Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, *et al*. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:45. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-45>
- [23] Metintas S, Arýkan I, Kalyoncu C, Ozalp S. Menopause Rating Scale as a screening tool in rural Turkey. *Rural Remote Health*. 2010;10(1):1230. <https://doi.org/10.22605/RRH1230>

- [24] Xueyin W, Linhong W, Jiangli D, Xiaosong Z, Gengli Z. Prevalence and risk factors for menopausal symptoms in middle-aged Chinese women: a community-based cross-sectional study. *Menopause*. 2021 ag. 30;28(11):1271-8. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001850>
- [25] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, Fradkin P, Davis SR. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015 abr.;18(2):157-76. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.937689>
- [26] Sánchez J, Onatra W, Castellanos J, Sanjuanello C, Gamboa P, Ríos MT. Evaluación del riesgo cardiovascular y calidad de vida en mujeres pre y posmenopáusicas de la consulta de climaterio de tres hospitales de Bogotá. Periodo del 2011-2012. *Rev Col Menopausia*. 2013;19(4):280-91.
- [27] da Silva AR, d'Andretta Tanaka AC. Factors associated with menopausal symptom severity in middle-aged Brazilian women from the Brazilian Western Amazon. *Maturitas*. 2013 sept.;76(1):64-9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.015>
- [28] Villaverde Gutiérrez C, Torres Luque G, Ábalos Medina GM, Argente del Castillo MJ, Guisado IM, Guisado Barrilao R, *et al*. Influence of exercise on mood in postmenopausal women. *J Clin Nurs*. 2012 abr.;21(7-8):923-8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2011.03972.x>
- [29] Wang L, Zhang R, Yang Y, Sun XY, Zhang BL, Zhu HY, *et al*. Severity and factors of menopausal symptoms in middle-aged women in Gansu Province of China: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2021 dic. 8;21(1):405. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01531-x>
- [30] Sabia S, Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study. *Maturitas*. 2008 jun. 20;60(2):108-21. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2008.04.004>
- [31] Ford K, Sowers M, Crutchfield M, Wilson A, Jannausch M. A longitudinal study of the predictors of prevalence and severity of symptoms commonly associated with menopause. *Menopause*. 2005;12(3):308-17. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000163869.89878.d9>
- [32] Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol*. 2003 dic.;189(6):1646-53. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(03\)00872-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(03)00872-x)
- [33] Dušková M, Simůnková K, Hill M, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L, *et al*. Chronic cigarette smoking alters circulating sex hormones and neuroactive steroids in premenopausal women. *Physiol Res*. 2012;61(1):97-111. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932164>
- [34] Gu F, Caporaso NE, Schairer C, Fortner RT, Xu X, Hankinson SE, *et al*. Urinary concentrations of estrogens and estrogen metabolites and smoking in caucasian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 en.;22(1):58-68. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0909>
- [35] Gallicchio L, Miller SR, Visvanathan K, Lewis LM, Babus J, Zacur H, *et al*. Cigarette smoking, estrogen levels, and hot flashes in midlife women. *Maturitas*. 2006 en. 20;53(2):133-43. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.03.007>
- [36] Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, *et al*. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 abr.;175(4):531-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>
- [37] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- 2014 sept.;21(9):924-32. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196>
- [38] David PS, Kling JM, Vegunta S, Faubion SS, Kapoor E, Mara KC, *et al.* Vasomotor symptoms in women over 60: results from the Data Registry on Experiences of Aging, Menopause, and Sexuality (DREAMS). *Menopause*. 2018 oct.;25(10):1105-9. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001126>
- [39] Espitia De La Hoz FJ. Prevalence of genitourinary syndrome of menopause and impact on sexuality of women in Quindío (Colombia), 2013-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2018;69(4):249-59. <https://doi.org/10.18597/rcog.3111>
- [40] Phillips NA, Bachmann GA. The genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2021 febr. 1;28(5):579-88. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001728>
- [41] Espitia De La Hoz FJ. Quality of life in women with genitourinary syndrome of menopause, in Quindío, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2023;10(1):e761. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.761>
- [42] Mitchell CM, Larson JC, Reed SD, Guthrie KA. The complexity of genitourinary syndrome of menopause: number, severity, and frequency of vulvovaginal discomfort symptoms in women enrolled in a randomized trial evaluating treatment for genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2023 ag. 1;30(8):791-7. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002212>
- [43] Pérez-López FR, Vieira-Baptista P, Phillips N, Cohen-Sacher B, Fialho SCAV, Stockdale CK. Clinical manifestations and evaluation of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol*. 2021 ag.;37(8):740-5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1931100>
- [44] Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Muhammad Arif NA. Prevalence of psychosomatic and genitourinary syndrome among menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022 mzo. 3;9:848202. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.848202>
- [45] Nappi RE, Di Carlo C, Becorpi AM, Gambacciani M, De Seta F, Ribaldone R, *et al.* The effect of vulvovaginal atrophy on women's quality of life from an Italian cohort of the EVES study. *J Obstet Gynaecol*. 2020 my.;40(4):512-9. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1621824>
- [46] Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015 my.;99(3):521-34. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>
- [47] Minkin MJ. Menopause: hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 sept.;46(3):501-14. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.008>
- [48] "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 jul. 1;29(7):767-94. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002028>
- [49] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, Coronado P, Baquedano L, Llana P, *et al.* Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022 dic.;166:65-85. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008>
- [50] Voedisch AJ, Dunsmoor-Su R, Kasirsky J. Menopause: a global perspective and clinical guide for practice. *Clin Obstet Gynecol*. 2021 sept. 1;64(3):528-54. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000639>
- [51] Stuenkel CA, Santen RJ. An introduction to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on treatment of symptoms of the menopause. *Post Reprod Health*. 2016 mzo.;22(1):6-8. <https://doi.org/10.1177/2053369115626029>

Revisión

Perfilando la tecnología en diabetes

Nathalia Buitrago-Gómez ¹, Silvana Jiménez-Salazar  ¹, Santiago Saldarriaga-Betancur ¹,
María Rocío Delgado ², José Fernando Botero ^{1, 2}, Alex Ramírez-Rincón ^{1, 3, 4}

¹Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia

²ABC Diabetes, Medellín, Colombia

³Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

⁴Dirección científica, IPS Especializada en Diabetes, Sura, Medellín, Colombia

Cómo citar: Buitrago-Gómez N, Jiménez-Salazar S, Saldarriaga-Betancur S, Delgado MR, Botero JF, Ramírez-Rincón A. Perfilando la tecnología en diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e852. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.852>

Recibido: 23/Octubre/2023

Aceptado: 23/Febrero/2024

Publicado: 20/Marzo/2024

Resumen

Contexto: la tecnología ha revolucionado el enfoque del manejo del paciente con diagnóstico de diabetes. Clásicamente, se ha dividido en proximal y distal, donde el enfoque proximal comprende tres áreas dadas por: suministro de insulina, monitoreo de glucosa y sistemas de suministro de insulina que responden a la glucosa.

Objetivo: realizar una revisión narrativa que apoye la decisión acerca del perfil de los pacientes que mejor se ajusta a cada tipo de tecnología proximal.

Metodología: se realizó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda de artículos científicos en Medline, entre los años 2015 y 2023.

Resultados: se seleccionaron 99 artículos y se describen los perfiles más recomendados de los pacientes para seleccionar la tecnología que más se ajusta a ellos de acuerdo con sus características.

Conclusiones: alcanzar el control sin hipoglucemias en diabetes es una meta a la que la tecnología nos acerca cada vez más, sin embargo, los costos limitan su generalización, por lo que se requiere conocer el perfil de cada paciente para seleccionar adecuadamente la herramienta tecnológica más acertada para cada caso individual.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, sistemas de infusión de insulina, automonitorización de la glucosa sanguínea, perfil de impacto de enfermedad, Colombia, control glucémico, tecnología.

Destacados

- La selección de la tecnología para la monitorización de glucosa y la administración de insulina debe ser personalizada, teniendo en cuenta factores individuales como el riesgo de hipoglucemia, el tipo de terapia, el acceso y la destreza con dispositivos tecnológicos, sin olvidar el costo de estos.
- El monitoreo continuo de la glucosa en sus diferentes modalidades ha demostrado un impacto positivo para los pacientes con diabetes que no logran un control glucémico adecuado o que experimentan hipoglucemia.
- Las barreras asociadas a las inyecciones subcutáneas de insulina, como el dolor potencial, la ansiedad o la fobia a las agujas, ha llevado al desarrollo de dispositivos avanzados que van desde lapiceros inteligentes a dispositivos que simulan el comportamiento fisiológico para una entrega continua de insulina.

 **Correspondencia:** Silvana Jiménez Salazar, Universidad Pontificia Bolivariana, sede Robledo, calle 78B #72A-109, Medellín, Colombia. Correo-e: silvana1212@gmail.com

Profiling technology in diabetes

Abstract

Background: Technology has revolutionized the approach to managing patients diagnosed with diabetes. It has traditionally been divided into proximal and distal. Proximal technology comprises three areas: insulin delivery, glucose monitoring, and insulin delivery systems that respond to glucose.

Purpose: To conduct a narrative review that supports the decision on the patient profile that best fits each type of proximal technology.

Methodology: A narrative literature review was conducted by searching scientific articles in Medline between 2015 and 2023.

Results: 99 articles were selected. The most recommended patient profiles are described to select the technology that best fits their characteristics.

Conclusions: Achieving glucose control without hypoglycemia in diabetes is a goal that technology brings us closer to. However, costs limit its generalization, so it is necessary to know the profile of each patient to select the most appropriate technological tool for each case.

Keywords: diabetes mellitus, insulin infusion systems, blood glucose self-monitoring, sickness impact profile, Colombia, glycemic control, technology.

Highlights

- The selection of technology for glucose monitoring and insulin administration must be personalized, taking into account individual factors such as the risk of hypoglycemia, the type of therapy, access, and proficiency with technological devices, not forgetting the cost of these.
- Continuous glucose monitoring in its different modalities has shown a positive impact for patients with diabetes who do not achieve adequate glycemic control or experience hypoglycemia.
- The barriers associated with subcutaneous insulin injections, such as potential pain, anxiety, or needle phobia, have led to the development of advanced devices ranging from smart pens to devices that simulate physiological behavior for continuous insulin delivery.

Introducción

La diabetes constituye un problema de salud pública a nivel global que afecta a un estimado de 537 millones de personas, con un número creciente de adultos jóvenes en el mundo (1). Aproximadamente, el 90% de los casos son por diabetes tipo 2 (DT2) y entre el 5% y el 10% por diabetes tipo 1 (DT1), con un beneficio claramente identificado, secundario al uso de innovaciones en tecnología (2).

Es prudente destacar que la palabra “tecnología” es un término ampliamente utilizado para describir el *hardware* y el *software* que usan las personas con diabetes, ya que este ecosistema digital se divide entre tecnología distal y proximal; en la primera se incluyen los dispositivos y las “tecnologías” utilizadas para la comunicación, la educación y la interacción entre los diferentes actores en salud (pacientes, profesionales clínicos e instituciones), donde se incluyen el concepto de telesalud, aplicaciones móviles, plataformas sociales, entre otros.

De manera específica, son tres las categorías principales en el marco de tecnología proximal:

en primera instancia está la insulina administrada por medio de jeringas, puertos, lapiceros, parches o bombas; en segundo lugar está el monitoreo de glucosa por medio de mediciones capilares o monitoreo continuo y, por último, están los sistemas de suministro de insulina que responden a la glucosa (3). El conocimiento de estas categorías es fundamental para comprender el potencial de implementación práctica articulado con educación, seguimiento y acompañamiento, lo que consolida el objetivo de impactar positivamente en la salud y la calidad de vida de los pacientes que viven con diabetes (4).

La evolución durante las últimas décadas de las estrategias de monitoreo de glucosa y las directrices terapéuticas en diabetes ha tenido un crecimiento de gran magnitud (5), logrando un impacto positivo y significativo en control metabólico (6), reducción de hipoglucemia y desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares (7). Dicha evolución plantea un concepto innovador y de paulatino crecimiento y expansión: el ecosistema digital, siendo este el producto inevitable de las múltiples conexiones intangibles entre la tecnología proximal y la

tecnología distal al servicio del paciente que vive con diabetes.

La elección del uso de cada una de estas tecnologías es un reto, dado que se debe escoger el perfil adecuado del paciente en cualquiera de estas modalidades, propendiendo por alcanzar las metas previamente mencionadas, aunado

ello a la necesidad de procurar un equilibrio de costo-efectividad y costo-beneficio. Ese es el objetivo de este artículo, realizar una revisión narrativa que apoye la decisión acerca del perfil de los pacientes que mejor se ajusta a cada tipo de tecnología proximal con énfasis en las tecnologías disponibles en nuestra región (figura 1).



Figura 1. Flujograma integrativo

Fuente: elaboración propia.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante la búsqueda de artículos científicos en Scopus, SciELO, Lilacs y en Medline a través de Pubmed. La estrategia de búsqueda se elaboró utilizando los términos *medical subject heading terms (MeSH): diabetes mellitus, insulin infusion systems y Blood Glucose Self-Monitoring*. En español se usó: *diabetes mellitus, sistema de infusión de insulina y automonitoreo de glucosa*, así como palabras clave en búsqueda avanzada: *indications, patient selection, smart insulin pen, glucose monitoring, capillary blood glucosa y continuous glucose monitoring*. Se buscó en forma individual o en conjunto con los operadores booleanos "AND" y "OR" para obtener resultados concretos y dirigidos al objetivo, y la búsqueda bibliográfica estuvo limitada a artículos publicados

entre los años 2015 y 2023 en idiomas inglés y español, excepto por dos artículos sobre evidencia en automonitoreo que son del año 2009.

Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron por medio de lectura crítica a los resúmenes o texto completo y fueron evaluados e incluidos de acuerdo con los criterios:

- Artículos de revisión o estudios que incluyan el perfil de pacientes adecuado para cada tecnología.

Exclusión:

- Idioma diferente a inglés o español.

Resultados

La figura 2 muestra el flujograma con la búsqueda, la selección y la exclusión de artículos.

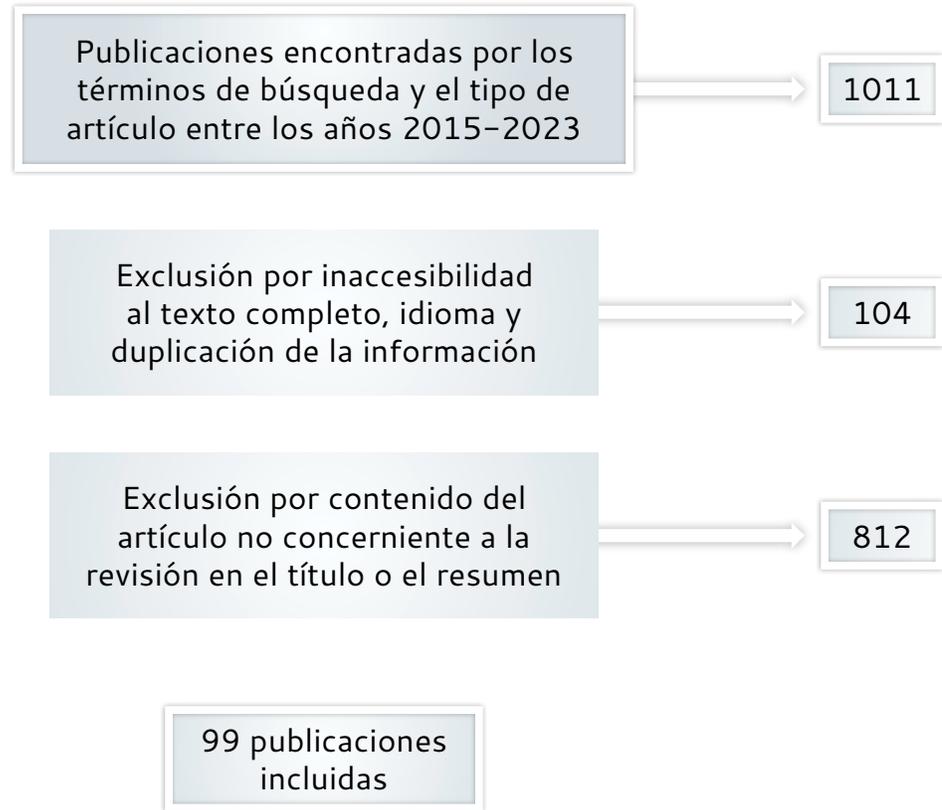


Figura 2. Búsqueda, selección y exclusión de artículos

Fuente: elaboración propia.

Aplicaciones de calculadoras de bolo

El empoderamiento del tratamiento en la diabetes por parte del paciente es una herramienta esencial para lograr el control glucémico, sin embargo, esto puede ser un desafío para los pacientes con múltiples dosis de insulina, al tener en cuenta la complejidad de factores que influyen en la dosis correcta: conteo de carbohidratos (CHO), cálculo del ratio de insulina/CHO, corrección de la dosis según sensibilidad e identificación de patrones.

Hasta hace poco, las calculadoras de bolos solo estaban disponibles para los pacientes con infusión continua de insulina subcutánea (ICIS). Con el advenimiento de la salud móvil y el desarrollo de aplicaciones para teléfonos inteligentes (apps), estas herramientas se encuentran al alcance de un gran número de pacientes (8).

Pese al aumento de apps para personas con diabetes, los datos son limitados respecto

a su seguridad y eficacia, con una creciente preocupación sobre su uso, por lo que es de suma importancia que existan estudios que demuestren su seguridad y eficacia, que haya una regulación por las entidades competentes y que se brinde entrenamiento y seguimiento a los pacientes que las usan (9). Por este motivo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) comenzó su regulación en el año 2015 (8).

En el caso de las apps gratis en español, lo primero a considerar es que son limitadas en comparación y lo segundo es que la mayoría de ellas no cuentan con un certificado de calidad o referencias científicas sobre su contenido (10); sin embargo de estas apps resaltan: mySugr™, Social Diabetes™ y Diabetes:M™, las cuales cuentan con certificados o aprobaciones por la FDA.

El uso de calculadoras de bolo en combinación con el monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha mostrado una reducción en HbA1c y de tiempo en

rango sin aumento de hipoglucemia (11), al igual que una disminución del coeficiente de variación y una mejoría en satisfacción y calidad de vida (12), por lo que se presentan como una alternativa asequible en pacientes con múltiples dosis de insulina (MDI), conocimiento en conteo avanzado de CHO, al igual que acceso y destreza en el uso de dispositivos móviles.

Monitorización de glucosa

La evaluación y el registro cotidiano de los valores de glucosa son parte fundamental del manejo para lograr un buen control metabólico en el paciente con diabetes que usa insulina. La disponibilidad del automonitoreo de la glucosa data de hace aproximadamente tres décadas y, para este propósito, actualmente se cuenta con la medición de la glucosa sanguínea capilar y el monitoreo continuo de glucosa (13, 14), el cual es la piedra angular en el manejo de la diabetes y existen diferentes modalidades con nuevas tecnologías: monitoreo continuo de glucosa *flash*, monitoreo continuo de glucosa en tiempo real y el monitoreo cegado o profesional (15).

La frecuencia y el tipo de monitorización debe ser individualizado, ya que depende de las características de cada paciente, el tipo de terapia y el acceso a las diversas tecnologías. De esta manera, el objetivo de la elección va encaminado a:

- Definir metas, ya que dar a conocer el objetivo terapéutico al paciente es efectivo para alcanzar la meta (16).
- Evaluar el patrón glucémico.
- Identificar el comportamiento de la glucosa ante una circunstancia específica.
- Direccional ajuste terapéutico.

Glucosa capilar (automonitoreo)

Es el método más usado de monitoreo, el cual debe ser utilizado en una frecuencia necesaria que permita optimizar el control de la diabetes, usualmente de 6 a 10 veces por día, aunque el número debe ser individualizado, tomando en cuenta que entre más mediciones existan, mayor será el impacto en la hemoglobina glicada (HbA1c) y que el usarlo con calculadoras de bolos permite alcanzar objetivos terapéuticos con

menor hipoglucemia, con la desventaja de que su medición es intermitente (2).

La personalización y la elección del perfil del paciente para el tipo de automonitoreo va a depender del tratamiento elegido. En el caso de insulina basal, se recomienda una medición en ayunas y, a medida que se agrega una dosis prandial (basal plus), adicionar una medición antes y dos horas después de dicha comida. En el caso del esquema basal de bolo, tanto para DT1 como para DT2, medir pre y dos horas posprandiales. Se debe tener presente que la elección de las mediciones a realizar deben ir encaminadas a guiar la titulación y apoyar el cambio de tratamiento requerido para alcanzar las metas.

- **Evidencia.** El uso estructurado del automonitoreo en pacientes con DT1 permite una reducción de HbA1c del 0,6% (17), la cual está en relación con el número de mediciones al día (18). En el caso de los pacientes con DT2, sin insulina no es claro el beneficio del automonitoreo, por lo que se recomienda valorar el control por medio de HbA1c (19).
- **Perfil del paciente.** Entre los tipos de monitoreo de glucosa, este es el más asequible y se perfila entre aquellos pacientes que prefieren evitar el uso de dispositivos portátiles o alarmas para disglucemia y que no requieren de un monitoreo frecuente; también es para aquellos con un mínimo conocimiento de la tecnología y recursos (20), al igual que para quienes no cumplan con los criterios para MCG.

MCG

- Disponible en Colombia:
 - MCG en tiempo real (MCG-tr): Guardian sensor 4 (Medtronic).
 - MCG intermitentemente escaneado (MCG-is): FreeStyle libre (Abbott).

Es una modalidad mínimamente invasiva de monitoreo de los niveles de glucosa que provee información de manera continua, con mediciones de la glucosa intersticial cada uno a cinco minutos, y que usa tecnología enzimática, la cual reacciona con las moléculas de glucosa del

líquido intersticial, liberando un electrón por cada molécula de glucosa y transfiriéndolo (usando oxígeno como cofactor) a un electrodo, donde se genera una corriente eléctrica. Esta corriente eléctrica (proporcional a la concentración de glucosa) luego se transmite desde un transmisor conectado al sensor a un lector (21).

Su uso se ha venido incrementando en los últimos años (22), principalmente por su impacto sobre el control metabólico con reducción de HbA1c y de hipoglucemias (23). Esta “tecnología” se subdivide entre aquellos que son propiedad de pacientes no ciegos y destinados para uso continuo, ya sea MCG-tr o MCG-is y los Monitoreos continuos de glucosa profesionales (MCG-p) que son aplicados en la clínica (4).

Vale destacar que el dispositivo de tipo MCG-tr envía las lecturas de glucosa a intervalos regulares y utiliza alarmas en tiempo real cuando los niveles de glucosa del sensor alcanzan un umbral predefinido de hipo o hiperglucemia. Una completa revisión de la interpretación del MCG ya ha sido abordada previamente en esta revista (24) y no es el objetivo de este documento.

Los sistemas actuales incluyen Dexcom, Medtronic y Senseonics Eversense (25, 26), aunque otros dispositivos disponibles incluyen el MCG-tr AiDEX de Microtech Medical, con calibración de fábrica, duración de 14 días y alertas; el cual ha reportado una precisión y un MARD (*Mean Absolute Relative Difference*) del 98,69% y 9,08%, respectivamente (27), sin embargo, cabe resaltar que su evaluación se realizó en un estudio pequeño de 120 pacientes, de los cuales solo 14 (11,3%) tenían DT1, lo que hace difícil su comparación con el resto de dispositivos que fueron evaluados en su mayoría en DT1, ya que es conocido que los pacientes con DT2 suelen tener menos variabilidad glucémica y características demográficas diferentes (28). La tabla 3 resume los diferentes MCG disponibles.

Entre los puntos que se deben considerar para el MCG está la exactitud, la disponibilidad de alarma, el requerimiento de calibración, el tiempo de duración del sensor, la sensibilidad de la piel, así como el conocimiento del paciente en tecnología, los costos y, muy importante, especialmente en el contexto local, el acceso a internet y la

disponibilidad de teléfonos inteligentes, lo cual es requerido por algunas tecnologías, como se indica en la tabla 1 (20).

Otro de los puntos a considerar son las alarmas, pues, por un lado se encuentra el paciente reacio a MCG por la frustración relacionada con ellas o, por otro lado, un paciente que las requiere por sus hipoglucemias o variabilidad glucémica significativa para lograr las metas de control (29, 30). Asimismo, los sistemas de MCG también permiten compartir los datos con los miembros de familia y los cuidadores, con la facilidad incluso de agregar una función de alarma en los dispositivos del cuidador para alertar sobre valores predeterminados (31).

- **Evidencia.** En general, el objetivo de instalarlo es revisar los patrones y las tendencias del comportamiento glucémico en el paciente, ya que la evidencia es clara sobre su efectividad, tanto en DT1 (33, 34) como en DT2 (35, 36), así como su exactitud y seguridad en mujeres embarazadas con diabetes en el segundo y tercer trimestre (37), con estudios de costo-efectividad que confirman su impacto, especialmente por la reducción de las complicaciones a corto y largo plazo (38, 39), que incluye mejoría en la calidad de vida y reducción de las hospitalizaciones (22, 40).

Las recomendaciones actuales del uso del monitoreo de glucosa en Colombia plantean los siguientes escenarios. Para uso de monitoreo continuo de glucosa *flash*, está sugerido para: 1) pacientes con DT1 con riesgo de hipoglucemia pero sin hipoglucemias severas o inadvertidas, o pacientes con mal control metabólico asociado a programa educativo estructurado tipo DAFNE; 2) pacientes con DT2 pregestacional o diabetes gestacional, a pesar del manejo estándar nutricional y farmacológico, o en quienes se sospeche de complicaciones fetales como macrosomía, y 3) pacientes con DT2 con esquema intensivo de insulina y mal control glucémico, pese a automonitoreo de glucosa + programa

Tabla 1. Características generales de los MCG

Nombre	Dexcom G6	Dexcom G7	Guardian Sensor 3	Guardian Sensor 4	FreeStyle Libre 1	FreeStyle Libre 2	FreeStyle Libre 2	Eversense E3
Compañía	Dexcom	Dexcom	Medtronic	Medtronic	Abbot	Abbot	Senseonics	Senseonics
Edad aprobada	≥ 2 años	≥ 2 años	≥ 2 años	≥ 14 años	≥ 18 años	≥ 4 años	≥ 4 años	≥ 18 años
Tipo de sensor	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Tiempo real	Intermittente	Intermittente	Tiempo real	Tiempo real
Vida del sensor	10 d	10,5 d	7 d	7 d	14 d	14 d	14 d	180 d
Requiere calibración	No	No	Sí (2 al día)	No	No	No	No	Sí (2/d por 21 d, luego 1/d)
Alarmas	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Tiempo de calentamiento	2 h	27 min	2h	2h	1h	1h	1h	24 h
Precisión (MARD)	9%	8,2%	8,7%	10,6%	11,4%	9,2%	7,9%	8,5%
Interoperabilidad con BI	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No
Intercambio automático de datos (mediante apps)	Receptor o <i>smartphone</i>	Receptor o <i>smartphone</i>	Bombas Minimed 640 G-670 G-780 G	Bomba Minimed 780G o <i>smartphone</i>	No (requiere lector)	Requiere <i>smartphone</i>	Requiere <i>smartphone</i>	Requiere <i>smartphone</i>

Nota: d: día; h: hora; MARD: *mean absolute relative difference*; BI: bomba de insulina.

Fuente: adaptado de (20) y (32).

de educación estructurado. Por su parte, el MCG-tr está recomendado para: 1) pacientes con DT1 con alto riesgo de hipoglucemia (hipoglucemia asintomática o antecedente de hipoglucemia severa) integrado o no a un infusor de insulina, y 2) pacientes con diabetes pregestacional tipo 1 fuera de metas (HbA1c > 6,5%), en este último caso, de no tener acceso al MCG-tr, considerar como alternativa el monitoreo flash (14).

Pese a que no hay una recomendación a nivel nacional respecto al uso de MCG en pacientes con DT2 en terapia con insulina basal o antidiabéticos orales, evidencia reciente ha mostrado reducción en HbA1c, mejoría de tiempo en rango (41), satisfacción y calidad de vida en estos pacientes. Los promotores de estos beneficios incluyen una mejor comprensión de cómo los cambios en estilos de vida impactan en su enfermedad y, por lo tanto, se dan modificaciones en el comportamiento y el autocuidado (42).

Cada dispositivo tiene características propias a considerar al momento de su elección, por ejemplo, el Dexcom y el FreeStyle presentan calibración de fábrica, mientras que el Guardian y el Senseonics Eversense requieren de al menos dos glucometrías capilares al día (43). Vale destacar que actualmente ya tenemos disponibles las versiones actualizadas del Guardian Sensor 4 y el Eversense E3, el primero sin requerimiento de calibraciones y el segundo solo dos veces al día por 21 días y luego una vez al día (32). Asimismo, contar con un sistema de alertas de predicción impacta en la prevención de las excursiones (44), por lo que se ha confirmado que el MCG-tr es superior al MCG-is para reducir la hipoglucemia y mejorar el tiempo en rango (TIR, según sus siglas en inglés) en adultos con DT1 (45), e incluso, con el ensayo aleatorizado ALERTT1(46) se demostró que el cambio de MCG-is a MCG-tr mejora significativamente el

control glucémico y la preocupación por hipoglucemia.

Por otra parte, la presencia de situaciones clínicas que requieren una mayor exactitud del monitoreo, como la historia de hipoglucemia severa o inadvertida, o el embarazo (47), hace necesaria la elección de un monitoreo más exacto, como es el caso del Guardian, que comparado frente al MCG-is tiene un menor promedio de la diferencia absoluta relativa (MARD) (9,7% vs. 17,5%) (48), donde destaca también muy bien el Eversense, el cual tiene un MARD < 10% en general, con una exactitud sostenida y seguridad hasta por 180 días (49), con un desempeño superior comparado con Dexcom y Libre Pro con menor MARD comparativo (50). Actualmente, la mayor exactitud la tienen el Dexcom G7, el Freestyle Libre 3 y el Eversense E3 (20).

El MCG-p es beneficioso en pacientes que no desean continuar o no califican para un MCG personal (26), el cual ha demostrado que puede ser utilizado como una herramienta diagnóstica para implementar cambios en el estilo de vida o la medicación, con cambios significativos en el TIR, así como en la HbA1c, independiente del tiempo de duración (51, 52), con implementación en modelos de atención primaria durante dos semanas en pacientes con DT2 con mal control, entre los cuales se lograron objetivos sin aumentar la medicación (53). Además, se puede utilizar como indicador de control glucémico en pacientes con inexactitudes en la HbA1c por hemoglobinopatías o enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en hemodiálisis (54). Otro punto a considerar es la sensibilidad al adhesivo, para lo cual el MCG-p puede ser de elección o el Eversense, cuyo parche adhesivo es de silicona y reversible (29, 30).

- **Perfil del paciente.** La indicación general de MCG son aquellos pacientes con DT1 y DT2 tratados con esquema intensivo

de insulina que no alcanzan la meta de control glucémico o que experimentan hipoglucemia (29). La guía ADA (*American Diabetes Association*) del 2023 considera el monitoreo de este tipo en el manejo de los pacientes con diabetes con MID (múltiples inyecciones diarias) o ICIS (infusión continua de insulina subcutánea), e incluso, en aquellos con insulina basal o como adyuvante para el monitoreo pre y posprandial para alcanzar las metas de HbA1c en diabetes y embarazo (4). Recientemente, la Endocrine Society lo ha recomendado para los pacientes con DT1 y MID (55).

El perfil de pacientes que se beneficia de MCGenDT2 son aquellos con pobre control

metabólico (56), independientemente del manejo farmacológico, pues hay evidencia de su impacto significativo con el uso de insulina basal (57), antidiabéticos diferentes a la insulina (58), uso de tres o más clases de antidiabéticos orales de forma intermitente (59) y múltiples inyecciones de insulina diarias (35). La Endocrine Society recomienda el uso de MCG-tr entre quienes tienen alto riesgo de hipoglucemia y están en manejo con insulina o sulfonilureas (55, 60). Asimismo, el grupo de pacientes con ERC avanzada (61), especialmente en hemodiálisis (54) o diálisis peritoneal (62), se benefician del MCG. La tabla 2 resume el perfil para cada tipo de MCG.

Tabla 2. Perfil de pacientes recomendado acorde al monitoreo continuo de glucosa

Tipo de monitoreo	Perfil del paciente	Consideraciones
Automonitoreo de glucosa	<p>Mínimo conocimiento de la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Preferencia al evitar el uso de dispositivos portátiles o alarmas - Pocos recursos (disponibilidad de smartphone) - No cumple criterios para MCG 	<ul style="list-style-type: none"> - Es el menos costoso y el más disponible
MCG-is	<p>Fatigable:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reacio a las alarmas (fatigable) - Retira la exigencia de glucometrías <p>Esfuerzo para automonitoreo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Problemas de destreza - Neuropatía o problemas circulatorios <p>Mal control metabólico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar tendencias y patrones <p>Mala adherencia al tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Titulación de insulina - Herramienta de educación para valorar comportamiento glucémico frente a circunstancia específica <p>Bajo riesgo de hipoglucemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de hipoglucemias inadvertidas <p>Motivado a escanear su dispositivo varias veces al día</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Requiere de glucometrías cuando hay hipoglucemia, flecha con rápido cambio de glucosa y cuando los síntomas no reflejan el valor actual. - Tomar en cuenta que es el método de MCG más económico y disponible. Además, tiene lector, por lo que se deben considerar los pacientes sin teléfono inteligente ni acceso a internet

MCG-tr	<p>Hipoglucemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Severa, frecuente o inadvertida - Temor del paciente a las hipoglucemias - Hipoglucemia con el ejercicio <p>Variabilidad glucémica significativa para ancianos o niños:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beneficio de compartir datos <p>Candidato potencial a bomba de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistema de MCG acorde <p>Físicamente activos con estilos de vida muy ocupados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deseo de control glucémico más estrecho <p>Embarazo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Requerimiento de la mayor exactitud posible 	<ul style="list-style-type: none"> - Más costoso - Algunos como Dexcom o Guardian 4 no requieren de calibración. - Tomar en cuenta la sensibilidad al adhesivo: preferir Eversense en caso de intolerancia. - El único que no requiere teléfono inteligente es el Dexcom, los demás sí lo requieren.
MCG-p	<p>Antecedente de dermatitis irritativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio para valorar tolerancia <p>Inicio de diagnóstico de DT2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Herramienta educativa <p>Antecedente de hemoglobinopatías o enfermedad renal crónica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valorar control glucémico por inexactitudes en la HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> - Herramienta en programas de atención primaria, en pacientes con DT2, previo a la cita para valorar control metabólico

Nota: MCG: monitoreo continuo de glucosa; MCG-is: monitoreo continuo de glucosa intermitentemente escaneado; MCG-tr: monitoreo continuo de glucosa en tiempo real; MCG-p: monitoreo continuo de glucosa profesional; DT1: diabetes tipo 1; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

Suministro de insulina

Existen distintos métodos para el suministro de la insulina, entre los que destaca el lapicero de insulina, el puerto de avanzado de inyección y la bomba de insulina convencional o por medio de parches; asimismo, se encuentran los sistemas de infusión de insulina que responden a la glucosa (2) y, aunque han sido múltiples los esfuerzos encaminados al uso de diferentes vías de administración, ninguna aún ha podido reemplazar la subcutánea (63).

Puerto avanzado de inyección

Las inyecciones subcutáneas son el método más usado de suministro de insulina, sin

embargo, son múltiples las barreras que se presentan en su uso diario: dolor potencial, ansiedad o fobia por las agujas, preocupación acerca de la necesidad en aumento en la frecuencia e impacto negativo en la calidad de vida (64). Incluso, se ha sugerido que el 14,3% y el 28,8% de los pacientes con DT1 y DT2, respectivamente, tienen poca adherencia a la terapia con insulina inyectable (65).

- **Disponibilidad en Colombia:** I-port advance (Medtronic). El I-port advance es un puerto de inyección que proporciona una forma cómoda de inyectar insulina durante tres días (66). En pacientes con múltiples dosis diarias, permite reducir

la cantidad de pinchazos de hasta 150 a solo 10 en 1 mes (67).

- **Evidencia.** El uso regular de este dispositivo ha mostrado la disminución en la ansiedad y el dolor ocasionado por las inyecciones (68), mejoría en el cumplimiento del tratamiento, disminución en hospitalizaciones, episodios de hipoglucemia (64) y reducción de HbA1c (69). Un estudio observacional en pacientes hospitalizados mostró un aumento en la satisfacción no solo del paciente, sino también del personal de enfermería, con el potencial de disminuir el riesgo de accidentes laborales por pinchazo de aguja (70).
- **Perfil del paciente.** Ideal en pacientes con múltiples dosis de insulina que presentan miedo a las inyecciones, ansiedad o estrés por hematomas, cicatrices o dolor ocasionado por las inyecciones y para niños o adolescentes.

Lapicero inteligente

Se trata de una pluma (lapicero) de insulina inteligente y recargable que simplifica el control de la diabetes, ya que orienta sobre la dosificación, el seguimiento de insulina activa, el registro automático de las dosis de insulina y los niveles de glucosa. Además, tiene recordatorios sobre aplicación y vencimiento de la insulina, cuenta con conexión *Bluetooth* a una *app* en *smartphone* con calculador de bolo y puede integrarse con MCG para la toma de decisiones (71, 72).

- No disponible en Colombia
- **Evidencia.** La mayoría de la literatura actual sobre lapiceros inteligentes se centra en las preferencias del paciente, adherencia y usabilidad; y aunque faltan datos sólidos sobre el impacto de clínico de las mismas (73), algunos hallazgos son alentadores, como aquellos en una cohorte sueca que mostró mejoría del tiempo en rango +1,9 (IC 95% = 0,8–3,0), disminución de tiempo sobre el rango -1,8 (IC 95% = de -3,0 a -0,6) y del tiempo debajo del rango nivel 2 -0,3 (IC 95% de -0,6 a -0,1) (74).

- **Perfil del paciente.** Los pacientes con perfil para el uso de esta tecnología son aquellos con pobre control y de gran complejidad clínica que además requieren de flexibilidad, simplicidad y que se pueden beneficiar de la asesoría en la adherencia a la terapia o de recordatorios de dosis de insulina, permitiendo identificar precozmente los criterios de escalonamiento tecnológico (75–77).

Parque de insulina

Desde el 2011 están disponibles en Estados Unidos dos tipos de parches de insulina simplificados. Se trata de dispositivos pequeños que se colocan como parches y cuentan con un reservorio interno, lo que permite administrar directamente la insulina al espacio subcutáneo. Son discretos y de fácil uso, no requieren de un insertador, controladores o cables y, al igual que el puerto de insulina, permiten la reducción del número de inyecciones, por ende, la ansiedad y la incomodidad que esta genera (20).

- No disponible en Colombia
- **Evidencia.** El primero (V-Go) permite administrar insulina basal continua a una tasa fija de 20–30–40 unidades/día más los bolos que se administran, como 2 unidades/clic adicionales, con necesidad de cambio diario y que ha sido evaluado en pacientes con DT2 con reducción en dosis de insulina y mejoría de 1% de la HbA1c (78). El segundo (CeQur) permite administrar solo la insulina en bolo en dosis de 2 unidades/clic, tiene una duración de tres días y en pacientes con DT2 mostró una mejoría del control glucémico cuando se acompañaba de MCG (79).
- **Perfil del paciente.** El perfil de paciente más acorde a esta tecnología es aquel con dosis fijas de insulina, con ansiedad o temor por múltiples inyecciones y quien requiera un sistema de suministro sencillo, de fácil manejo y sin la necesidad de monitoreo continuo de glucosa o automatización de procesos (20).

Bomba de insulina (infusor)

Las bombas son dispositivos avanzados que dispensan la insulina de manera continua simulando el comportamiento fisiológico (80) y su propósito respecto al tipo de suministro es lograr una entrega de insulina exógena que permita mantener los niveles de glucosa lo más cercanos posibles al rango, mientras se minimizan los episodios de hipoglucemias y se previene la cetoacidosis diabética (CAD).

- Disponibilidad en Colombia. Minimed 640G (Medtronic) y Accu-Check Combo (Roche). Accu-Check combo consiste en un infusor de insulina sin articulación a MCG-tr que permite hasta cinco patrones basales y tres tipos de bolos, sin alarmas o suspensión en caso de hipoglucemia (81). Por su parte, la bomba de insulina Minimed 640G es un sistema integrado a MCG-tr con capacidad para programar hasta ocho patrones basales, con tres tipos de bolos y realizar suspensión automática en hipoglucemia y en límite bajo cuando predice una caída por debajo del límite establecido en los próximos 30 minutos, lo que permite una reducción en la frecuencia de hipoglucemia y de hipoglucemia grave en adultos propensos (82).

Diabetes tipo 2

La DT2 es una enfermedad heterogénea que conlleva a una respuesta diferente ante múltiples escenarios e intervenciones terapéuticas.

- Evidencia. Estudios importantes en el área como el OpT2mise trial (83) incluyó a 331 pacientes con DT2 mal controlados ($HbA1c > 8\%$ y $< 12\%$) después de tres o más meses de tratamiento con esquema intensivo de insulina (mínimo tres inyecciones de análogos de insulina al día y dosis diaria total de 0,5–1,8 UI/kg/día). Estos pacientes fueron aleatorizados a ISCI versus MDI y, al final del estudio, los pacientes en terapia con ISCI presentaron una disminución de HbA1c de 1,1% versus 0,4% en MDI. Igualmente, la dosis diaria total fue 25 UI menor en el grupo de la

intervención (83). Cabe destacar que en estas investigaciones no incluyeron a pacientes en manejo con análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1a) o inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (SGLT2i). Por este motivo y al considerar los mecanismos fisiopatológicos en la DT2, si el paciente no ha sido previamente expuesto a estos medicamentos, tienen un índice de masa corporal (IMC) elevado o con excursiones posprandiales muy elevadas, el inicio de GLP1a puede ser la opción ideal (84).

Se considera que los sistemas de infusión actuales diseñados para pacientes con DT1 tienen características que pueden ser innecesarias en DT2, por lo que se han diseñado bombas específicas para esta población, que abordan, por ejemplo, la resistencia a la insulina que les hace requerir grandes cantidades por día, por lo que se requieren reservorios con volumen suficiente que eviten los cambios frecuentes del mismo (85). La guía ADA del 2023 recomienda que la terapia con bomba de insulina sea ofrecida para el manejo de DT2 en adultos o jóvenes con múltiples inyecciones diarias (MID) y con la capacidad de usar el dispositivo de manera segura, así como otros tipos de diabetes que resultan en deficiencia de insulina. Cabe destacar que la presencia o la ausencia de péptido C medible no se correlaciona con la respuesta a la terapia (4).

Pickup *et al.* (86) realizaron un metaanálisis y una metarregresión de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), donde incluyeron 5 ECA con 287 participantes aleatorizados para recibir MID y 303 para recibir ICIS, encontrando que este último método alcanza un mejor control glucémico que las MID en personas con DT2 pobremente controladas, con aproximadamente un 26% de reducción en el requerimiento de insulina y sin cambios en el peso. Por este motivo, se ha empezado a implementar su uso en este grupo de pacientes (87).

Recientemente, otra revisión sistemática y metaanálisis demostraron que la ICIS podría ser beneficiosa en estos pacientes para alcanzar los objetivos glucémicos (88).

- **Perfil del paciente.** Considerar la terapia con un sistema de infusión continuo de insulina en aquellos pacientes con DT2 que no alcancen el control glucémico con uso de MDI acompañado o no de antidiabéticos no insulina y presenten amplia variabilidad o hipoglucemias severas o asintomáticas. Todo lo anterior a pesar de pertenecer a un programa estructurado de educación, seguimiento y acompañamiento de la enfermedad (89), incluso entre aquellos que omiten la colocación de esta y tienen miedo a las inyecciones diarias

Diabetes tipo 1

La evidencia de este tipo de dispositivos en pacientes con DT1 es antigua, por lo que nos centraremos en los sistemas automatizados de suministro de insulina.

Suministro automatizado de insulina

La integración del monitoreo continuo de glucosa y los algoritmos de dosificación de insulina han llevado al desarrollo de sistemas automatizados de entrega de insulina. Estos dispositivos requieren de un infusor de insulina, un transmisor y un dispositivo de MCG-tr, los cuales se integran mediante un algoritmo controlador que ajusta continuamente la administración de insulina en respuesta a los niveles de glucosa, el tiempo de insulina activa y otras variables como la ingesta de comida (90).

- **Disponibilidad en Colombia:** Minimed 670/780G (Medtronic). En el año 2016 aparece el primer sistema híbrido de administración de insulina de circuito cerrado (MiniMed 670G) que cuenta con un algoritmo que permite la automatización de la infusión de insulina basal o modo automático (SmartGuard), de acuerdo con los requerimientos individuales de cada paciente (91) y en el

año 2022 se lanza el sistema híbrido de asa cerrada avanzado (MiniMed 780G), el cual utiliza un algoritmo que permite no solo el ajuste de la insulina basal, sino también la administración automática de bolos de corrección, permitiendo una mayor individualización de la terapia (92).

- **Evidencia.** El sistema híbrido de asa cerrada, Minimed 670G, fue evaluado en 120 adultos con seguimiento a seis meses, donde se evidenció un aumento en el 15% del TIR y una disminución del 1,8% de TBR (Time Below Range), al igual que una reducción de la HbA1c respecto al grupo control (MDI) (91). En el estudio FLAIR se comparó el sistema híbrido avanzado de asa cerrada de 780G con el 670G en 113 pacientes, por un periodo de tres meses, logrando un aumento del TIR hasta en un 67%, sin cambio en TBR y con una mayor reducción de la HbA1c (92). Más cercano a nuestro medio, un estudio de la vida real realizado en cuatro países de Latinoamérica (Colombia, Argentina, Brasil y Chile) en 1025 usuarios de AHCL (Advanced Hybrid Closed-Loop) 780G, mostró un promedio de GMI (*Glucose Management Indicator*) del 6,7%, TIR del 76,5% y TBR del 2,7%. La transición de un sistema de infusión con suspensión antes del límite bajo, de 640G a 780G, se relacionó con una reducción del GMI del 7,1% al 6,7% y un aumento del TIR del 65,9% al 76,6%, mientras que el TBR permaneció estable (93).
- **Perfil de paciente.** Considerar terapia con sistema de infusión continuo de insulina en pacientes que no alcancen un adecuado control metabólico pese al tratamiento con MID, especialmente si tienen diabetes muy lábil (excursiones glucémicas amplias y erráticas, incluyendo CAD recurrente), hipoglucemia grave frecuente o hipoglucemia inadvertida, fenómeno del alba significativo, extrema sensibilidad a la insulina (terapia con < 20 UI/día o < 0,4 UI/kg) (94), poblaciones especiales (preconcepción, niños, adolescentes o atletas competitivos) (95-96).

Otras consideraciones a tomar en cuenta son para aquellos pacientes con gastroparesia, específicamente por la característica de extender el bolo para manejar la elevación retrasada en la glucosa, así como aquellos que desean más flexibilidad en su manejo y presentan alergia a la insulina (97-99). Cabe destacar que los beneficios de las bombas de insulina son independientes del género, la edad y la duración de la DT1 (100), pero es necesario formar parte de un programa de educación que permita seleccionar a los candidatos (101), ya que una cosa es cumplir con los criterios de uso y otra ser un buen candidato a este dispositivo. Para serlo, el paciente debe estar dispuesto a tener más de un dispositivo en el cuerpo

(sensor e infusor), tolerar el adhesivo en la piel, estar motivado para completar la educación y los seguimientos, reconocer a la bomba como una herramienta que mejora el cuidado, contar con suficiente destreza y visión para operar la bomba (cuidador que lo haga), capacidad de realizar glucometrías de cuatro a seis veces al día y de poner bolos con las comidas y corregir la glucosa elevada, estar dispuesto a responder a las alertas del MCG y, en los últimos modelos, estar cómodo al permitir el control de la dosis de insulina al dispositivo, incluyendo la suspensión automática en hipoglucemias (97). La tabla 3 resume el perfil de pacientes acorde al suministro de insulina.

Tabla 3. Perfil de pacientes recomendado acorde al suministro de insulina a elegir

Tipo de suministro	Perfil del paciente	Consideraciones
Puerto de inyección	<ul style="list-style-type: none"> - Múltiples dosis de insulina - Miedo a las inyecciones - Miedo, ansiedad o estrés por hematomas, cicatrices o dolor ocasionado por las inyecciones - Niños o adolescentes 	Cambio cada 72 horas o si se administran más de 75 dosis con menos de 60 minutos de separación entre insulina basal y bolos
Lapicero/lapicero inteligente	<ul style="list-style-type: none"> - Lapicero: problema de destreza o alteración visual - Lapicero inteligente: pobre control, necesidad de dosis exacta, incluyendo pequeñas dosis (0.1 UI), dificultad con el tiempo y la dosificación de insulina. 	Facilita la dosis exacta y la administración de insulina. El lapicero inteligente implica un mayor costo que la convencional, pero menor que la bomba de insulina y requiere de acceso a un <i>smartphone</i>
Parche de insulina	<ul style="list-style-type: none"> - Requerimiento de dosis fijas de insulina - Ansiedad o temor por múltiples inyecciones - Necesidad de suministro sencillo y de fácil manejo 	<ul style="list-style-type: none"> - Duración de tres días - Es más costo que los lapiceros de insulina convencionales, pero menor que la bomba de insulina

<p>Infusor de insulina</p>	<p>Accu-Check Combo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenómeno del alba - Necesidades segmentarias <p>Minimed 640G</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente comprometido (102) - DT1 con objetivo glucémico no alcanzado pese a adherencia a manejo con MDI - Deseo de flexibilidad en el manejo - Fenómeno del alba - Paciente muy activo físicamente* - Excursiones o variabilidad glucémica, necesidad de segmentación - Considerable sensibilidad a la insulina (dosis total de < 20 UI/día o < 0,4 UI/kg) - DT2 no controlados con MID, medicación óptima hipoglucemiante y modificación del estilo de vida 	<ul style="list-style-type: none"> - Más costoso - No considerar en pacientes con historia de condiciones psicológicas o psiquiátricas, con expectativas no realistas de la terapia o falta de motivación. <p>*la disponibilidad de bombas sin catéter es de elección</p>
<p>Suministro automatizado de insulina (90)</p>	<p>Recomendado fuertemente en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - DT1 para mejorar control glucémico en niños (7-14 años), adolescentes y adultos <p>Considerar en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adultos mayores (> 65 años), < 7 años - Hipoglucemia de moderada a severa e hipoglucemia inadvertida - Hipoglucemia con el ejercicio - Embarazo con DT1 - Pacientes con comorbilidades: ERC y gastroparesia - Se podría considerar en otros tipos de diabetes tratados con esquema intensivo de insulina: DT2, tras pancreatoclectomía, con diabetes relacionada con fibrosis quística 	<p>Se podría iniciar tempranamente y es fundamental un programa de educación riguroso, consistente y estructurado. El seguimiento es esencial.</p>

Notas aclaratorias: DT1: diabetes tipo 1; ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

Al perfilar la tecnología en diabetes, debemos tener en cuenta a tres participantes: el paciente, el profesional clínico y el asegurador, de forma que

sea posible integrar las necesidades de cada uno, con el fin de ofrecer una terapia individualizada y congruente, tal como se describe en la figura 3.

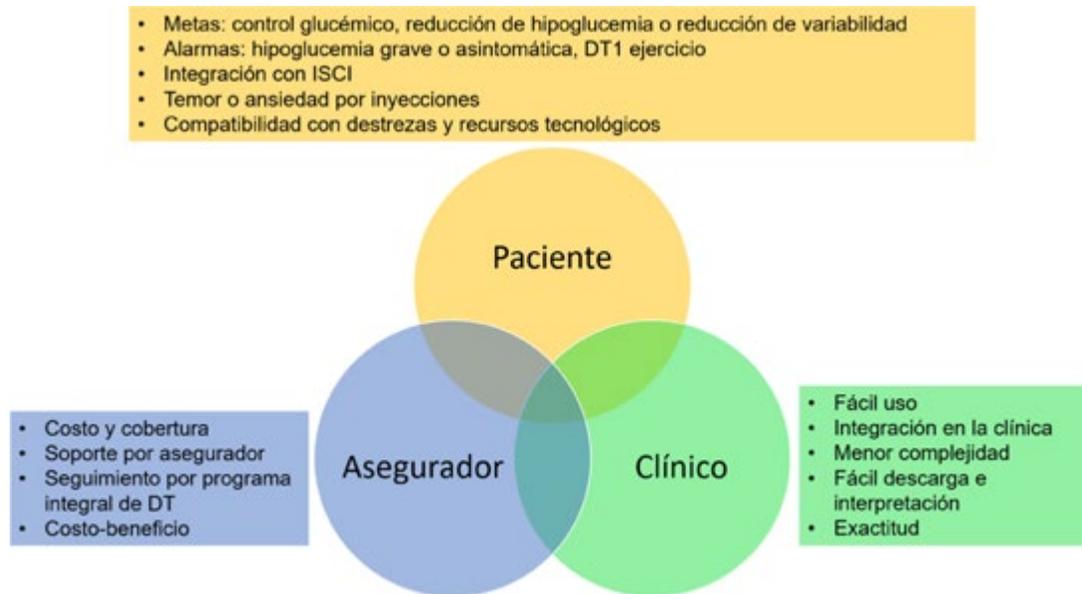


Figura 3. Modelo de decisiones compartidas

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

La tecnología proximal incluye el suministro de insulina a través de lapiceros y sistemas de infusión como bombas o de suministro automatizado, y la monitorización de glucosa a través de automonitoreo o monitoreo continuo. Todas estas herramientas disponibles actualmente tienen un gran potencial para personalizar el tratamiento de la diabetes. Actualmente, el alcanzar las metas de control constituye un objetivo cada vez más realista, por lo cual, para lograr el éxito terapéutico, es fundamental seleccionar la tecnología adecuada para cada paciente, considerando sus características individuales, como el riesgo de hipoglucemia, su disposición, el estado de embarazo y el impacto sobre la calidad de vida. A pesar de su eficacia demostrada, los costos limitan la generalización del uso de las tecnologías en todo paciente con diabetes, por lo que se requieren políticas públicas que promuevan su acceso, adopción y que disminuyan las barreras para su difusión entre quienes lo necesitan.

Este artículo resume el perfil propio para considerar la elección de una tecnología sobre la otra en el marco de la individualización.

Adicionalmente, abre campo sobre la importancia de estudios locales para la evaluación de la costo-efectividad, considerando su impacto en las complicaciones a largo plazo y como parte de las herramientas en salud pública, para apoyar las indicaciones que permitan tener claridad sobre los potenciales candidatos a cada una de ellas.

Contribuciones de los autores

Nathalia Buitrago-Gómez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Silvana Jiménez-Salazar: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Santiago Saldarriaga-Betancur: conceptualización, investigación, metodología y escritura del borrador original; María Rocío Delgado: conceptualización, investigación, metodología y escritura del borrador original; José Fernando Botero: conceptualización, investigación, metodología y escritura del borrador original; Alex Ramírez-Rincón: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron fondos para la financiación de esta investigación.

Conflictos de interés

Los autores confirman que no presentan conflictos de intereses.

Implicaciones éticas

La presente revisión es clasificada como investigación sin riesgo, en tanto emplea métodos de investigación documental retrospectivos.

Referencias

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Tauschmann M, Hovorka R. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus—current status and future prospects. *Nature Rev Endocrinol.* 2018;14(8):464–75. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0044-y>
- [3] Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortés H, Builes-Montaña CE, Gómez Medina AM, Marín Sánchez A, Henao Carrillo DC, *et al.* Tecnología en Endocrinología: tiempos, conceptos e implementación. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2021;8(1):e702. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.702>
- [4] Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, *et al.* 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(supl. 1):S111–27. <https://doi.org/10.2337/dc23-S007>
- [5] Kovatchev B. Diabetes technology: Monitoring, analytics, and optimal control. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019;9(6):1–16. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a034389>
- [6] Snaith JR, Holmes-Walker DJ. Technologies in the management of type 1 diabetes. *Med J Aust.* 2021;214(5):202–5.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50946>
- [7] Giani E, Scaramuzza AE, Zuccotti GV. Impact of new technologies on diabetes care. *World J Diabetes.* 2015;6(8):999–1004. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i8.999>
- [8] Eiland L, McLarney M, Thangavelu T, Drincic A. App-based insulin calculators: current and future state. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11):123. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1097-y>
- [9] Hirsch IB, Parkin CG. Unknown safety and efficacy of smartphone bolus calculator apps puts patients at risk for severe adverse outcomes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(4):977–80. <https://doi.org/10.1177/1932296815626457>
- [10] Quevedo Rodríguez A, Wägner AM. Mobile phone applications for diabetes management: A systematic review. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(5):330–7. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.11.005>
- [11] Araujo Montanari V, Lima Gabbay MA, Atala Dib S. Comparison of three insulin bolus calculators to increase time in range of glycemia in a group of poorly controlled adults Type 1 diabetes in a Brazilian public health service. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):129. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00903-z>
- [12] Secher AL, Pedersen-Bjergaard U, Svendsen OL, Gade-Rasmussen B, Almdal T, Raimond L, *et al.* Flash glucose monitoring and automated bolus calculation in type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: a 26 week randomised, controlled, multicentre trial. *Diabetologia.* 2021;64(12):2713–24. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05555-8>
- [13] Dovc K, Battelino T. Evolution of diabetes <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- technology. *Endocrinol Metabol Clin North Amer.* 2020;49(1):1-18. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.009>
- [14] Gómez-Medina AM, Yepes-Cortés CA, Duarte-Osorio A, Henao-Carrillo D, Jaramillo-Parra P, Stephens-Leal I, *et al.* Consenso para el uso de monitoreo de glucosa flash en la población adulta colombiana con diabetes *mellitus* tipo 1 y 2. *Acta Méd Col.* 2022;47(2). <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2239>
- [15] Cheng AYY, Feig DS, Ho J, Siemens R. Blood Glucose monitoring in adults and children with diabetes: update 2021. *Can J Diabetes.* 2021;45(7):580-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2021.07.003>
- [16] Whitehead L, Glass C, Coppell K. The effectiveness of goal setting on glycaemic control for people with type 2 diabetes and prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Adv Nurs.* 2022;78(5):1212-27. <https://doi.org/10.1111/jan.15084>
- [17] Skeie S, Kristensen GB, Carlsen S, Sandberg S. Self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes patients with insufficient metabolic control: focused self-monitoring of blood glucose intervention can lower glycated hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(1):83-8. <https://doi.org/10.1177/193229680900300109>
- [18] Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, *et al.* Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2009-14. <https://doi.org/10.2337/dc12-1770>
- [19] Weinstock R, Aleppo G, Bailey T, Bergenstal R, Fisher W, Greenwood D, *et al.* The role of blood glucose monitoring in diabetes management. *ADA Clin Compendia.* 2020;2020(3). <https://doi.org/10.2337/db2020-31>
- [20] Zahid M, Dowlatshahi S, Kansara AH, Sadhu AR. The evolution of diabetes technology - options towards personalized care. *Endocr Pract.* 2023;29(8):653-62. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.04.007>
- [21] Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;133:178-92. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>
- [22] Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinci E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes *mellitus*. *Diabetic Med.* 2021;38(5). <https://doi.org/10.1111/dme.14528>
- [23] Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, *et al.* Continuous glucose monitoring: A consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2016;22(8):1008-21. <https://doi.org/10.4158/EP161392.CS>
- [24] Coronel-Restrepo N, Ramirez-Rincón A, Palacio A, Delgado MR, Botero JF. Interpretación del monitoreo continuo de glucosa: una visión práctica. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(1):e764. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.764>
- [25] Davis GM, Galindo RJ, Migdal AL, Umpierrez GE. Diabetes technology in the inpatient setting for management of hyperglycemia. *Endocrinol Metabol Clin North Amer.* 2020;49(1):79-93. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.11.002>
- [26] Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108502. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108502>
- [27] Ji L, Guo L, Zhang J, Li Y, Chen Z. Multicenter evaluation study comparing a new factory-calibrated real-time continuous glucose monitoring system to existing flash glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):208-13. <https://doi.org/10.1177/19322968211037991>

- [28] Peyser T. Analysis of “multicenter evaluation study comparing a new factory-calibrated real-time continuous glucose monitoring system to existing flash glucose monitoring system”. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):214–6. <https://doi.org/10.1177/19322968211046026>
- [29] Longo R, Sperling S. Personal versus professional continuous glucose monitoring: When to use which on whom. *Diabetes Spectrum.* 2019;32(3):183–93. <https://doi.org/10.2337/ds18-0093>
- [30] Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical implications of real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2265–74. <https://doi.org/10.2337/dc18-1150>
- [31] Adolfsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelke LG. Selecting the appropriate continuous glucose monitoring system—a practical approach. *Eur Endocrinol.* 2018;14(1):24–9. <https://doi.org/10.17925/EE.2018.14.1.24>
- [32] Yoo JH, Kim JH. Advances in continuous glucose monitoring and integrated devices for management of diabetes with insulin-based therapy: improvement in glycemic control. *Diabetes Metabol J.* 2023;47(1):27–41. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0271>
- [33] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, *et al.* Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections the diamond randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(4):371–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19975>
- [34] Dicembrini I, Cosentino C, Monami M, Mannucci E, Pala L. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2021;58(4):401–10. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01589-3>
- [35] Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, *et al.* Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections. *Ann Intern Med.* 2017;167(6):365–74. <https://doi.org/10.7326/M16-2855>
- [36] Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, Proietti A, Barbieri DE. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metabol Syndr.* 2021;13(1):1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00654-3>
- [37] Castorino K, Polsky S, O’Malley G, Levister C, Nelson K, Farfan C, *et al.* Performance of the dexcom g6 continuous glucose monitoring system in pregnant women with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(12):943–7. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0085>
- [38] Roze S, Isitt JJ, Smith-Palmer J, Lynch P. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of the dexcom g6 continuous glucose monitor versus self-monitoring of blood glucose in people with type 1 diabetes in Canada. *Clin Econ Outcomes Res.* 2021;13:717–25. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S304395>
- [39] Jiao Y, Lin R, Hua X, Churilov L, Gaca MJ, James S, *et al.* A systematic review: cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metabol.* 2022;5(6):1–12. <https://doi.org/10.1002/edm2.369>
- [40] Reaven PD, Newell M, Rivas S, Zhou X, Norman GJ, Zhou JJ. Initiation of continuous glucose monitoring is linked to improved glycemic control and fewer clinical events in type 1 and type 2 diabetes in the veterans health administration. *Diabetes Care.* 2023;46(4):854–63. <https://doi.org/10.2337/dc22-2189>
- [41] Wright Jr EE, Kerr MS, Reyes IJ, Nabutovsky Y, Miller E. Use of flash continuous glucose monitoring is associated with A1C reduction in people with type 2 diabetes treated with basal insulin or noninsulin therapy. *Diabetes Spectr.* 2021;34(2):184–9. <https://doi.org/10.2337/ds20-0069>

- [42] Cowart K, Updike WH, Franks R. Continuous glucose monitoring in persons with type 2 diabetes not using insulin. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(11):1049–55. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1992274>
- [43] Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394(10205):1265–73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31142-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31142-0)
- [44] Abraham SB, Arunachalam S, Zhong A, Agrawal P, Cohen O, McMahon CM. Improved Real-World Glycemic Control With Continuous Glucose Monitoring System Predictive Alerts. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(1):91–7. <https://doi.org/10.1177/1932296819859334>
- [45] Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, Parkin CG, Grunberger G, Horová E, *et al.* Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: The CORRIDA randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2744–50. <https://doi.org/10.2337/dc20-0112>
- [46] Visser MM, Charleer S, Fieuws S, De Block C, Hilbrands R, Van Huffel L, *et al.* Effect of switching from intermittently scanned to real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: 24-month results from the randomised ALERTT1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(2):96–108. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00352-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00352-7)
- [47] Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanović L, *et al.* American association of clinical endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract*. 2016;22(2):231–61. <https://doi.org/10.4158/EP151124.CS>
- [48] Yeoh E, Png D, Khoo J, Chee YJ, Sharda P, Low S, *et al.* A head-to-head comparison between Guardian Connect and FreeStyle Libre systems and an evaluation of user acceptability of sensors in patients with type 1 diabetes. *Diabetes/Metabol Res Rev*. 2022;38(7):e3560. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3560>
- [49] Garg SK, Liljenquist D, Bode B, Christiansen MP, Bailey TS, Brazg RL, *et al.* Evaluation of accuracy and safety of the next-generation up to 180-day long-term implantable eversense continuous glucose monitoring system: the PROMISE study. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(2):84–92. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0182>
- [50] Jafri RZ, Balliro CA, El-Khatib F, Maheno MM, Hillard MA, O'Donovan A, *et al.* A three-way accuracy comparison of the Dexcom G5, Abbott Freestyle Libre Pro, and Senseonics Eversense continuous glucose monitoring devices in a home-use study of subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2020;22(11):846–52. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0449>
- [51] Di Molfetta S, Caruso I, Cignarelli A, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, *et al.* Professional continuous glucose monitoring in patients with diabetes *mellitus*: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metabol*. 2023:1–10. <https://doi.org/10.1111/dom.14981>
- [52] Rivera-Ávila DA, Esquivel-Lu AI, Salazar-Lozano CR, Jones K, Doubova SV. The effects of professional continuous glucose monitoring as an adjuvant educational tool for improving glycemic control in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):1–9. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00742-5>
- [53] Simonson GD, Bergenstal RM, Johnson ML, Davidson JL, Martens TW. Effect of professional CGM (pCGM) on glucose management in type 2 diabetes patients in primary care. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):539–45. <https://doi.org/10.1177/1932296821998724>
- [54] Gallieni M, De Salvo C, Lunati ME, Rossi A, D'Addio F, Pastore I, *et al.* Continuous glucose monitoring in patients with

- type 2 diabetes on hemodialysis. *Acta Diabetol.* 2021;58(8):975–81. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01699-6>
- [55] McCall AL, Lieb DC, Gianchandani R, MacMaster H, Maynard GA, Murad MH, *et al.* Management of individuals with diabetes at high risk for hypoglycemia: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2023;108(3):529–62. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac596>
- [56] Jackson MA, Ahmann A, Shah VN. Type 2 diabetes and the use of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(S1):S27–34. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0007>
- [57] Martens TW. Continuous glucose monitoring in primary care – are we there? *Curr Op Endocrinol Diabetes Obes.* 2022;29(1):10–6. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000689>
- [58] Aronson R, Brown RE, Chu L, Bajaj HS, Khandwala H, Abitbol A, *et al.* Impact of flash glucose monitoring in people with type 2 diabetes inadequately controlled with non-insulin antihyperglycaemic therapy (IMMEDIATE): A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metabol.* 2023;25(4):1024–31. <https://doi.org/10.1111/dom.14949>
- [59] Moon SJ, Kim KS, Lee WJ, Lee MY, Vigersky R, Park CY. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metabol.* 2023;25(1):110–20. <https://doi.org/10.1111/dom.14852>
- [60] Torres Roldan VD, Urtecho M, Nayfeh T, Firwana M, Muthusamy K, Hasan B, *et al.* A systematic review supporting the Endocrine Society Guidelines: management of diabetes and high risk of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2023;108(3):592–603. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac601>
- [61] Ling J, Ng JKC, Chan JCN, Chow E. Use of continuous glucose monitoring in the assessment and management of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Front Endocrinol.* 2022;13:1–13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.869899>
- [62] Bomholt T, Kofod D, Nørgaard K, Rossing P, Feldt-Rasmussen B, Hornum M. Can the use of continuous glucose monitoring improve glycemic control in patients with type 1 and 2 diabetes receiving dialysis? *Nephron.* 2023;147(2):91–6. <https://doi.org/10.1159/000525676>
- [63] Wang Z, Wang J, Kahkoska AR, Buse JB, Gu Z. Developing insulin delivery devices with glucose-responsiveness. *Trends Pharmacol Sci.* 2021;42(1):31–44. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.11.002>
- [64] Khan AM, Alswat KA. Benefits of using the i-Port system on insulin-treated patients. *Diabetes Spectr.* 2019;32(1):30–5. <https://doi.org/10.2337/ds18-0015>
- [65] Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. Insulin adherence in patients with diabetes: risk factors for injection omission. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(4):338–45. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2014.03.001>
- [66] Blevins T, Schwartz SL, Bode B, Aronoff S, Baker C, Kimball KT, *et al.* A study assessing an injection port for administration of insulin. *Diabetes Spectr.* 2008;21(3):197–202. <https://doi.org/10.2337/diaspect.21.3.197>
- [67] Medtronic. I-port advance. Medtronic. <https://www.medtronic-diabetes.com/es-ES/accesorios/i-port-advance-puerto-de-inyeccion>
- [68] Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Åkesson K, Hammarén L, Ilvered R, Jansson I, *et al.* Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr.* 2002;140(3):315–20. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122470>
- [69] Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Efficacy of i-Port Advance system on patients satisfaction and glycemic control among patients with type 1 diabetes in

- Saudi Arabia. *Diabetes Metabol Syndr Clin Res Rev.* 2021;15(3):747–51. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.03.028>
- [70] Riley D, Raup GH. Impact of a subcutaneous injection device on improving patient care. *Nurs Manag.* 2010;41(6):49–50. <https://doi.org/10.1097/01.NUMA.0000381743.17905.62>
- [71] Bailey TS, Stone JY. A novel pen-based Bluetooth-enabled insulin delivery system with insulin dose tracking and advice. *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(5):697–703. <https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1313831>
- [72] Gildon BW. InPen Smart Insulin Pen System: Product Review and User Experience. *Diabetes Spectr.* 2018;31(4):354–8. <https://doi.org/10.2337/ds18-0011>
- [73] Heinemann L, Schnell O, Gehr B, Schloot NC, Görgens SW, Görgen C. Digital diabetes management: a literature review of smart insulin pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(3):587–95. <https://doi.org/10.1177/1932296820983863>
- [74] Adolfsson P, Hartvig NV, Kaas A, Bech Møller J, Hellman J. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(10):709–18. <https://doi.org/10.1089/dia.2019.0411>
- [75] Kompala T, Neinstein AB. Smart insulin pens: advancing digital transformation and a connected diabetes care ecosystem. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(3):596–604. <https://doi.org/10.1177/1932296820984490>
- [76] Sy SL, Munshi MM, Toschi E. Can smart pens help improve diabetes management? *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(3):628–34. <https://doi.org/10.1177/1932296820965600>
- [77] Cranston I, Jamdade V, Liao B, Newson RS. Clinical, economic, and patient-reported benefits of connected insulin pen systems: a systematic literature review. *Adv Ther.* 2023;40:2015–37. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02478-1>
- [78] Cziraky MJ, Abbott S, Nguyen M, Larholt K, Apgar E, Wasser T, *et al.* A pragmatic clinical trial to compare the real-world effectiveness of v-go versus standard delivery of insulin in patients with advanced type 2 diabetes. *J Health Econ Outcomes Res.* 2019;6(2):70–83. <https://doi.org/10.36469/9731>
- [79] Bergenstal RM, Johnson ML, Aroda VR, Brazg RL, Dreon DM, Frias JP, *et al.* Comparing patch vs pen bolus insulin delivery in type 2 diabetes using continuous glucose monitoring metrics and profiles. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(5):1167–73. <https://doi.org/10.1177/19322968211016513>
- [80] Holt RIG, DeVries H, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman S, Klupa T, *et al.* The management of type 1 diabetes in adults: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2021. *Diabetologia.* 2021;64(12):2609–52. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
- [81] Jahn LG, Capurro JJ, Levy BL. Comparative dose accuracy of durable and patch insulin infusion pumps. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7(4):1011–20. <https://doi.org/10.1177/193229681300700425>
- [82] Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, *et al.* Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(6):462–72. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30150-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30150-0)
- [83] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, *et al.* Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): A randomised open-label controlled trial. *Lancet.* 2014;384(9950):1265–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61037-0)

- [84] Cohen O, Filetti S, Castañeda J, Maranghi M, Glandt M. When intensive insulin therapy (MDI) fails in patients with type 2 diabetes: Switching to GLP-1 receptor agonist versus insulin pump. *Diabetes Care*. 2016;39:S180-6. <https://doi.org/10.2337/dcS15-3029>
- [85] Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Kulzer B, Schnell O, Gelchsheimer U, *et al.* Insulin pump therapy for patients with type 2 diabetes *mellitus*: evidence, current barriers, and new technologies. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(4):901-15. <https://doi.org/10.1177/1932296820928100>
- [86] Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: Individual patient Data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2017;40(5):715-22. <https://doi.org/10.2337/dc16-2201>
- [87] Kravarusic J, Aleppo G. Diabetes technology use in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Endocrinol Metabol Clin North Amer*. 2020;49(1):37-55. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.006>
- [88] Chatziravdeli V, Lambrou GI, Samartzi A, Kotsalas N, Vlachou E, Komninou J, *et al.* A systematic review and meta-analysis of continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in type-2 diabetes. *Medicina*. 2023;59(1). <https://doi.org/10.3390/medicina59010141>
- [89] Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, *et al.* Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2016;101(11):3922-37. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2534>
- [90] Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, *et al.* Consensus recommendations for the use of automated insulin delivery technologies in clinical practice. *Endocr Rev*. 2023;44(2):254-80. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnac022>
- [91] McAuley SA, Lee MH, Paldus B, Vogrin S, de Bock MI, Abraham MB, *et al.* Six months of hybrid closed-loop versus manual insulin delivery with fingerprick blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3024-33. <https://doi.org/10.2337/dc20-1447>
- [92] Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, Criego A, Laffel L, Schatz D, *et al.* A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021;397(10270):208-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32514-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32514-9)
- [93] Grassi B, Gómez AM, Calliari LE, Franco D, Raggio M, Riera F, *et al.* Real-world performance of the MiniMed 780G advanced hybrid closed loop system in Latin America: Substantial improvement in glycaemic control with each technology iteration of the MiniMed automated insulin delivery system. *Diabetes Obes Metabol*. 2023;25(6):1688-97. <https://doi.org/10.1111/dom.15023>
- [94] Maurizi AR, Suraci C, Pitocco D, Schiaffini R, Tubili C, Morviducci L, *et al.* Position statement on the management of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): The Italian Lazio experience. *J Diabetes*. 2016;8(1):41-4. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12321>
- [95] Sora ND, Shashpal F, Bond EA, Jenkins AJ. Insulin pumps: review of technological advancement in diabetes management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5):326-31. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.08.008>
- [96] Moreno-Fernandez J, Chico A, Martínez-Brocca MA, Beato-Víborá PI, Vidal M, Piedra M, *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes *mellitus* patients: results from the Spanish

- National Registry. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(12):898–906. <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0207>
- [97] Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: Past, present, and future of intensive therapy. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):194–204. <https://doi.org/10.2337/ds18-0091>
- [98] Jendle JH, Rawshani A, Svensson AM, Avdic T, Gudbjörnsdóttir S. Indications for insulin pump therapy in type 1 diabetes and associations with glycemic control. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10(5):1027–33. <https://doi.org/10.1177/1932296816650209>
- [99] Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes/Metabol Res Rev.* 2016;32:21–39. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2653>
- [100] Lal RA, Leelarathna L. Insulin delivery hardware: pumps and pens. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25:S30–43. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.2503>
- [101] Botero JF, Vásquez LM, Blanco VM, Cuesta DP, Ramírez-Rincón A, Bedoya J, *et al.* The effectiveness of a comprehensive diabetes program for glycemic control and adherence, and the selection of candidates for sensor-augmented insulin pump therapy. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2021;68(10):735–40. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.11.006>
- [102] Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of insulin delivery devices: from syringes, pens, and pumps to diy artificial pancreas. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1251–69. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00831-z>

Histotal

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible

La presentación ideal de VITAMINA D3 EN ALTAS DOSIS

Piel
Vitíligo⁵
Alopecia⁵
Dermatitis
atópica^{3,4}

SNC²
Depresión
Esquizofrenia

Respiratorio¹
Epoc
Asma

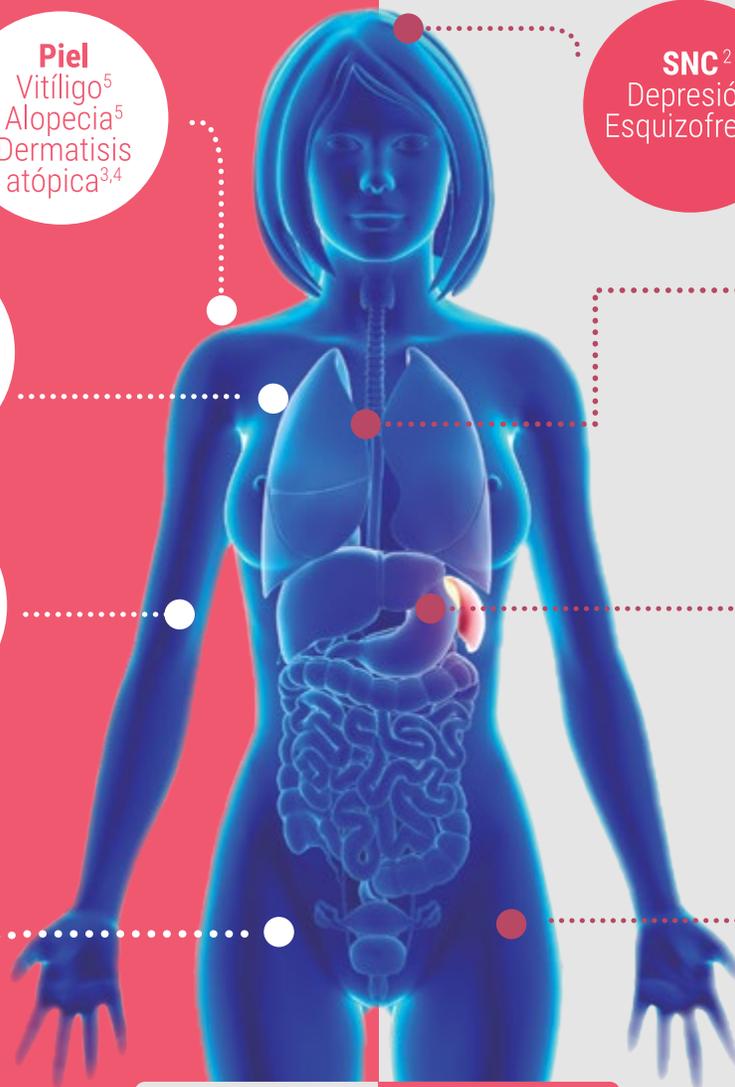
Cardiovascular²
Hipertensión
Enfermedad
Coronaria

Huesos
Raquitismo
Osteoporosis
Osteopenia

Páncreas²
Diabetes
tipo I y II

Ginecología
Ovarios
poliquísticos⁶

Músculos²
Mialgias
debilidad
Proximal



✓ Ampolla bebible en base de aceite de oliva.

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

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

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

✓ No contiene gelatina, adecuada para vegetarianos.

✓ Ampolla de plástico fabricada con PVC
un material reciclable.

1. Gómez de Tejada Romero MJ, Acciones extraóseas de la Vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner 2014 6; (Supl 1): S11-18. 2. Bogdan Stefanowski, Anna Antosik-Wójcinska, Łukasz Swiecicki, The effect of vitamin D3 deficiency on the severity of depressive symptoms. Overview of current research; Psychiatr. Pol. 2017; 51(3): 437-454. 3. MESQUITA, Kleyton de Carvalho; IGREJA, Ana Carolina de Souza Machado and COSTA, Izelda Maria Carvalho. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. An. Bras. Dermatol. [online]. 2013, vol.88, n.6 [cited 2019-07-24], pp.945-953. 4. Kim G, Bae J-H, Vitamin D and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis, Nutrition (2016), doi: 10.1016/j.nut.2016.01.023. 5. Elio Kechichian, Khaled Ezzedine. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. Springer International Publishing AG 2017. Published online, October 09, 2017. 6. E Wehr, S Pilz, N Schweighofer, A Giuliani, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2009;161:575-82.

Revisión

Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura

Kevin Guillermo Castro-Gomez ¹, Jeiver Aldubar Contreras-Romero ¹,
Daniela Valentina Afanador Jaimes ¹, Laura Valentina Álvarez Herrera ¹,
Nicolle Lorena Gaitán Díaz ¹, Harold Felipe Saavedra-López ²

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Castro-Gomez KG, Contreras-Romero JA, Afanador Jaimes DV, Álvarez Herrera LV, Gaitán Díaz NL, Saavedra-López HF. Abordaje del insulinoma: revisión actualizada de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e822. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.822>

Recibido: 02/Julio/2023

Aceptado: 11/Noviembre/2023

Publicado: 15/Febrero/2024

Resumen

Contexto: el insulinoma se origina en las células β de los islotes pancreáticos, donde la liberación de insulina es autónoma, pues evita los mecanismos de contrarregulación. Hay varios mecanismos fisiopatológicos propuestos, basados en la presencia de variantes patogénicas germinales o somáticas.

Objetivo: aportar información sobre etiopatogenia, genética, epidemiología, clínica, diagnóstico, estadificación, localización, tratamiento y pronóstico del insulinoma.

Metodología: revisión de la literatura en la base de datos PubMed, Google académico y literatura gris utilizando los términos MeSH: "insulinoma", "physiopathology", "epidemiology", "signs and symptoms", "diagnosis", "therapeutics", "prognosis", "gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor", y revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

Resultados: el insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcional más frecuente con una clínica inespecífica que debe ser considerado ante la presencia de síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos, para el cual hay una gama de herramientas diagnósticas que se deben usar de manera complementaria dada su sensibilidad limitada, y el tratamiento debe ser orientado de acuerdo con la caracterización y estadificación del tumor.

Conclusiones: el diagnóstico del insulinoma se retrasa durante varios años dada su clínica inespecífica, a pesar de su comportamiento mayormente benigno, se asociado a gran morbilidad.

Palabras clave: insulinoma, páncreas, hipoglucemia, biología molecular, fisiopatología, diagnóstico, estadificación de neoplasias, tratamiento, tumor neuroendocrino pancreático

Destacados

- El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático más frecuente, derivado de las células β de los islotes pancreáticos.
- Tiene síntomas derivados de la secreción inadecuada de insulina: adrenérgicos y neuroglucopénicos.
- Se debe buscar el síndrome MEN-1, controlar los síntomas de hipoglucemia y abordar el tumor de acuerdo con su caracterización y estadificación.

 **Correspondencia:** Kevin Guillermo Castro-Gómez, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: kcastrog@unal.edu.co

Approaching insulinoma: An updated review of the literature

Abstract

Background: Insulinoma originates in the β -cells of the pancreatic islets, in which insulin release is autonomous, avoiding counter-regulatory mechanisms. There are several proposed pathophysiological mechanisms, based on the presence of germinal or somatic pathogenic variants.

Objective: To provide information on the etiopathogenesis, genetics, epidemiology, clinic, diagnosis, staging, localization, treatment, and prognosis of insulinoma.

Methodology: Literature review in the PubMed database, Google Scholar and gray literature using the MeSH terms: "insulinoma", "physiopathology", "epidemiology", "signs and symptoms", "diagnosis", "therapeutics", "prognosis", "gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor" and by review of bibliographical references list (in "snowball") of the selected studies.

Results: Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor with a nonspecific clinical presentation, which should be considered in the presence of adrenergic and neuroglycopenic symptoms, for which there is a range of diagnostic tools that should be used in a complementary approach given their limited sensitivity, and treatment should be oriented according to the characterization and staging of the tumor.

Conclusions: The diagnosis of insulinoma is delayed for several years due to its nonspecific clinical features, despite its mostly benign behavior, it is associated with great morbidity.

Keywords: Insulinoma, pancreas, hypoglycemia, molecular biology, physiopathology, diagnosis, neoplasm staging, therapeutics, gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumor

Highlights

- Insulinoma is the most common pancreatic neuroendocrine tumor, derived from the β -cells of the pancreatic islets.
- Its symptoms are derived from inadequate insulin secretion: adrenergic and neuroglycopenic.
- Search for MEN-1 syndrome, control symptoms of hypoglycemia, and approach the tumor according to its characterization and staging.

Introducción

El insulinoma es el tumor neuroendocrino pancreático funcional (pNET) más frecuente, con una incidencia de 1-4 casos por millón de habitantes. Los insulinomas metastásicos pueden presentarse hasta en un 10 % de los casos, en cualquier etapa de la vida, y muestran una ligera predominancia en el sexo femenino (1). Es derivado principalmente de las células beta de los islotes pancreáticos en donde hay una liberación excesiva de insulina que se escapa de los mecanismos inhibitorios. Puede manifestarse de forma esporádica y es asociado a variantes patogénicas en Yin-Yang 1 (YY1) o al síndrome de neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN-1) (2, 3). Sus manifestaciones clínicas son producto de episodios de hipoglucemia, que pueden ser inespecíficas y en ocasiones mal interpretadas como alteraciones neurológicas, lo que retrasa el diagnóstico. Aun así, están a disposición diferentes

herramientas diagnósticas que permiten detectar la presencia de los insulinomas en los pacientes que reúnan la sintomatología. Dichas pruebas confirmatorias pueden ser escogidas a elección del personal médico según su criterio teniendo en cuenta la utilidad y limitación de cada una de ellas. Dado que la mayoría de los insulinomas son indolentes, el tratamiento de elección es quirúrgico y la técnica utilizada va a depender de las características de la lesión. Cuando la cirugía no es una opción por el alto riesgo de morbilidad perioperatoria, el deseo del paciente o las dificultades en conseguir una resección completa de la lesión, es posible optar por tratamientos médicos para el control de la enfermedad. En pNET funcionales metastásicos, la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (4) recomienda que, para reducir la masa tumoral y controlar la hipoglucemia, se priorice la resección, la terapia dirigida al hígado y la quimioterapia.

Etiopatogenia y genética

Un insulinoma es un pNET derivado principalmente de las células β de los islotes pancreáticos. En estos, la liberación enzimática de insulina es autónoma y escapa a los mecanismos de contrarregulación; de hecho, en algunos insulinomas también está presente la secreción de otras hormonas, como gastrina, hormona adrenocorticotrópica, glucagón, ácido 5-hidroxiindolacético, gonadotropina coriónica humana y somatostatina (5, 6).

Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la secreción excesiva de insulina es la transcripción anómala de una variante de ARN mensajero (*splice-variant*), con una eficacia de traducción aumentada, en una proporción muy superior (hasta el 90 %) respecto a su expresión en células β normales (<1 %) (7). Existe un procesamiento anómalo de la proinsulina si hay gránulos que contienen simultáneamente esta última junto con la insulina; por lo tanto, la relación plasmática proinsulina : insulina está aumentada (8). Los tumores más grandes y agresivos muestran más alteraciones genéticas que los pequeños y clínicamente benignos, lo que indica que las alteraciones se acumulan durante la progresión tumoral (9).

YY1 es un factor de transcripción implicado en la homeostasis metabólica de la glucosa, la función oxidativa mitocondrial, el crecimiento celular, el desarrollo embrionario, la regulación transcripcional, la dinámica cromosómica a gran escala y la angiogénesis; posee dos componentes que pueden actuar como represores o activadores transcripcionales, y se localiza en la región telomérica del cromosoma 14 del segmento q32.2 (10). Se han relacionado algunas variantes patogénicas con el desarrollo de insulinoma, la más conocida es la mutación sin sentido p.T372R, en la cual se sustituye una treonina neutra por una arginina cargada positivamente, lo que altera la actividad transcripcional de unión al ADN de YY1, asociada con la edad de aparición de los pacientes con insulinoma, por lo que se cree que es una variante patogénica oncogénica (11).

La intensidad de expresión de YY1 en el insulinoma metastásico y el indolente es diferente; hay una correlación positiva entre

estas: entre mayor es el nivel de expresión de YY1, mayor es el potencial maligno del insulinoma, ya que, al igual que en otros tipos de neoplasias, la sobreexpresión y activación de YY1 se relacionan con proliferación celular descontrolada, tumorigénesis y mayor potencial de malignidad (12, 13). Además, se sospecha que la alteración YY1-T372R esté relacionada con el origen étnico; por ejemplo, un estudio reciente identificó una prevalencia mucho menor (13 %) de mutaciones en insulinomas esporádicos en la población caucásica a comparación de la asiática (12).

El insulinoma puede aparecer de forma esporádica en el 90 % de los casos o junto con el síndrome MEN-1 en el otro 10 %, y del total de pacientes con MEN-1, el 10-18 % desarrollan insulinoma en los siguientes cinco años. Este es un síndrome de herencia autosómico dominante que se caracteriza por hiperplasia paratiroidea, adenomas hipofisarios anteriores y tumores endocrinos de páncreas y duodeno, debido a la inactivación del gen *men1* en el cromosoma 11q13.7 (2, 3, 6, 14, 15). El gen *men1* consta de diez exones que codifican un producto proteico de 610 aminoácidos denominado menina. Esta se expresa tanto en tejidos endocrinos como no endocrinos, funciona como un regulador transcripcional y se sugiere que la pérdida de la heterocigosidad de este puede estar implicada en múltiples vías biológicas que conducen a la formación de tumores (2). Varios investigadores han propuesto otras teorías de plausibilidad biológica asociada a la tumorigénesis de MEN-1: desregulación a la baja de la familia de genes *Hox*, y sobreexpresión alterada de IGF2, IGFbp3 e IGFbp6, ciclinas A2, B2 y D2 (16). En la figura 1 se ilustran los mecanismos fisiopatológicos. Los insulinomas asociados al síndrome MEN-1 con frecuencia son multicéntricos y tienen mayor riesgo de recurrencia; además, en caso de identificar alguna variante patogénica hereditaria se puede considerar una realización de tamizaje en cascada familiar (2). Si bien MEN-1 se parece fenotípicamente a MEN-4, en este último no se han reportado casos de insulinoma, sino que usualmente estos pacientes desarrollan gastrinomas (17).

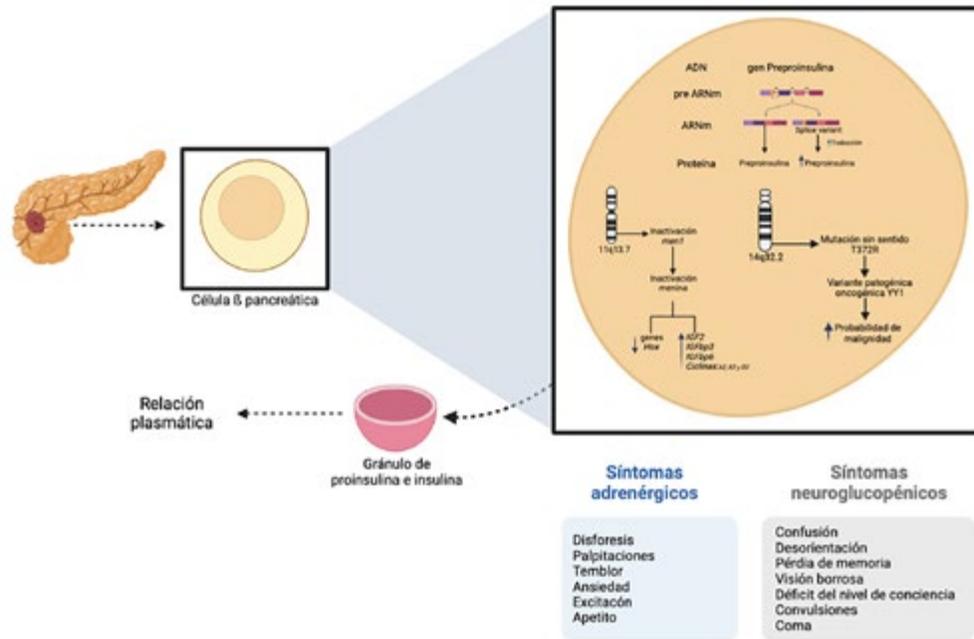


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos y clínica

Fuente: elaboración propia.

Epidemiología

El insulinoma es una neoplasia poco frecuente (1–2 % de las neoplasias pancreáticas) con una incidencia de 1–4 casos por millón de habitantes. Sin embargo, es el pNET funcional más frecuente, pues representa a cerca del 55 %. Puede presentarse en cualquier época de la vida y tiene una leve predominancia en el sexo femenino (57 %) (18). La mayoría de insulinomas son benignos, únicos y esporádicos, menores a dos centímetros de diámetro y se presentan con igual frecuencia en los sitios anatómicos del páncreas. La incidencia de insulinoma metastásico es cercana al 6 % de los casos (19).

Durante un periodo de sesenta años en Mayo Clinic se determinó en pacientes con insulinoma un rango de edad de diagnóstico de 47 años, siendo el 59 % pacientes mujeres. En la cohorte estudiada, el 7,6 % de los pacientes tenían MEN-I, que a su vez se asoció con un mayor riesgo de recurrencia (21 % a los 10 y 20 años) (20). Un estudio retrospectivo evaluó los datos clínicos de pacientes con insulinoma maligno durante treinta años y se evidenció metástasis al

momento del diagnóstico en el 53 % de los casos, y el otro 46,67% de los pacientes desarrolló una enfermedad metastásica durante el seguimiento de control. La supervivencia fue de 55,6 % a cinco años y de 29 % a diez años (21). Una revisión sistemática reportó enfermedad metastásica en el 6,5 % de los pacientes, las localizaciones más frecuentes son el hígado y los ganglios linfáticos regionales con un 37,8 y 18,4 %, respectivamente (22).

En Colombia la serie más grande publicada corresponde a un estudio descriptivo retrospectivo realizado en tres hospitales de Medellín, el cuál observó durante quince años a diecinueve pacientes con insulinoma. Se obtuvo una edad media de diagnóstico de 43 años con un 52,6 % correspondiente a mujeres, y se evidenció insulinoma multifocal en un 21,1 % de los casos, 15,8 % asociado a MEN-1 y un 10 % correspondiente a insulinoma maligno (23). Estos resultados locales permiten determinar una similitud epidemiológica con lo descrito en la literatura.

Clínica

La triada de Whipple, descrita por primera vez en 1930, es una característica clínica representativa de los insulinomas y está constituida por síntomas causados por hipoglucemia, documentación de niveles de glucosa plasmática baja durante los episodios y resolución de los síntomas cuando la glucosa es restablecida a los niveles basales del paciente (24).

La principal manifestación bioquímica es la hipoglucemia, estos episodios ocasionados por la producción alterada e inadecuada de insulina y la consecuente liberación de hormonas de contrarregulación pueden provocar dos tipos de presentaciones clínicas clasificados en síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos (25). Los síntomas adrenérgicos son causados por el sistema nervioso simpático ante la liberación de catecolaminas, manifestados por diaforesis, temblor, palpitaciones, ansiedad, excitación, nerviosismo e incremento del apetito, y aparecen en glucemias <55–60 mg/dL. Por otro lado, los síntomas neuroglucopénicos son más frecuentes y se producen por la baja suplencia de glucosa al sistema nervioso central, ocurren en niveles de glucemia <45–50 mg/dL, e incluyen alteraciones del estado mental y cognitivo del paciente, déficits neurológicos focales transitorios, convulsiones e incluso coma (9). Estos síntomas pueden ser más evidentes o ser desencadenados por largos períodos de ayuno, durante el ejercicio o posterior a la ingesta de alimentos (hipoglucemia reactiva); este último se presenta en el 5 % de los pacientes y su abordaje diagnóstico debe realizarse con la prueba de comida mixta (26).

En los pacientes con insulinoma se presenta una alteración del umbral de respuesta de los mecanismos de contrarregulación, lo que genera tolerancia a niveles bajos de glucosa, en los cuales la sintomatología es poca e inespecífica; razón por la cual el diagnóstico en estos pacientes puede demorar incluso décadas (9). En individuos con metástasis hepática, además de la clínica

ya descrita, puede ocurrir dolor abdominal por efecto masa e incluso elevación de niveles de alfafetoproteína (27).

En gestantes, las manifestaciones clínicas pueden ser confundidas con los cambios asociados al embarazo. Una revisión sistemática reportó síntomas como náuseas y vómitos en el 10,8 % de las pacientes, pérdida del estado de conciencia en un 75,7 % y síntomas neurológicos en el 64,9 % de los casos. Por lo tanto, es importante el seguimiento de episodios hipoglucémicos en ausencia de supresión fisiológica de insulina en mujeres embarazadas y en el puerperio temprano para el diagnóstico oportuno del insulinoma (28).

Diagnóstico y estadificación: bioquímica

En pacientes con sintomatología concordante con la triada de Whipple y evidencia de hipoglucemia espontánea (<2,5 mmol/L) se debe realizar una evaluación bioquímica que incluya la medición de niveles de insulina, péptido C, proinsulina y cuerpos cetónicos bajo condiciones de hipoglucemia (test de ayuno y de glucagón) (29); esto permite diferenciar la hipoglucemia endógena de la exógena. Según las recomendaciones de la ENETS (The European Neuroendocrine Tumor Society), en casos de sospecha de hipoglucemia facticia o de presencia de autoanticuerpos se requerirá la medición de niveles de sulfonilureas o de anticuerpos anti-insulina, respectivamente (26).

El estándar de oro diagnóstico es el test de ayuno en 72 horas que permite hacer el diagnóstico del 99 % de los insulinomas (30); en este se miden los niveles de glucosa cada treinta minutos a dos horas, de acuerdo a la clínica de los pacientes. Una vez se confirmen niveles plasmáticos <55 mg/dL, se deberán medir también insulina, péptido C y proinsulina (15). En la tabla 1 se observan los posibles resultados diagnósticos del test de ayuno (31).

Tabla 1. Patrones de hallazgo en el test de ayuno y su significado diagnóstico

Síntomas de hipoglucemia	Glucosa	Insulina	Peptido C	Proinsulina	BHOB*	Diferencia de glucosa después del glucagón	Consideración	Diagnóstico
No	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	<3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	<5 pmol/L	>2,7 mmol/L	< 25 mg/dL	No	Normal
Solo en ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	Insulinoma
Postprandial	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Cirugía bariátrica	PGBH*
Más a menudo	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	NIPHS*
Principalmente en ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Hipoglucemiante oral +	Administración de compuestos exógenos
En ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	>5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	No	Administración exógena de insulina
Principalmente postprandial	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	>>3 uU/ml (20,8 pmol/L)	>>0,2 nmol/L	>>5 pmol/L	>2,7 mmol/L	>25 mg/dL	Anticuerpos anti-insulina ++	Síndrome de anticuerpos anti-insulina
En ayuno	<2,5 mmol/L (<55 mg/dl)	<3 uU/ml (20,8 pmol/L)	<0,2 nmol/L	<5 pmol/L	<2,7 mmol/L	>25 mg/dL	IGF-22	Hipoglucemia no insulinica

Fuente: Tomado y adaptado de Hofland J *et al.* (26) y Martens P., Tits J. (31).

*BHOB: betahidroxitirato.

*NIPHS: síndrome de hipoglucemia pancreatogena no insulinoma.

*PGBH hipoglucemia post bypass gástrico.

La guía ENETS propone realizar el test de comidas mixtas en pacientes sintomáticos postprandiales. Esta prueba consiste en la administración de una comida no líquida (desayuno) que esté asociada a síntomas hipoglucémicos en el paciente, y la recolección de muestras para el análisis de glucosa, insulina, péptido C y proinsulina tanto al inicio como cada treinta minutos después de la ingesta, hasta evidenciar la hipoglucemia sintomática o, como máximo, durante cinco horas (26). Además de lo anterior, es necesaria la medición de β -hidroxibutirato, que se ve disminuido por los efectos anticetogénicos de la insulina. Opcionalmente, pueden revisarse los niveles de glucosa cada diez minutos después de un suministro intravenoso de glucagón (test de glucagón) (32), que en el caso de insulinoma aumentarán de acuerdo con la reserva de glucógeno presente en esta condición. Se debe tener en cuenta que la ausencia de síntomas durante las 72 horas de ayuno permite hacer la exclusión diagnóstica de un insulinoma (15, 18, 33).

Los niveles normales de insulina no son excluyentes de la presencia de insulinoma, puesto que no en todos los pacientes se mantienen cifras elevadas. En contraste, los niveles de proinsulina son usados más como un marcador de diagnóstico (2, 30, 32), debido a que la cantidad secretada por el tumor es significativamente mayor que la producida por las células β pancreáticas (15). La medición del β -hidroxibutirato es útil en pacientes con daño renal o hepático debido a que en ellos se ve alterada la depuración de insulina y péptido C, dando así niveles séricos en rangos que no permiten hacer el diagnóstico de insulinoma (30). Aunque el protocolo tiene estandarizado el ayuno durante 72 horas, la mayoría de los pacientes (90–95 %) presentan sintomatología en 48 horas, sin necesidad de completar el tiempo estipulado, con una sensibilidad del 93,3 % en combinación con el test de glucagón (34), por lo que se han desarrollado propuestas para bajar el tiempo de la prueba; sin embargo, para evitar falsos negativos, continúa la recomendación de completar las 72 horas (2, 15, 29, 35).

La presencia de hemoglobina glicada <4 % soporta el diagnóstico de insulinoma y,

aunque la medición de la cromogranina A y la enolasa neuronal específica son usadas en el diagnóstico de pNETs, el insulinoma no las secreta significativamente y no son usadas como marcadores (36). Se sugiere la realización de estudios genéticos para pacientes con insulinoma asociados a endocrinopatía (especialmente hiperparatiroidismo e hiperprolactinemia), recurrencia tumoral o múltiples insulinomas (37).

Estadificación

En 2017 se publicó la octava edición del manual de estadificación de cáncer del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en el cual se actualizó el sistema TNM/AJCC para los pNET (tabla 2) (38); esta clasificación es necesaria para la estratificación pronóstica. Además, siempre se debe realizar una biopsia y hacer una medición precisa de la proliferación celular por medio del índice Ki-67. Esto se podrá clasificar según el esquema aprobado por la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales y pancreáticas (39).

Localización del tumor

Teniendo en cuenta que cerca del 30 % de los insulinomas miden menos de 1cm, el método para localizar el tumor y su extensión sigue siendo controversial (18). Existen herramientas de localización invasiva y no invasiva. Dentro de los no invasivos están el ultrasonido (US) con una sensibilidad de 9 % a 64 %, la tomografía computarizada (TC) con una sensibilidad de 33 % a 64 % y la resonancia magnética (RM) con una sensibilidad de 40 % a 90 %, siendo esta actualmente la mejor opción para el diagnóstico preoperatorio (15, 29). La gammagrafía de receptores (GM) detecta altas concentraciones de receptores de somatostatina (SSTR) en NET, usando el octreotide como análogo de somatostatina, llamado Octreoscan (29, 32); desafortunadamente, el insulinoma presenta baja densidad de SSTR, con una baja sensibilidad del 50 % para los benignos y de 70 % para los malignos (32, 40).

Tabla 2. Sistema de estadificación TNM/AJCC

Definición de tumor primario (T)
<p>TX: tumor no evaluable.</p> <p>T1: tumor limitado al páncreas*, <2 cm.</p> <p>T2: tumor limitado al páncreas*, 2–4 cm.</p> <p>T3: tumor limitado al páncreas*, >4 cm, o tumor que invade el duodeno o el conducto biliar común.</p> <p>T4: tumor que invade órganos adyacentes (estómago, bazo, colon, glándula suprarrenal) o la pared de grandes vasos (tronco celíaco o arteria mesentérica superior).</p> <p>*Limitado al páncreas significa que no hay invasión de órganos adyacentes o de la pared de grandes vasos. La extensión del tumor al tejido adiposo peripancreático NO es una base para la estadificación.</p>
Definición de ganglio linfático regional (N)
<p>NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>NO: no hay afectación de los ganglios linfáticos regionales.</p> <p>N1: afectación ganglionar regional.</p>
Definición de metástasis a distancia (M)
<p>M0: sin metástasis a distancia.</p> <p>M1: metástasis a distancia.</p> <p>M1a: metástasis confinada al hígado.</p> <p>M1b: metástasis en al menos un sitio extrahepático (por ejemplo, pulmón, ovario, ganglio linfático no regional, peritoneo o hueso).</p> <p>M1c: metástasis tanto hepáticas como extrahepáticas.</p>
Grupos de estadios pronósticos
<p>Estadio I: T1N0M0</p> <p>Estadio II: T2N0M0</p> <p>Estadio II: T3N0M0</p> <p>Estadio III: T4N0M0</p> <p>Estadio III: cualquier T N1M0</p> <p>Estadio IV: cualquier T, cualquier N M1</p>
Estadificación pronóstica
<p>GX: grado no evaluable</p>
Bien diferenciados
<p>G1: recuento mitótico <2 (por 10 HPF) e índice Ki-67 (%) <3</p> <p>G2: recuento mitótico 2–20 (por 10 HPF) o índice Ki-67 (%) = 3–20</p>
Poco diferenciado
<p>G3: recuento mitótico >20 (por 10 HPF) o índice Ki-67 (%) >20</p>

Fuente: tomada y adaptada de Manual de estadificación del cáncer AJCC (37).

Con respecto a la tomografía por emisión de positrones (PET/CT), es una herramienta útil para el manejo de los pNET. La PET/CT con C-5-hidroxi-triptofano (c-5-HTP) ha mostrado una sensibilidad >90 % para la detección de tumores de células de islotes pancreáticos, por su mayor actividad serotoninérgica (32, 41). La PET/CT con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1R) Ga-exendina-4 tiene utilidad para la detección de insulinomas benignos, pero su precisión y sensibilidad disminuye en los insulinomas malignos, ya que el GLP-1R solo se sobreexpresa en el 36 % de los pacientes con insulinoma metastásico (26, 42, 43).

El F-DOPA PET (dihidroxifenilalanina) se basa en la afinidad de las células neuroendocrinas para captar precursores de aminoácidos y orienta cerca del 91 % de los casos para la resección quirúrgica (41). Los radioligandos análogos de somatostatina marcados con galio dirigidos a los SSTR permiten caracterizar la expresión o el metabolismo de los pNET con una alta sensibilidad (26, 42). Esta es

útil para realizar el diagnóstico con PET/CT y, para considerar terapia con radionucleidos receptores de péptidos, hay tres radiofármacos disponibles con galio: Ga-DOTATATE, Ga-DOTANOC, Ga-DOTATOC, que muestran diferente afinidad por los SSTR (42, 44). Recientemente, se ha estudiado la posibilidad del cobre como radiofármaco para la detección de SSTR, o como trazador reproducible, práctico y altamente preciso; sin embargo, aún se encuentra en desarrollo (45). La ENETS recomienda que, en ausencia de imágenes de GLP-1R, puede utilizarse Ga-DOTA-SSA o 18F-DOPA PET, siendo Ga-DOTA-SSA superior (26).

Los insulinomas expresan diferentes SSTR y GLP-1 (tabla 3) según su agresividad (46, 47). En el caso específico de los insulinomas no progresivos o indolentes no es útil realizar PET 68 Ga-DOTA para el diagnóstico, ya que hay menor expresión de SSTR2; en estos casos, es mejor usar PET/CT con Ga-exendina-4 por su expresión de GLP-1R (48, 49).

Tabla 3. Expresión de receptores en insulinoma indolente y metastásico.

Expresión	SSTR2	SSTR4	SSTR5	GLP1R
Indolente	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Metastásico	Alto	Alto	Alto	Bajo

Fuente: tomada de Maggio *et al.* (48).

Dentro de los métodos invasivos está la biopsia por angiografía digital selectiva (BA), la cual fue por un tiempo el estándar de oro para la localización preoperatoria con un éxito del 90 % (22). Otra herramienta es el muestreo portal transhepático (MP), la cual consiste en un catéter transhepático percutáneo que llega a la vena porta ingresando a las venas drenantes pancreáticas, en las que se hace muestreo de insulina; en el lugar en que hay mayor presencia de esta, se localiza el tumor con una sensibilidad de 77 % al 100 % (32). El ultrasonido endoscópico (EUS) puede detectar tumores de

<5 mm en la cabeza del páncreas con un éxito de 82 % a 92 %, pero del 40 % en la cola pancreática, y permite la detección de los bordes tumorales (15, 30). La biopsia con aspiración por aguja fina realizada durante la EUS aumenta su sensibilidad diagnóstica hasta un 98 %, además de permitir una estadificación inmunohistoquímica hormonal de las lesiones encontradas; aunque se encuentra recomendada solo en casos de etiología no clara, tumores no funcionales y pacientes con MEN-1. Esta ha mostrado su mayor utilidad como guía para la intervención quirúrgica de ser necesaria (26, 50).

La estimulación selectiva de calcio arterial es útil en la detección de lesiones <2 cm, pre e intraoperatorios, y consiste en la inserción de un catéter para toma de muestras en la vena hepática derecha (VHD); luego, se realiza un cateterismo arterial selectivo de las arterias pancreáticas mayores con posterior inyección de gluconato de calcio para estimular la secreción de insulina por las células β hiperfuncionantes. En seguida, se realiza toma de muestras y cuantificación de la concentración de insulina a los 0, 30, 60, 90 y 120 segundos desde la inyección del calcio; un hallazgo positivo en la prueba corresponde a un ratio mayor a 2,0, que es producto de la relación insulinemia en VHD posterior al calcio e insulinemia en VHD anterior al calcio en cualquiera de los tiempos tras la infusión, dependiendo de la arteria con valores alterados se estima la localización del tumor (51). Esta prueba tiene una sensibilidad reportada del 77–100% para poder definir territorios anatómicos (2, 29); sin embargo, es un método con una técnica compleja y por esto su uso es limitado (32). De manera intraoperatoria es posible localizar los tumores más pequeños mediante la palpación del páncreas y el ultrasonido intraoperatorio con una sensibilidad del 75–95 %, lo que permite obtener información anatómica, relación con vasos sanguíneos y generar estrategias para definir un adecuado abordaje quirúrgico (30, 32).

Tratamiento

El tratamiento de elección es quirúrgico, con el cual se logra la curación en más del 90 % de los pacientes. Es necesario tener en cuenta las características del tumor (funcionalidad, grado, estadio) y el estado general del paciente. El tratamiento está indicado para aliviar los síntomas sistémicos por la hipoglucemia y los síntomas compresivos por el efecto de masa local; además, previene la transformación a malignidad y la diseminación. En los casos en que no tiene efecto curativo, disminuye el tamaño del tumor y la sintomatología presente (23, 52).

El consenso de ENETS recomienda que, al ser la mayoría de presentación benigna, se realice una resección pancreática preservadora del parénquima, tipo enucleación, si las lesiones son <2 cm y con una distancia ≥ 3 mm del

conducto pancreático principal; si no es posible, y el parénquima restante puede mantener la función pancreática, el abordaje puede ser por pancreatectomía central, aunque presente una morbilidad elevada por la aparición de complicaciones como fístulas. Esto se debe hacer preferiblemente a través de un abordaje mínimamente invasivo vía laparoscópica y la cirugía abierta solo debería hacerse cuando el insulinoma no se localice prequirúrgicamente (26).

Ante la presencia de metástasis, lo cual sería un predictor de mal pronóstico, se debe realizar una disección de los ganglios linfáticos peripancreáticos y de las zonas hepáticas comprometidas que sean accesibles. También, se debe considerar la resección del tumor primario como una opción de tratamiento adicional (29, 53, 54), ya que ayuda a controlar los síntomas de la hipoglucemia, detener la progresión tumoral y se ha asociado con mejoría de la supervivencia de 13 contra 29 meses (55, 56). En los casos en que el tumor no es reseccable porque la lesión es localmente avanzada con compromiso de la arteria mesentérica superior o tronco celíaco, arteria hepática común (54) o con diseminación, el procedimiento quirúrgico no está recomendado.

Ablación

La ablación química con etanol guiada por EUS (AE-US) es un método para pacientes con mal pronóstico quirúrgico o que rechazan la cirugía. Esta genera lisis de la membrana celular, necrosis coagulativa, fibrosis y trombosis de pequeños vasos (57) y consiste en aplicar etanol en el tumor con una concentración de alcohol entre el 95 %–98 %; el volumen no debe ser más de la mitad del volumen tumoral por sesión, ya que ≥ 3 ml se asoció a la aparición de efectos adversos leves y autolimitados, como pancreatitis aguda leve, fiebre, dolor abdominal (58).

La ablación por radiofrecuencia guiada por EUS (ARF-EUS) utiliza corriente alterna de alta frecuencia para inducir a necrosis de coagulación en las células neoplásicas (59). Una revisión sistemática analizó 84 insulinomas ablacionados con ARF-EUS y AE-EUS, con un éxito clínico global de 98,5 %; la mediana del nivel de glucosa,

insulina y péptido C paso de 1,95 mmol/L, 230 y 41 pmol/L, a 6,20 mmol/L, 2077 y 819 pmol/L, respectivamente (60). La red polaca de tumores neuroendocrinos recomienda la AE-EUS y ARF-EUS en casos seleccionados, ya sea de origen esporádico o con síndrome MEN-1 (61). Max *et al.* proponen que la ARF-EUS se realice en tumores ≤ 2 cm grado 1 o 2, y la cirugía en lesiones de > 2 cm o grado 3 o si la ablación falla (26, 59).

La ablación por ultrasonidos focalizados de alta intensidad, ablación percutánea por microondas sola y con AE-EUS, ablación con laurmacrogol guiada por EUS, la electroporación irreversible y crioablación percutánea han sido utilizadas en reporte de casos para el manejo de insulinoma refractario con resultados exitosos en manejo sintomatológico (62-67).

Manejo de hipoglucemia

Aproximadamente, en el 4,4 % de los pacientes se realiza tratamiento médico para el manejo hipoglucémico y las indicaciones para llegar a esto son: situación que amenaza la vida, preoperatorio, rechazo de cirugía o individuos con tumores no resecables o metástasis, siendo esta una medida paliativa y no curativa (22). Inicialmente, se deben indicar modificaciones en los estilos de vida, como consumir pequeñas cantidades de comidas ricas en carbohidratos por vía enteral o parenteral y evitar desencadenantes, como el ejercicio o tiempos prolongados entre comidas (4, 52).

El monitoreo continuo, intermitente o flash de glucosa ha sido descrito como una herramienta útil en el control de pacientes con desconocimiento de episodios hipoglucémicos. Si hay problemas para mantener la glucemia, se debe vigilar la respuesta al tratamiento médico y confirmar la curación postoperatoria (68-72).

Diazóxido

Este es considerado como el medicamento inicial de elección para el tratamiento sintomático; en la mayoría de los pacientes ha sido usado por una corta duración, mientras se estudia la localización del tumor (73). Esta benzotiadiazina antihipertensiva actúa al inhibir la liberación de

insulina mediante la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas (74), de esta forma promueve la glucogenólisis y aumenta la producción hepática de glucosa, con una efectividad de 47-50 %, administrada en 3-8 mg/kg/día en 2-3 dosis. Sus efectos secundarios son edema periférico (generalmente se añade un diurético), hirsutismo, trombocitopenia e insuficiencia renal (73). La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda el uso de diazóxido o de everolimus para estabilizar los niveles de glucosa en enfermedad locorregional (75).

Análogos de somatostatina (AST)

Ya que los insulinomas presentan una expresión variable de SSTR, los AST se consideran un manejo de segunda línea para suprimir la liberación de insulina y glucagón, pues ayudan a prevenir los episodios de hipoglucemia, principalmente para insulinoma maligno, por su actividad antiproliferativa. Estos inician con las formas de acción corta para probar la respuesta (75), siendo así la primera línea para el control de pNET con índice Ki-67 menor del 10 % y un volumen tumoral limitado (26). Los AST de acción prolongada tienen una eficacia en el 40-50 % de los casos (73). Como efectos adversos se evidencia que puede generar reacción en el lugar de la inyección, alteraciones gastrointestinales, barro biliar o cálculos biliares, e hipoglucemia si el insulinoma no expresa SSTR (por inhibición de hormonas contrarreguladoras) (76). Los AST pueden inhibir los efectos del diazóxido, por lo que no se recomienda el uso concomitante (77).

Puntualmente, octreotida fue eficaz para controlar hipoglucemia en el 59 % de los casos y lanreotida en un 67 % con buena tolerancia, por lo que son una opción para pacientes con Octreoscan positivo, refractarios o intolerantes al diazóxido, o con alto riesgo de sobrecarga hídrica o insuficiencia cardíaca (78). Pasireotida tiene alta afinidad por 4 subtipos de SSTR (SST1, 2, 3, 5), que lo diferencia de octreotida o lanreotida, pues su alta afinidad es con SST2 y menor con SST5 (73), usado principalmente en insulinomas malignos refractarios en reportes de casos *off-label* (79, 80).

Everolimus

Es un agente quimioterapéutico que inhibe la proteína quinasa mTOR; bloquea las vías de señalización que regulan la supervivencia, el crecimiento celular y la angiogénesis; reduce la producción y secreción de insulina, y aumenta la resistencia periférica a la insulina y la gluconeogénesis hepática. Cuenta con aprobación para la prevención de episodios hipoglucémicos por la FDA y EMA en pacientes con pNET, bien y moderadamente diferenciados, no operables o pNET metastásicos (18, 81). Del ensayo controlado aleatorizado (ECA) RADIANT-3, se reportó mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con pNET funcionales (11,4 meses vs. 4,6 meses con placebo) (82). También, se documentó que en 11 de 12 pacientes con insulinooma metastásico e hipoglucemia refractaria mejoró el control glucémico con 10 mg/día, con una mediana de tiempo para la recurrencia de síntomas de 6,5 meses (83). Su efecto clínico se puede evidenciar en dos semanas y la dosis puede ser disminuida a 5 mg/día en caso de eventos graves (81).

Terapia con radionucleidos receptores de péptidos (TRRP)

La TRRP usa análogos de somatostatina que al unirse a SSTR se internalizan en las células neuroendocrinas, permitiendo mayor tiempo de radioactividad en la célula tumoral, considerado de segunda línea para tumores metastásicos e hipoglucemia refractaria (26, 77). En un estudio retrospectivo multicéntrico con 31 pacientes con insulinooma metastásico, 14 recibieron PRRT, de los cuales en 13 (92,8 %) tuvieron control total o parcial de los síntomas hipoglucémicos (84). En otro estudio retrospectivo, 14 pacientes con insulinoomas metastásicos fueron tratados con cuatro ciclos de TRRP con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE en intervalos de seis a diez semanas; la respuesta del tumor se evaluó con los criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos 1.1 (RECIST 1.1), de los cuales 1 presentó respuesta completa, 6 respuesta parcial, en 3 la enfermedad se mantuvo estable, en 4 progresó, y en 6 se documentó respuesta sintomática (51). En una serie de casos,

4 pacientes con insulinooma maligno no resecable evidenciaron, con esta terapia, control sintomático y mejoría de la calidad de vida; sus principales efectos adversos son toxicidad hematológica y renal (85).

Hipoglucemia refractaria

La guía ENETS indica que se pueden utilizar glucocorticoides, verapamilo y difenilhidantoina con un nivel de evidencia 5 y nivel de recomendación muy bajo (26). El uso de betabloqueadores ha sido usado por su efecto hiperglucemiante junto a los bloqueadores de canales de calcio, ya que disminuyen la secreción de insulina, pero no han demostrado eficacia clínica (75, 81).

Quimioterapia citotóxica

Con el fin de lograr la reducción tumoral para insulinoomas malignos muy proliferativos, rápidamente progresivos o sintomáticos, principalmente, se han realizado ECAs fase II, en los que la estreptozocina junto al 5-Fluorouracilo o la doxorubicina han sido los más utilizados, con una respuesta de 6 a 70 %, y manejo de los síntomas de 50 %, con duración de 20 a 24 meses (32, 52, 54). La capecitabina/temozolomida ha demostrado que, como primera línea, logró en el 70 % de los pacientes con pNET metastásico, bien o moderadamente diferenciado, una respuesta radiográfica objetiva con una mediana de SLP a 18 meses (86). Otro ECA analizó en pacientes con pNET metastásicos de grado bajo o intermedio el uso de temozolomida y capecitabina/temozolomida, reportó que la mediana de SLP fue de 14,4 y 22,7 meses, y de supervivencia global fue de 53,8 y 58,7 meses, respectivamente (87). En pNETs el bevacizumab/temozolomida reportó en un 80 % cierto grado de reducción del tumor (88), la combinación del ¹⁷⁷Lu-Octreotato con capecitabina y temozolomida para pNET grado 1 o 2 demostró una tasa de respuesta global del 80 %, remisión completa del 13 % y respuesta parcial del 70 %, con 48 meses de mediana de SLP (89).

El agente antineoplásico sunitinib, inhibidor directo de la proteín-quinasa y antiangiogénico, ha sido de interés dada la alta vascularidad de los pNET, pues actúa contra los receptores 2 y 3

del VEGF, α y β del PDGFR y c-kit (66). Un ECA fase III de pacientes con pNET bien diferenciados reportó que la SLP fue de 11,4 meses (5,5 meses para placebo) (90). Como segunda línea, también se ha estudiado la dacarbazina, el cisplatino y el etopósido, especialmente para tumores pobremente diferenciados (32, 48). Un metaanálisis mostró como en pacientes con pNET bien diferenciados se logró ≥ 10 % en la reducción del tumor entre un 65 % a 93 % con quimioterapia sola (principalmente, capecitabina/temozolomida) o en combinación, y en un 93 % con TRRP combinada con quimioterapia y 60 % con sunitinib (91).

Embolización hepática arterial (EHA)

Está indicada cuando hay metástasis hepáticas >5 cm de diámetro de NET bien diferenciados e inoperables, con resección incompleta o con progresión al inducir isquemia completa y temporal de arterias periféricas (77, 92, 93), con el objetivo de manejar los síntomas secundarios a la secreción hormonal, lográndolo en un 70 % a 100 %, y una reducción del tamaño tumoral, mejorando la SLP en pNET (54). Un estudio mostró que la EHA con partículas blandas alivia los síntomas en el 100 % de los pacientes con insulinoma metastásico (n=20) (94). La radioembolización de microesferas radiactivas de itrio-90 se realiza bajo control radiológico directamente en la arteria hepática, aprovechando la rica vascularización tumoral aplicada en 2 pacientes con insulinoma maligno metastásico refractario con control de la hipoglucemia por tres y sesenta meses (95, 96).

Metástasis y trasplante hepático

En metástasis diseminada no se indica la cirugía ni la realización de pancreatoduodenectomía paliativa (77). La resección hepática y EHA frecuentemente se usan en combinación con AST como tratamiento, aunque no existen ECAs hasta el momento por la poca cantidad de pacientes que presentan esta condición (52). El trasplante

hepático puede ser considerado en individuos con metástasis hepáticas múltiples por insulinomas malignos sin metástasis extrahepáticas, con una supervivencia de NET metastásico a cinco años de 45 a 66 % (32). La supervivencia a cinco años en insulinomas malignos con metástasis hepáticas es del 15–25 %. Si las lesiones metastásicas no son resecables, y se plantea la embolización, se recomienda realizar colecistectomía para evitar complicaciones isquémicas en la vesícula biliar (61).

En la figura 2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento del insulinoma teniendo en cuenta los diferentes abordajes disponibles.

Pronóstico

En una revisión de la literatura, se encontró que el 90–95 % de los insulinomas son benignos, con una tasa de supervivencia esperada a cinco años después de la resección de hasta el 95–100 %. Las recaídas aparecen en el 3–5 % aproximadamente, y está descrito que los pacientes pueden llegar a desarrollar enfermedad metastásica varios años después de la extirpación quirúrgica (18).

Un estudio retrospectivo finlandés a diez años encontró en los pacientes con insulinoma una mayor incidencia de fibrilación auricular (RR 2,07), obstrucción intestinal (RR 18,65), y, posiblemente, cáncer de mama (RR 4,46) y de riñón (RR no aplicable) contra controles sanos. La supervivencia fue disminuida en los casos con metástasis (33 %, mediana de 3,4 años) (97). La remisión se logra cuando transcurren seis meses libre de síntomas luego de la resección; la recurrencia de la enfermedad ocurre en el 7 % de los pacientes sometidos a extirpación quirúrgica (22), y los que son sometidos a enucleaciones contra resección pancreática (8,5 % vs. 1 %) (98). La tasa de supervivencia a cinco años para pacientes con insulinoma benigno es de 100 % y maligno es de 24 % a 58 %, en la que la resección quirúrgica, sexo masculino y ausencia de enfermedad metastásica se relacionan con mayor supervivencia global (99, 100).

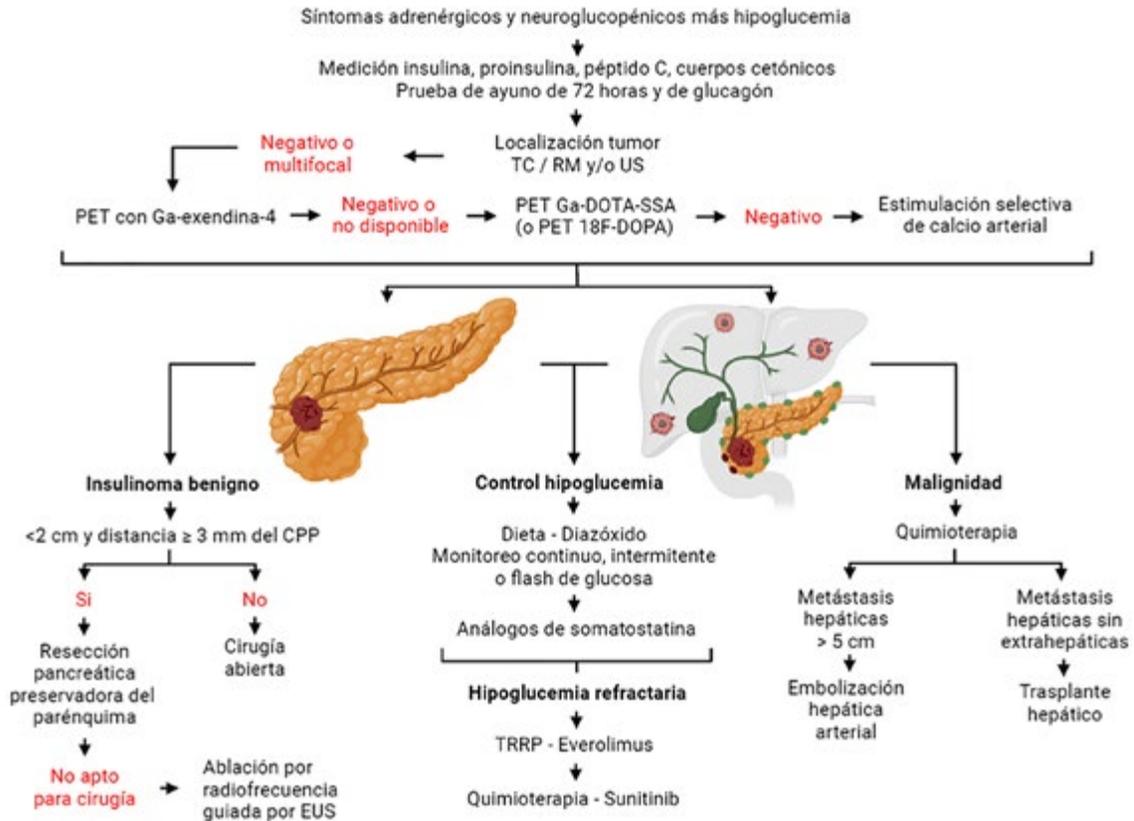


Figura 2. Algoritmo diagnóstico y de tratamiento del insulinoma

Nota: TC: tomografía computarizada. RM: resonancia magnética.

EUS: ultrasonido endoscópico. PET: tomografía por emisión de positrones. CPP: conducto pancreático principal. TRRP: terapia con radionucleidos receptores de péptidos.

Fuente: elaboración propia a partir de Hofland *et al.*, ENETS (26).

En el año 2022, la OMS publicó la clasificación de pNET según sus huellas genéticas y epigenéticas con su relevancia pronóstica (tabla 4), y se ha observado una relación de mayor potencial metastásico y peor pronóstico con expresión de variantes patogénicas recurrentes en ATRX/DAXX en los estudios con inmunohistoquímica.

Según la NCCN se debe realizar un seguimiento estricto a intervalos de tres, seis y doce meses y posteriormente anual después del procedimiento quirúrgico por el riesgo de recaída (18). De acuerdo con la ENETS, en los insulinomas localizados que han tenido intervención quirúrgica radical, sin signos de malignidad y no son grado

3, solo se debe realizar un seguimiento después de tres a seis meses. Si no hay resolución de la sintomatología, se requiere más seguimiento; si tienen un mayor potencial de malignidad, la frecuencia de seguimiento debe ser cada tres, seis a doce meses, similar a los pNET no funcionales, dependiendo del grado del tumor, el volumen, la tasa de crecimiento y el tratamiento actual. En pacientes con sintomatología refractaria es necesario un seguimiento más frecuente y, en casos de evidencia de recurrencia o empeoramiento de los síntomas, se debe volver a realizar una evaluación clínica y bioquímica inmediata (26).

Tabla 4. Clasificación de tumores neuroendocrinos de páncreas emergentes basada en huellas genéticas y epigenéticas

	pNET n.º funcional-1	pNET n.º funcional-2	pNET n.º funcional-3	Insulinoma 1	Insulinoma 2	Insulinoma 3
Similitudes epigenéticas	Célula α	Célula α > Célula β	Célula β	Célula β	Célula β	Célula α > Célula β
Huellas epigenéticas	Bien diferenciado	Desdiferenciado	Desconocido	Bien diferenciado	Bien diferenciado	Desdiferenciado
MEN1	++	+++	±	-	-	Indeterminada
ATRX/DAXX	+	+++	-	-	-	-
YY1	-	-	-	+++	-	Indeterminada
mTOR	+	+++	+	-	-	Indeterminada
Número de copias	Neutral	Amplificaciones y deleciones	Neutral	Neutral	Amplificaciones recurrentes en el cromosoma 7	Indeterminada
Grado de diferenciación	G1	G2	G1	G1	G1	G2
Tamaño promedio	3 cm	4 cm	3 cm	<2 cm	<2 cm	>3 cm
Pronóstico	Favorable	Pobre	Favorable	Favorable	Favorable	Pobre

Fuente: tomada de Rindi *et al.* (101).

Conclusiones

Es de vital importancia tanto para el diagnóstico como para la caracterización y estadificación del insulinoma, la realización de no únicamente un estudio de elección, sino la combinación tanto bioquímica como imagenológica correcta, considerando las múltiples opciones existentes y sus limitaciones. Para la confirmación bioquímica se sugiere aún como estándar de oro la prueba de ayuno con sus variaciones y combinaciones, considerando los posibles diagnósticos diferenciales. Para la localización del tumor, se debe recordar la existencia de los diferentes métodos, tanto invasivos como no invasivos, que deben ser seleccionados a necesidad del paciente y en el momento en el que se encuentre; los métodos clásicos y los innovadores pueden complementarse, de manera que sea un beneficio adecuado para el paciente.

Aunque la resección quirúrgica es el tratamiento óptimo, el paradigma puede cambiar en los siguientes años en cuanto se continúe demostrando la eficacia y seguridad de las técnicas de ablación. Dentro del manejo de la hipoglucemia se deben tener en cuenta las modificaciones en los estilos de vida y la dieta, la terapia farmacológica con diazóxido, AST, everolimus o TRRP, junto con el monitoreo de glucosa. En el caso de malignidad, se puede recurrir a quimioterapia, EHA o trasplante hepático, de acuerdo con las características y preferencias del paciente.

Contribución de los autores

Kevin Guillermo Castro-Gómez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Jeiver Aldubar Contreras-Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Daniela Valentina Afanador Jaimes: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Laura Valentina Álvarez Herrera: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Nicolle Lorena Gaitán Díaz:

investigación, escritura (borrador original); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Financiación

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

Conflictos de interés

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

Implicaciones éticas

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

Referencias

- [1] Ekanayake AB, Stubbs H, Broutin D, Karasik O, Kinaan M. Not Just an Accident: A Case of Insulinoma. *Cureus*. 2023 Nov 8;15(11):e48514. 10.7759/cureus.48514. <https://www.cureus.com/articles/176269-not-just-an-accident-a-case-of-insulinoma#!/>
- [2] Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma: pathophysiology, localization and management. *Future Oncol*. 2010;6(2):229-237. <https://doi.org/10.2217/fon.09.165>
- [3] Papadopoulos N, Hruban RH. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. En Beger HG, Warshaw AL, Hruban RH, Lerch MM, *et al.* The Pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery; 2018. p. p. 937-946. <https://doi.org/10.1002/9781119188421.ch123>
- [4] Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, Bellizzi AM, *et al.* The north american neuroendocrine tumor society consensus

- guidelines for surveillance and medical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020;49(7):8638–81. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001597>
- [5] Medina-Zamora P, Lucio-Figueroa JO. Insulinoma: revisión actual de manejo y tratamiento. *Rev Med MD*. 2015;6.7(2):83–90. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63611>
- [6] AlJadir SJ. Insulinoma: literature's review (part 1). *Endocrinol Metab Int J*. 2015;2(3):112–122. <https://doi.org/10.15406/emij.2015.02.00025>
- [7] Minn AH, Kayton M, Lorang D, Hoffmann SC, *et al.* Insulinomas and expression of an insulin splice variant. *Lancet*. 2004;363(9406):363–367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15438-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15438-X)
- [8] Wiesli P, Perren A, Saremaslani P, Pfammatter T, *et al.* Abnormalities of proinsulin processing in functioning insulinomas: clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(4):424–430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02095.x>
- [9] Halperin Rabinovich I. Insulinoma. *Endocrinol y Nutr*. 2007;54(1):15–20. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(07\)71514-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(07)71514-0)
- [10] Irshad K, Jyotsna VP, Agarwal S, Chosdol K, *et al.* T372R mutation status in Yin Yang 1 gene in insulinoma patients. *Horm Metab Res*. 2017;49(6):452–456. <https://doi.org/10.1055/s-0043-107244>
- [11] Lichtenauer UD, Di Dalmazi G, Slater EP, Wieland T, *et al.* Frequency and clinical correlates of somatic Ying Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):E776–E782. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1100>
- [12] Chen Q, Wang W-J, Jia Y-X, Yuan H, *et al.* Effect of the transcription factor YY1 on the development of pancreatic endocrine and exocrine tumors: a narrative review. *Cell Biosci*. 2021;11(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00602-8>
- [13] Gordon S, Akopyan G, Garban H, Bonavida B. Transcription factor YY1: structure, function, and therapeutic implications in cancer biology. *Oncogene*. 2006;25(8):1125–1142. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209080>
- [14] Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207–224. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00468-3>
- [15] Taye A, Libutti S. Diagnosis and management of insulinoma: current best practice and ongoing developments. *Res Reports Endocr Disord*. 2015;2015(5):125–133. <https://doi.org/10.2147/RRED.S86565>
- [16] Fontanière S, Tost J, Wierinckx A, Lachuer J, *et al.* Gene expression profiling in insulinomas of Men1 β -cell mutant mice reveals early genetic and epigenetic events involved in pancreatic β -cell tumorigenesis. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(4):1223–1236. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01294>
- [17] Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):T195–T1208. <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0243>
- [18] Giannis D, Moris D, Karachaliou GS, Tsilimigras D, Karaolanis G, Papalampros A, *et al.* Insulinomas: from diagnosis to treatment. A review of the literature. *J BUON* [Internet]. 2020;25(3):1302–1314. <http://europepmc.org/abstract/MED/32862570>
- [19] Sada A, Yamashita TS, Glasgow AE, Habermann EB, *et al.* Comparison of benign and malignant insulinoma. *Am J Surg*. 2021;221(2):437–447. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.08.003>
- [20] Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term

- survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.*;66(7):711-719. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62083-7](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62083-7)
- [21] Yu J, Ping F, Zhang H, Li W, *et al.* Clinical management of malignant insulinoma: a single institution's experience over three decades. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):92. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0321-8>
- [22] Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, *et al.* A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas.* 2014;43(5):675-686. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000110>
- [23] Tobón-Ospina C, Castaño P, Gutiérrez-Restrepo J, Torres-Grajales JL, *et al.* Descripción de la experiencia en pacientes diagnosticados con insulinoma. Estudio multicéntrico en Medellín, Colombia. *Iatreia.* 2020;33(2):133-142. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.41>
- [24] de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, Pauwels S, *et al.* Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology.* 2006;84(3):183-188. <https://doi.org/10.1159/000098010>
- [25] Rayas MS, Salehi M. Non-Diabetic Hypoglycemia. En Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* *Endotext.* South Dartmouth, MA, EEUU: MD Text.com; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK355894/>
- [26] Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, *et al.* European neuroendocrine tumor society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(8):e13318. <https://doi.org/10.1111/jne.13318>
- [27] Hirshberg B, Cochran C, Skarulis MC, Libutti SK, *et al.* Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. *Cancer.* 2005;104(2):264-272. <https://doi.org/10.1002/cncr.21179>
- [28] Dobrindt EM, Mogl M, Goretzki PE, Pratschke J, Dukaczewska AK. Insulinoma in pregnancy (a case presentation and systematic review of the literature). *Rare Tumors.* 2021;13:2036361320986647. <https://doi.org/10.1177/2036361320986647>
- [29] Ito T, Masui T, Komoto I, Doi R, *et al.* JNETS clinical practice guidelines for gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis, treatment, and follow-up: a synopsis. *J Gastroenterol.* 2021;56(11):1033-1044. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01827-7>
- [30] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, *et al.* Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829-837. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.829>
- [31] Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med.* 2014;25(5):415-421. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.02.011>
- [32] Kinova MK. Diagnostics and treatment of insulinoma. *Neoplasma.* 2015;62(05):692-704. https://doi.org/10.4149/neo_2015_083
- [33] Service FJ. Hypoglycemic disorders. *N Engl J Med.* 1995;332(17):1144-1452. <https://doi.org/10.1056/NEJM199504273321707>
- [34] Ueda K, Kawabe K, Lee L, Tachibana Y, *et al.* Diagnostic performance of 48-hour fasting test and insulin surrogates in patients with suspected insulinoma. *Pancreas.* 2017;46(4): 476-481. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000772>
- [35] O'Riordain DS, O'Brien T, van Heerden JA, Service FJ, Grant CS. Surgical management of insulinoma associated with multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg.* 1994;18(4):488-493. <https://doi.org/10.1007/BF00353743>
- [36] Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol.* 2003;14(4):293-301. <https://doi.org/10.1385/EP.14:4:293>

- [37] Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98–119. <https://doi.org/10.1159/000335591>
- [38] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, *et al.* The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [39] Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori*. 2010;96(5):806–809. <https://doi.org/10.1177/030089161009600532>
- [40] Christ E, Antwi K, Fani M, Wild D. Innovative imaging of insulinoma: the end of sampling? A review. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(4):R79–R92. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0476>
- [41] De León-Crutchlow DD, Stanley CA, editores. *Congenital hyperinsulinism: a practical guide to diagnosis and management (contemporary endocrinology)*. 1.ª ed. Humana; 2019. 308 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02961-6>
- [42] Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and therapy management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(12):1059. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10121059>
- [43] Chang L, Bi X, Li S, Tong Q, *et al.* The comparison of three different molecular imaging methods in localization and grading of insulinoma. *Front Endocrinol*. 2023;14:1163176. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163176>
- [44] Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, *et al.* Localization of insulinoma using 68Ga-DOTATATE PET/CT scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(1):195–199. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3445>
- [45] Vahidfar N, Farzanehfar S, Abbasi M, Mirzaei S, *et al.* Diagnostic value of radiolabelled somatostatin analogues for neuroendocrine tumour diagnosis: the benefits and drawbacks of [(64)Cu]Cu-DOTA-TOC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(8):1914. <https://doi.org/10.3390/cancers14081914>
- [46] Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET. Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas—predominance of receptor subtype 4. *Endocr Pathol*. 2007;18(2):79–85. <https://doi.org/10.1007/s12022-007-0014-8>
- [47] Peltola E, Vesterinen T, Leijon H, Hannula P, *et al.* Immunohistochemical somatostatin receptor expression in insulinomas. *APMIS*. 2023;131(4):152–160. <https://doi.org/10.1111/apm.13297>
- [48] Maggio I, Mollica V, Brighi N, Lamberti G, *et al.* The functioning side of the pancreas: a review on insulinomas. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(2):139–148. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01091-w>
- [49] Refardt J, Hofland J, Kwadwo A, Nicolas GP, *et al.* Theranostics in neuroendocrine tumors: an overview of current approaches and future challenges. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):581–594. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09552-x>
- [50] Eusebi LH, Thorburn D, Toumpanakis C, Frazzoni L, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration vs fine-needle biopsy for the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endosc Int Open*. 2019;7(11):E1393–E1399. <https://doi.org/10.1055/a-0967-4684>
- [51] Zandee WT, Brabander T, Blažević A, Kam BLR, *et al.* Symptomatic and radiological response to 177Lu-DOTATATE for the treatment of functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1336–1344. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01991>

- [52] Brown E, Watkin D, Evans J, Yip V, Cuthbertson DJ. Multidisciplinary management of refractory insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;88(5):615–624. <https://doi.org/10.1111/cen.13528>
- [53] Belfiori G, Wiese D, Partelli S, Wächter S, *et al.* Minimally invasive versus open treatment for benign sporadic insulinoma comparison of short-term and long-term outcomes. *World J Surg*. 2018;42(10):3223–3230. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4628-4>
- [54] Fierro LF, Sánchez JO, Tapiero M, Flórez A, *et al.* Diabetes posterior a tratamiento no quirúrgico de un insulinoma maligno: reporte de caso y revisión literatura. *Rev Colomb Cancerol*. 2020;24(1):30–36. <https://doi.org/10.35509/01239015.138>
- [55] Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, *et al.* Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016;159(1):311–318. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.042>
- [56] Ye H, Xu HL, Shen Q, Zheng Q, Chen P. Palliative resection of primary tumor in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Res*. 2019;243:578–587. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.04.002>
- [57] Mosquera-Klinger G, Carvajal JJ. Endoscopic ultrasound-guided ethanol ablation for the management of a symptomatic pancreatic insulinoma. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(1):48–51. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7109/2020>
- [58] Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, Londzin-Olesik M, *et al.* Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol Pol*. 2017;68(4):472–479. <https://doi.org/10.5603/EP.2017.0053>
- [59] Marx M, Trosic-Ivanisevic T, Caillol F, Demartines N, *et al.* EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: experience in 2 tertiary centers. *Gastrointest Endosc*. 2022;95(6):1256–1263. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.11.045>
- [60] El Sayed G, Frim L, Franklin J, McCrudden R, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided ethanol and radiofrequency ablation of pancreatic insulinomas: a systematic literature review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:175628482110421. <https://doi.org/10.1177/17562848211042171>
- [61] Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, Bednarczuk T, B *et al.* Pancreatic neuroendocrine neoplasms – update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol*. 2022;73(3):491–548. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0050>
- [62] Orgera G, Krokidis M, Monfardini L, Bonomo G, *et al.* High intensity focused ultrasound ablation of pancreatic neuroendocrine tumours: report of two cases. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011;34(2):419–423. <https://doi.org/10.1007/s00270-010-9884-0>
- [63] Chen OT, Dojki FK, Weber SM, Hinshaw JL. Percutaneous microwave ablation of an insulinoma in a patient with refractory symptomatic hypoglycemia. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(7):1378–1381. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2831-2>
- [64] Jayawickreme KP, Muthukuda DT, Kariyawasam C, Piyarisi L, Abeywickrama BA. A rare case of insulinoma presenting with deep vein thrombosis, successfully treated with minimally invasive procedures including microwave ablation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2022;2022:21–0127. <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0127>
- [65] Qin S, Liu Y, Ning H, Tao L, *et al.* EUS-guided lauromacrogol ablation of insulinomas: a novel treatment. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(5):616–620. <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1402206>
- [66] Papamichail M, Ali A, Pizaniyas M, Peddu P, *et al.* Irreversible electroporation for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Korean J Hepatobiliary Pancreat*

- Surg. 2016;20(3):116–120. <https://doi.org/10.14701/kjhbps.2016.20.3.116>
- [67] Ghorashi NS, Ghodasara N, Liddell RP. Percutaneous cryoablation of an insulinoma in a patient with symptomatic hypoglycemia refractory to bland microsphere embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45(4):530–532. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-03046-2>
- [68] Munir A, Choudhary P, Harrison B, Heller S, Newell-Price J. Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(6):912–918. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03161.x>
- [69] Aida A, Noto H. Diagnosis and treatment course of insulinoma presenting as hypoglycemia unawareness using a factory-calibrated continuous glucose monitoring system. *Am J Case Rep.* 2022;23:e936723. <https://doi.org/10.12659/AJCR.936723>
- [70] Yuan T, Liu S, Zhu C, Dong Y, *et al.* Continuous glucose monitoring in patients with insulinoma treated by endoscopic ultrasound-guided ethanol injection. *Pancreas.* 2021;50(2):183–188. <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001735>
- [71] Lyerla RC, Bajaj A, Shrestha RT. Use of a continuous glucose monitor for preoperative monitoring and treatment of hypoglycemia in a case of pancreatic neuroendocrine tumor. *AACE Clin Case Rep.* 2019;5(4):e255–e258. <https://doi.org/10.4158/ACCR-2018-0590>
- [72] Sugawa T, Murakami T, Yabe D, Kashima R, *et al.* Hypoglycemia unawareness in insulinoma revealed with flash glucose monitoring systems. *Intern Med.* 2018;57(23):3407–3412. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.1173-18>
- [73] Ito T, Jensen RT. Perspectives on the current pharmacotherapeutic strategies for management of functional neuroendocrine tumors syndromes. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(6):685–693. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1845651>
- [74] Yasuda A, Seki T, Kitajima N, Baba T, *et al.* A case of insulinoma effectively treated with low-dose diazoxide. *Clin Case Rep.* 2020;8(10):1884–189. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3017>
- [75] Shah MH, Goldner WS, Benson AB, Bergsland E, *et al.* Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Jul 28;19(7):839–868. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0032>
- [76] Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review. *Int J of Mol Sci.* 2020;21(5):1682. <https://doi.org/10.3390/ijms21051682>
- [77] Baudin E, Caron P, Lombard-Bohas C, Tabarin A, *et al.* Malignant insulinoma: recommendations for characterisation and treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(5–6):523–533. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2013.07.001>
- [78] Gilliaux Q, Bertrand C, Hanon F, Donckier JE. Preoperative treatment of benign insulinoma: diazoxide or somatostatin analogues? *Acta Chir Belg.* 2022;122(2):136–139. <https://doi.org/10.1080/00015458.2020.1765676>
- [79] Husni H, Khan SA, Alghaieb B, Abusamaan MS, *et al.* Pasireotide use for the treatment of endogenous hyperinsulinemic hypoglycemia refractory to conventional medical therapy: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2022;10(3):e05650. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5650>
- [80] Bolanowski M, Kałużny M, Witek P, Jawiarczyk-Przybyłowska A. Pasireotide—a novel somatostatin receptor ligand after 20 years of use. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(3):601–620. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09710-3>
- [81] Matej A, Bujwid H, Wroński J. Glycemic control in patients with insulinoma. *Hormones (Athens).* 2016;15(4):489–499. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1706>

- [82] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, *et al.* Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290>
- [83] Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet M-C, Caroli-Bosc F-X, *et al.* Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2013;168(5):665-674. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-1101>
- [84] Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, *et al.* Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):439-446. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0989>
- [85] Magalhães D, Sampaio IL, Ferreira G, Bogalho P, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTA-TATE as a promising treatment of malignant insulinoma: a series of case reports and literature review. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(3):249-460. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0911-3>
- [86] Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, *et al.* First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer.* 2011;117(2):268-275. <https://doi.org/10.1002/cncr.25425>
- [87] Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, *et al.* Randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1359-1369. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01013>
- [88] Chan JA, Stuart K, Earle CC, Clark JW, *et al.* Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):2963-2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.3147>
- [89] Claringbold PG, Turner JH. Pancreatic neuroendocrine tumor control: durable objective response to combination 177Lu-Octreotate-Capecitabine-Temozolomide radiopeptide chemotherapy. *Neuroendocrinology.* 2016;103(5):432-439. <https://doi.org/10.1159/000434723>
- [90] Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, *et al.* Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825>
- [91] Pozzari M, Maisonneuve P, Spada F, Berruti A, Amoroso V, Cella CA, *et al.* Systemic therapies in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs): When cytoreduction is the aim. A critical review with meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018;71:39-46. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.008>
- [92] González Clavijo AM, Fierro Maya LF, Vallejo González S, López Salazar A, *et al.* Embolización de metástasis hepáticas en insulinoma maligno: de la hipoglicemia a la hiperglicemia. *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(3):179-183. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2016.07.003>
- [93] Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, *et al.* ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology.* 2012;95(2):157-176. <https://doi.org/10.1159/000335597>
- [94] Linch F, Thompson S, Fleming C, Vella A, Andrews J. Hepatic artery embolization for palliation of symptomatic hypoglycemia in patients with hepatic insulinoma metastases. *J Endocr Soc.* 2021;5(12):bvab149. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab149>
- [95] Chandra P, Yarandi SS, Khazai N, Jacobs S, Umpierrez GE. Management of intractable hypoglycemia with Yttirum-90

- radioembolization in a patient with malignant insulinoma. *Am J Med Sci.* 2010;340(5):414-417. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181ee7be2>
- [96] Llorente R, Venkat S, Doshi M, Portlance L. Y-90 selective internal radiation therapy to control hypoglycemia caused by liver metastases from malignant insulinoma. *Int J Case Reports Ther Stud.* 2019;1:002. <https://doi.org/10.24966/CRTS-310X/100002>
- [97] Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, *et al.* Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):577-586. <https://doi.org/10.24966/CRTS-310X/100002>
- [98] Crippa S, Zerbi A, Boninsegna L, Capitanio V, *et al.* Surgical management of insulinomas: short- and long-term outcomes after enucleations and pancreatic resections. *Arch Surg.* 2012;147(3):261-266. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.1843>
- [9] Câmara-de-Souza AB, Toyoshima MTK, Giannella ML, Freire DS, *et al.* Insulinoma: A retrospective study analyzing the differences between benign and malignant tumors. *Pancreatol.* 2018;18(3):298-303. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.01.009>
- [100] Sada A, Glasgow AE, Vella A, Thompson GB, *et al.* Malignant insulinoma: a rare form of neuroendocrine tumor. *World J Surg.* 2020;44(7):2288-2294. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05445-x>
- [101] Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, *et al.* Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-154. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>

En la diabetes, ¡el músculo es la clave!

El músculo:

- Metaboliza hasta **el 80 %** de la glucosa en sangre¹.
- A mayor masa muscular, **mejor control glucémico**².



Nutrición especializada para personas **con diabetes o hiperglucemia***

Un alto aporte de proteína favorece la ganancia de masa muscular^{3,4}, **PROWHEY DM aporta 15 g de proteína de suero de leche (26 % VCT) por porción.**

¡Con **micronutrición especializada!**



Encuentra la Línea Nutricional PROWHEY en:



Conoce los puntos de venta escaneando el código QR

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

Consulte a su médico o nutricionista

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

Referencias: 1. Savino P, Posada C, López D. Nutrición aplicada en patologías crónicas.1.a ed. Bogotá: Distribuna; 2020. 2. Srikanthan P, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2898-903 3. Joshua S. Carson; et al. Total Burn Care, Page: 287-300. ;2018. 4. Ferri A, et al. Mediators Inflamm.2017;7821672. 5. Badely M, et al. Diabetes Metab Syndr. 2019;13(6):3121-3131.

*PROWHEY DM Alimento en polvo de usos especiales, diseñado para dar soporte nutricional enteral con sonda o vía oral a personas desnutridas o malnutridas pre y postquirúrgicos, críticos o clínicos, con diabetes o hiperglucemia, alto en proteína a base de aislado de proteína con fibra de avena. **Registro Sanitario: R5AD02188214.**



www.boydorr.com



@boydorrNutrition



@LineaProwhey



Boydorr Nutrition



Boydorr Nutrition

Caso clínico

Osteítis fibrosa quística como manifestación clínica de hiperparatiroidismo secundario

Andrea Carolina Nieva Flórez ¹, Raúl Andrés Vallejo Serna ^{2, 3}, Javier Camilo Murcia Caicedo ⁴

¹Universidad del Valle, Cali, Colombia

²Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

³Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia

⁴Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

Cómo citar: Nieva Flórez AC, Vallejo Serna RA, Murcia Caicedo JC. Osteítis fibrosa quística como manifestación clínica de hiperparatiroidismo secundario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e821. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.821>

Recibido: 28/Junio/2023

Aceptado: 21/Septiembre/2023

Publicado: 28/febrero/2024

Resumen

Introducción: los tumores pardos son una forma localizada de osteítis fibrosa quística, complicación no neoplásica del hiperparatiroidismo (HPT), histológicamente caracterizada por la sustitución de osteocitos por tejido fibroso, secundaria a la activación de osteoclastos. Estas lesiones pueden aparecer en cualquier parte del esqueleto, con mayor frecuencia en los huesos largos y con menor frecuencia en arcos costales, pelvis y huesos faciales. Sin embargo, muchos de los pacientes que presentan este tipo de lesiones en localizaciones inusuales son tratados incorrectamente desde el comienzo, por lo que se pierde la oportunidad de inicio temprano del manejo.

Objetivo: contribuir a la concientización de esta manifestación para lograr identificar, diagnosticar y abordar temprano este grupo de pacientes para disminuir el riesgo de complicaciones.

Presentación del caso: paciente de 22 años con enfermedad renal crónica (ERC), hiperparatiroidismo secundario refractario y lesión expansiva palatina que configura una osteítis fibrosa de localización inusual en la que se dio manejo quirúrgico con paratiroidectomía subtotal, la cual resultó insuficiente para el manejo del HPT avanzado de la paciente y sus complicaciones, por lo que se propone una nueva intervención.

Discusión: en pacientes con ERC se altera la síntesis de calcitriol y la reabsorción de calcio como consecuencia de la pérdida de masa renal. Ante esto, se presenta un incremento en la actividad paratiroidea que busca regular los niveles séricos de calcio y fósforo mediante la síntesis de PTH, estimulando la resorción ósea que, al ser persistente, conlleva al desarrollo de la osteítis fibrosa quística, una de las manifestaciones de la enfermedad mineral ósea, complicación sistémica del HPT.

Destacados

- Los tumores pardos son una forma localizada de osteítis fibrosa quística, complicación no neoplásica del hiperparatiroidismo.
- En pacientes con hiperparatiroidismo secundario refractario o sintomático está indicada la intervención quirúrgica con resección de tejido paratiroideo.
- Con la progresión de la enfermedad renal crónica, la síntesis de la hormona paratiroidea se ve aumentada y desencadenada por múltiples factores que incluyen disminución de vitamina D activa, niveles de fósforo y calcio séricos.
- Usualmente los tumores pardos de localización inusual son mal diagnosticados, como lesiones granulomatosas, neoplásicas o abscesos del hueso.

 **Correspondencia:** Andrea Carolina Nieva Flórez, Calle 5 # 36-00, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.
Correo-e: andrea.nf27@gmail.com

Conclusión: los tumores pardos se presentan como consecuencia de estados de HPT avanzado. Por esto, resulta importante la educación del personal médico respecto al HPT en ERC y el reconocimiento de sus complicaciones para favorecer el diagnóstico y tratamiento temprano.

Palabras clave: calcio, calcitriol, glándulas paratiroides, hiperparatiroidismo, hormona paratiroidea, paratiroidectomía, osteítis fibrosa quística, vitamina D, quistes.

Osteitis fibrosa cystica as a clinical manifestation of secondary hyperparathyroidism

Abstract

Introduction: Brown tumors are a localized form of osteitis fibrosa cystica, which is a non neoplastic complication of hyperparathyroidism (HPT), histologically characterized for the substitution of osteocytes by fibrous tissue. These lesions can appear anywhere along the bone skeleton, more frequently in long bones, and less frequently in ribs, pelvis and facial bones. However, most patients with these kind of lesions in unusual localizations, are initially wrongly diagnosed and their chances of getting an early treatment are diminished.

Purpose: Contribute to awareness of this manifestation to accomplish the right identification, diagnosis, and early approach of these patients, diminishing the risk of developing complications.

Case presentation: 22 year old patient, with chronic kidney disease (CKD), who consult with refractory hyperparathyroidism, with an expansive palatal lesion, configuring an unusually localized osteitis fibrosa, surgically intervened with subtotal parathyroidectomy, which was insufficient for patient's hyperparathyroidism and its established complications.

Discussion: In patients with CKD, synthesis of calcitriol and calcium's reabsorption are affected as a consequence to the loss of functional kidney tissue. In order to keep the regulation of serum levels of calcium and phosphorus, parathyroid's activity is increased and so is the synthesis of parathyroid hormone, which stimulates bone resorption. Once bone resorption becomes persistent, it leads to the development of osteitis fibrosa cystica, one of the manifestations of Bone Mineral Disease, a systemic complication of hyperparathyroidism.

Conclusion: Brown tumors are a consequence of advanced HPT, which is why medical staff should be educated in the course of HPT in patients with CKD, and develop skills to recognize its complications in order to favor early diagnosis and treatment.

Keywords: Calcium, Calcitriol, Parathyroid glands, Hyperparathyroidism, Parathyroid Hormone, Parathyroidectomy, Osteitis fibrosa cystica, Vitamin D, Cysts.

Highlights

- Brown tumors are a localized form of osteitis fibrosa cystica, a non-neoplastic complication of hyperparathyroidism.
- Surgical intervention with resection of parathyroid tissue is indicated in patients with refractory or symptomatic secondary hyperparathyroidism.
- The synthesis of parathyroid hormone is increased with progression of chronic kidney disease, triggered by multiple factors that include decrease of active vitamin D, phosphorus and calcium serum levels.
- Usually, brown tumors of unusual localization are misdiagnosed as granulomatous or neoplastic lesions, or as bone abscesses.

Introducción

Mujer de 22 años que fue remitida desde su unidad renal a la consulta de endocrinología por un cuadro de aproximadamente tres años de evolución, consistente en dolores óseos de predominio en miembros inferiores y aparición de lesión tumoral en paladar duro, la cual está

asociada a pérdida de peso no intencional y astenia.

Como antecedentes médicos relevantes de la paciente se sabe que en la infancia presentó múltiples infecciones urinarias en repetidas ocasiones, con posterior desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC); estuvo en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis por

cuatro años previo a la consulta a través de fístula arteriovenosa. Adicionalmente, se le diagnosticó HPT refractario, con manejo médico; hipertensión arterial, y cardiopatía hipertensiva, con manejo antihipertensivo con losartán, nifedipino y minoxidil; recibió estatina, eritropoyetina (EPO) y suplencia de ácido fólico.

En el examen físico se evidenciaron signos vitales dentro de rangos de normalidad, excepto por

taquicardia de 110 latidos por minuto; auscultación cardiopulmonar normal, con presencia de fístula arteriovenosa funcional para hemodiálisis en antebrazo derecho, con hiperreflexia generalizada y lesión palatina de características óseas de aproximadamente 4 cm de diámetro, sin otros hallazgos relevantes (figura 1).



Figura 1. Lesión palatina de aproximadamente 4 cm de diámetro, de características óseas, que desplaza piezas dentarias

Fuente: elaboración propia.

La bioquímica sanguínea evidenció hormona paratiroidea intacta elevada con calcio normal e hiperfosfatemia leve, hemograma con anemia

normocítica, normocrómica, sin compromiso de otras líneas celulares, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de bioquímica sanguínea al ingreso

Prueba de laboratorio	Resultado		Valor de referencia
Hemograma	Leucocitos	6680	3980-10040
	Neutrófilos	3970	1560-6130
	Linfocitos	1870	1180-3740
	Hemoglobina	7.2 g/dL	11,2-15,7 g/dL
	Hematocrito	23.8 %	34,1-44,9 %
	Volumen corpuscular medio	90.9 fL	79,4 -94,8 fL
	Hemoglobina corpuscular media	27,6 pg	25,6-32,3 pg
	Concentración de hemoglobina corpuscular media	30,3 g/dL	32,3 -36,5 g/dL
	Plaquetas	325000	182000-369000
Hormona paratiroidea intacta (PTHi)	4693 pg/mL		13,6-85,8 pg/mL
Calcio total	9,5 mg/dL		8,4-10,2 mg/dL
Fósforo	5,9 mg/dL		2,5-4,5 mg/dL
Potasio	4.5 mEq/L		3,5-5,1 mEq/L
Sodio	131 mEq/L		137-145 mEq/L
Albúmina	3,7 g/dL		3,5-5 g/dL

Fuente: elaboración propia a partir de los resultados y valores de referencia del laboratorio clínico del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

En cuanto a los estudios imagenológicos, la ecografía de cuello evidenció glándula tiroides de ubicación, tamaño y vascularidad normal y glándulas paratiroides de 11 y 13 mm. En la radiografía de cadera se observó pérdida de la

densidad ósea significativa para la edad en fémur izquierdo. Adicionalmente, se realizó tomografía axial computarizada de senos paranasales (figura 2).

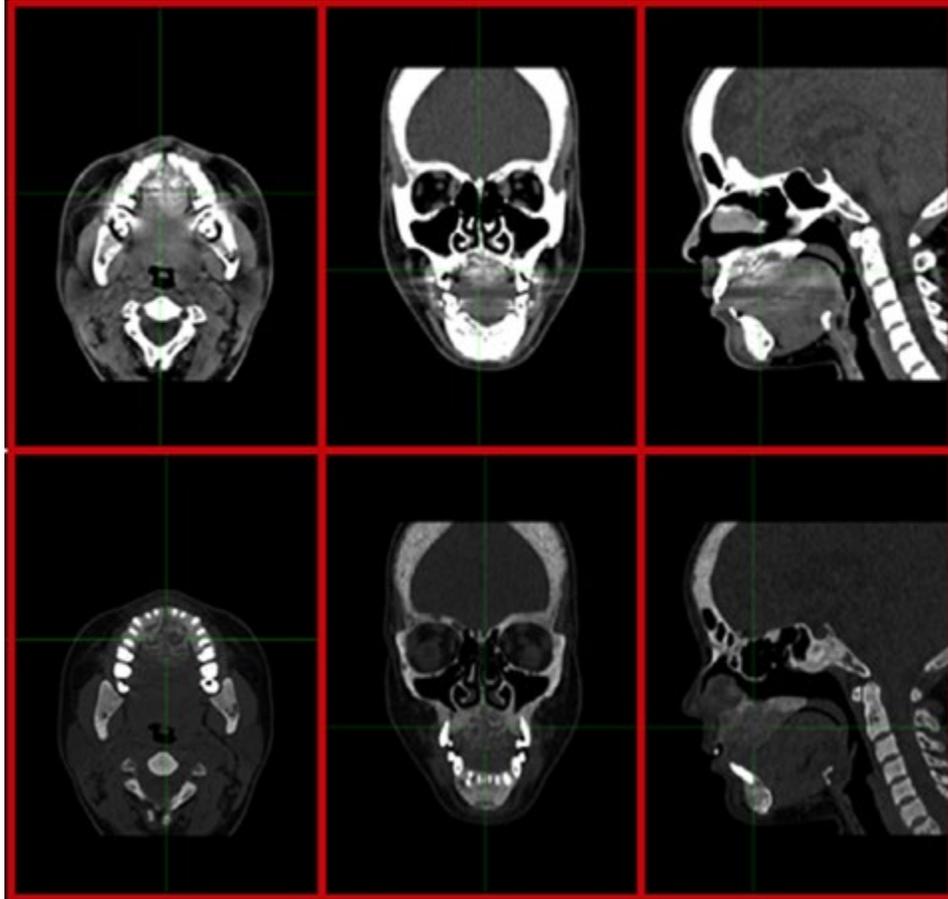


Figura 2. Tomografía axial computarizada de senos paranasales

Nota: se observa lesión osteolítica en aspecto posterior de paladar duro de 15 x 10 mm en el plano axial. Adicionalmente, hay múltiples lesiones de características osteolíticas a nivel de tabla interna y externa, ángulo y cuerpo de mandíbula y en ala mayor del esfenoides de 18 x 16 mm.

Fuente: tomado de un estudio realizado en el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Se consideró que era hiperparatiroidismo secundario a ERC y osteítis fibrosa palatina asociada. Se indicó manejo quirúrgico con paratiroidectomía subtotal, dejando in situ la glándula paratiroides superior izquierda, con resección de glándulas paratiroides superior e inferior derechas, así como la inferior izquierda con histopatología, que concluyó en hiperplasia paratiroidea (figura 3).

Posterior a la intervención quirúrgica, la paciente requirió vigilancia en la unidad de cuidados

intensivos, durante la cual la paciente desarrolló hipocalcemia severa sintomática sostenida, lo que configuró un síndrome de hueso hambriento, para lo cual recibió manejo con calcio parenteral y oral. Después de una semana se logró la estabilidad en niveles de calcio. Se dio egreso con suplementación de calcio oral, calcitriol, manejo antihipertensivo y eritropoyetina; además, se le dieron órdenes para seguimiento ambulatorio con endocrinología y en su unidad renal. La bioquímica sanguínea de egreso se puede ver en la tabla 2.

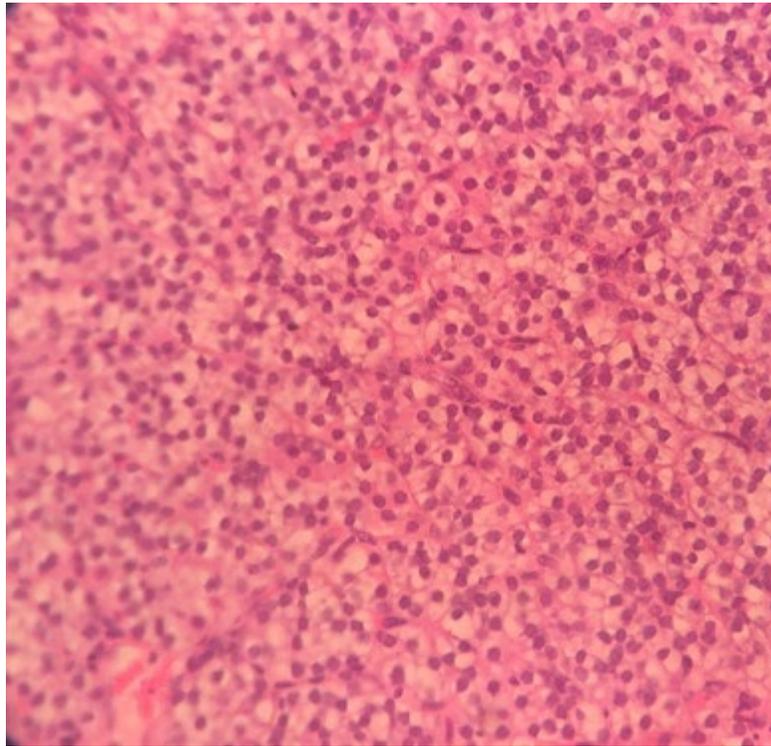


Figura 3. Glándula paratiroides

Nota: placa histológica, objetivo 40x, tinción hematoxilina-eosina. Tejido paratiroideo en el que se observa aumento del componente celular y disminución del componente adiposo, sin reconocerse lesiones neoplásicas.

Fuente: tomado de un informe de patología emitido por el Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Tabla 2. Resultados de bioquímica sanguínea al egreso

Prueba de laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Hormona paratiroidea intacta (PTHi)	1450 pg/mL	13,6–85,8 pg/mL
Calcio iónico	0,91 mmol/L	1,18–1,32 mmol/L
Fósforo	2,72 mg/dL	2,5–4,5 mg/dL

Fuente: elaboración propia con base en los resultados y valores de referencia del laboratorio clínico del Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia.

Discusión

Clásicamente, el hiperparatiroidismo (HPT) se ha definido en función de su etiología: hiperparatiroidismo primario, en el que se presenta un aumento de la hormona paratiroidea (PTH) debido a una alteración directa de las glándulas paratiroides; hiperparatiroidismo secundario, con elevación de la PTH debido a hipocalcemia ocasionada por otras enfermedades que no comprometen directamente a las glándulas paratiroides, especialmente la enfermedad renal crónica; finalmente, el hiperparatiroidismo terciario, el cual se define como la cronificación del hiperparatiroidismo secundario, que sigue su curso incluso cuando la causa primaria ha sido corregida (1). Cabe resaltar que, en la actualidad, gracias al aumento de la disponibilidad de pruebas bioquímicas, especialmente en países desarrollados donde los niveles de calcio sérico, fósforo y PTHi (hormona paratiroidea intacta) forman parte de la evaluación rutinaria, se ha convertido en una condición frecuentemente diagnosticada antes de ser sintomática (2).

En el caso de pacientes con ERC, se explica que con la pérdida de masa renal, se disminuye la depuración de fósforo y se altera la síntesis de calcitriol, disminuyendo la capacidad renal para la reabsorción de calcio. Como consecuencia, y para regular los niveles séricos de calcio y fósforo, se incrementa la actividad paratiroidea, aumentando así la síntesis de PTH. Posteriormente, la PTH se une a los receptores de los osteoblastos, generando la expresión del RANK-L, el cual se une al receptor RANK en los precursores de los osteoclastos, promoviendo su formación. Una vez activos los osteoclastos, provocan resorción ósea, destrucción del hueso cortical y, posteriormente, formación de quistes fibrosos. Con el tiempo, la resorción ósea persistente promueve la desmineralización y la formación de tejido fibroso vascularizado que reemplaza la médula ósea, causando microfracturas y microhemorragias que dan como resultado la formación de tumores pardos (3).

Los tumores pardos corresponden a una forma localizada de osteítis fibrosa quística. Contrario a lo que se podría suponer, no son producto de un proceso neoplásico, sino que son lesiones

óseas focales, producto de una remodelación ósea secundaria a aumento en la actividad de osteoclastos, osteoblastos y osteoide. Histológicamente, se describen como unas lesiones cuyo color parduzco es característico; este hallazgo da lugar al nombre de tumor pardo, y es producto de la combinación de hemosiderina, sangre, tejido conectivo y fibroso (4, 5).

Quienes los padecen presentan lesiones quísticas expansivas a nivel óseo, que pueden ser únicas o múltiples. Usualmente, son mal diagnosticadas, como lesiones granulomatosas, neoplásicas o como abscesos del hueso, y pueden aparecer en cualquier parte del esqueleto, con mayor frecuencia en tibia, fémur, clavículas, arcos costales y pelvis. En cuanto a los huesos faciales, su frecuencia es menor al 2 % y afecta principalmente a los huesos maxilares con predominio de compromiso mandibular (6-9). Esta condición se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, especialmente hacia la quinta o sexta década de la vida, con una incidencia reportada, según se relacione con HPT primario o secundario, del 3 % y 5 %, respectivamente (10).

A pesar de los avances que se han logrado en el manejo médico del hiperparatiroidismo en pacientes refractarios, según la guía KDIGO 2017, está indicado el manejo quirúrgico con paratiroidectomía. El caso clínico presentado reporta la aparición de una lesión correspondiente a osteítis fibrosa quística en una localización inusual, como consecuencia de un HPT secundario sin respuesta a manejo farmacológico, en el cual se indicó paratiroidectomía subtotal, la cual resultó insuficiente para el manejo de la patología de la paciente y sus complicaciones instauradas.

Conclusiones

Los tumores pardos son lesiones óseas secundarias a estados de HPT avanzado; usualmente comprometen huesos largos y rara vez tienen una localización diferente. Es importante la sensibilización del personal médico respecto a la tamización del HPT en ERC y al conocimiento de las complicaciones asociadas con el fin de lograr un diagnóstico temprano que permita realizar intervenciones oportunas, evitando así complicaciones mayores.

Contribuciones de los autores

Andrea Carolina Nieva Flórez: investigación, conceptualización, escritura (borrador original); Raúl Andrés Vallejo Serna: conceptualización, escritura (borrador original), supervisión; Javier Camilo Murcia Caicedo: investigación, conceptualización, escritura (borrador original).

Financiación

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

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Por otro lado, los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de los datos de los pacientes, el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. El paciente otorgó consentimiento para la publicación y su autorización reposa en poder del autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Aragón Valera C, Carrasco de la Fuente M, Alpañés Buesa M, Sanchón Rodríguez R, *et al.* Osteítis fibrosa quística como manifestación inicial de hiperparatiroidismo primario. *Endocrinol y Nutr.* 2009;56(3):140-142. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70845-9](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70845-9)
- [2] Aroca-Martínez G, Serna-Otero MD, Almanza-Hurtado A, Molina R, *et al.* Tumor pardo en paladar duro como primera manifestación de hiperparatiroidismo secundario. *Rev Electron Biomed.* 2018;2:29. <https://biomed.uninet.edu/2018/n2/aroca.pdf>
- [3] Quevedo-Vélez C, Castaño-Lopera V, Espinosa-De La Ossa C, Moncayo-Viveros JG, Builes-Montaño CE. Tumor pardo espinal como primera manifestación de un hiperparatiroidismo primario: revisión sistemática de la literatura y reporte de un caso. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2017;4(3):20-24. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.132>
- [4] Araya I, Yanine N, Cornejo M, Villanueva J. Tumor pardo maxilar refractario a tratamiento convencional. *Rev Espanola de Cirugía Oral y Maxilofac.* 2014;36(1):21-26. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2012.01.005>
- [5] Can Ö, Boynueğri B, Gökçe AM, Özdemir E, *et al.* Brown Tumors: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Nephrol Dial.* 2016;6(1):46-52. <https://doi.org/10.1159/000444703>
- [6] Alcaide Lucena M, Hernández García E, Reyes Lartartegui S, Gallart Aragón T, *et al.* Hiperparatiroidismo secundario. Actualización y revisión bibliográfica. *Cir Andal.* 2020;31(3):294-299. <https://doi.org/10.37351/2020313.11>
- [7] Xu B, Yu J, Lu Y, Han B. Primary hyperparathyroidism presenting as a brown tumor in the mandible: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):6. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0480-2>
- [8] Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19(1):19-34. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(18\)30337-2](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(18)30337-2)
- [9] Xie C, Tsakok M, Taylor N, Partington K. Imaging of brown tumours: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019;10(1):75. <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0757-z>

- [10] Alemán-Iñiguez J, Mora-Bravo F, Bravo-Aguilar C. Rara localización de tumor pardo en insuficiencia renal crónica. Reporte de un caso pediátrico y actualización.

Rev. port. endocrinol. diabetes metabol. 2016;11(2):220-227. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.04.001>

Caso clínico

Síndrome de paraganglioma mediastinal tipo 4 asociado a una variante en el complejo succinato deshidrogenasa tipo B (SDHB)

Raquel Amira Cano ^{1,2}, Sarai Elena Araque  ¹, Yohana Sofia Mantilla ¹, Henry Leonardo Gaona ¹,
Wael Yamil Ali ¹, Jesús Antonio Pérez-García ³, Juan Pablo Ovalle ⁴

¹Programa de especialización en Medicina Interna, Universidad Libre, Barranquilla, Colombia

²Departamento de Endocrinología, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

³Centro de Diagnóstico de Patología, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

⁴Departamento de Cirugía de Tórax, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

Cómo citar: Cano RA, Araque SE, Mantilla YS, Gaona HL, Ali WY, Pérez-García JA, Ovalle JP. Síndrome de paraganglioma mediastinal tipo 4 asociado a una variante en el complejo succinato deshidrogenasa tipo B (SDHB). Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e833. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.833>

Recibido: 31/Julio/2023

Aceptado: 07/Septiembre/2023

Publicado: 08/Marzo/2024

Resumen

Introducción: los tumores productores de catecolaminas son las neoplasias sólidas con mayor heredabilidad (40 %), raros, con una prevalencia menor al 0,05 % en la población general, clínicamente son heterogéneos, en su mayoría son asintomáticos y estudiados como incidentalomas o durante el seguimiento de otras patologías.

Objetivo: existen pocos casos reportados de tumores productores de catecolaminas sintomáticos en nuestro medio, principalmente se trata de paragangliomas hereditarios; por lo que el objetivo de este reporte de caso es describir el abordaje diagnóstico y terapéutico que se realizó en un centro de cuarto nivel de la ciudad de Barranquilla.

Presentación de caso: se describe el caso de una mujer en su tercera década de vida con hipertensión arterial secundaria relacionada con paraganglioma de mediastino posterior, bioquímicamente funcional. Se realizó una extirpación quirúrgica exitosa. El estudio de patología confirmó el origen en las células cromafines de ganglio simpático y el análisis genético identificó una variante heterocigota en el gen succinato deshidrogenasa subunidad B, variante c166_170del, de significado patogénico, por lo que se concluye paraganglioma familiar tipo 4.

Discusión y conclusión: en este artículo se discute la definición, la presentación clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de tumores secretores de catecolaminas y se presenta un caso clínico con paraganglioma familiar tipo 4, pruebas diagnósticas, imágenes y enfoque clínico.

Palabras clave: paraganglioma, feocromocitoma, tumor neuroendocrino, catecolaminas, hipertensión endocrina, succinato deshidrogenasa.

Destacados

- Los TNE productores de catecolaminas son 85 % feocromocitomas y 15 % paragangliomas. Es importante hacer una distinción pese a la presentación clínica y el abordaje terapéutico similar por la susceptibilidad genética y riesgo potencial de malignidad superior en paragangliomas.
- 0,2 %-0,6 % de pacientes con hipertensión arterial tienen un paraganglioma, por lo que deberá sospecharse en casos de hipertensión secundaria, especialmente en pacientes menores de cuarenta años.
- Se recomienda para confirmación bioquímica solicitar metanefrinas libres en plasma que tienen un mejor rendimiento diagnóstico que las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas.
- Teniendo en cuenta que el 40 % de este tipo de neoplasia presenta un carácter familiar, su detección debe fomentar consejería genética en otros miembros de la familia.

 **Correspondencia:** Sarai Araque Libreros, calle 70 # 48-35, Organización Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia. Correo-e: saraie-araquel@unilibre.edu.co

Mediastinal paraganglioma type 4 syndrome associated with a Variant in the Succinate dehydrogenase Type B complex (SDHB)

Abstract

Introduction: Catecholamine-producing tumors are the most heritable (40%) solid neoplasms, rare, with a prevalence of less than 0.05% in the general population. They are clinically heterogeneous, mostly asymptomatic and studied as incidentalomas or during the follow-up of other pathologies.

Objective: There are few reported cases of symptomatic catecholamine-producing tumors in our region, mainly hereditary paragangliomas. Therefore, the objective of this case report is to describe the diagnostic and therapeutic approach conducted at a tertiary center in the city of Barranquilla.

Case presentation: We describe the case of a woman in her third decade of life with secondary arterial hypertension related to a functional posterior mediastinal paraganglioma. Successful surgical resection was performed, and pathology examination confirmed origin from chromaffin cells of the sympathetic ganglion. Genetic analysis identified a heterozygous mutation in the Succinate Dehydrogenase Subunit B gene, variant c166_170del, with pathogenic significance, leading to the conclusion of familial paraganglioma type 4.

Discussion and conclusion: This article discusses the definition, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis of catecholamine-secreting tumors. It presents a clinical case of type 4 paraganglioma, diagnostic tests, imaging, and clinical approach.

Keywords: Paraganglioma, Pheochromocytoma, Neuroendocrine tumor, Catecholamines, Endocrine hypertension, Succinate dehydrogenase.

Highlights

- NET producing catecholamines are 85% pheochromocytomas and 15% paragangliomas. It is important to make a distinction, despite the similar clinical presentation and therapeutic approach, due to genetic susceptibility and a potentially higher risk of malignancy in paragangliomas.
- 0.2%–0.6% of patients with arterial hypertension have a paraganglioma, so it should be suspected in cases of secondary hypertension, especially in patients under 40 years old.
- Biochemical confirmation is recommended to request free plasma metanephrines, which have a better diagnostic performance than catecholamines and 24-hour urine fractionated metanephrines.
- Considering that 40% of this type of neoplasia has a familial character, its detection should promote genetic counseling in other family members.

Introducción

Las feocromocitomas y paragangliomas simpáticos son tumores neuroendocrinos (TNE) provenientes de las células cromafines de la médula adrenal y los ganglios de la cadena simpática, respectivamente, comparten la capacidad de sintetizar y liberar catecolaminas (1). Su incidencia anual estimada es de aproximadamente 0,6–0,8 casos por millón de habitantes, posiblemente sea mayor debido a la falta de diagnóstico hasta la autopsia (0,05–0,1 %) (2, 3).

El 40 % de TNE secretores de catecolaminas presenta mutaciones de la línea germinal y pueden manifestarse en pacientes con síndromes tumorales clásicos o con síndromes de paraganglioma hereditarios con potencial metastásico superior (1, 3, 4)

La presentación clínica se relaciona con hipersecreción de catecolaminas o efecto de masa.

La tríada clásica incluye cefalea, palpitaciones y sudoración profusa (5).

La importancia de este caso clínico radica en su poca frecuencia, subdiagnóstico, incremento de la morbilidad cardiovascular, mortalidad y su riesgo de heredabilidad y malignidad, particularmente en paragangliomas asociados a mutación de la succinato deshidrogenada subunidad B (SDHB) (6).

Presentación del caso

Mujer de 20 años quien nació y actualmente reside en Cartagena, Colombia. Tiene un antecedente personal de hipertensión arterial y está en tratamiento con Amlodipino de 5 mg y Valsartan de 10 mg al día, sin antecedentes tóxicos o familiares.

Presenta un cuadro clínico de cefalea holocraneana diaria e intermitente, de instauración

gradual, de tipo pulsátil e intensidad moderada, que está acompañada de taquicardia y diaforesis, lo cual inició seis meses antes de su admisión, sin exacerbantes o atenuantes. El monitoreo ambulatorio de presión arterial reveló hipertensión arterial sistólica y diastólica de día y de noche, por lo que inició el tratamiento actual. Se realizó

una pesquisa de hipertensión arterial secundaria, incluyendo una resonancia magnética de abdomen contrastada, bajo sospecha de TNE suprarrenal. Se evidenciaron signos de neoformación en mediastino posterior, con diámetros de 43 x 38 x 59 mm, en situación paravertebral izquierda (figura 1).

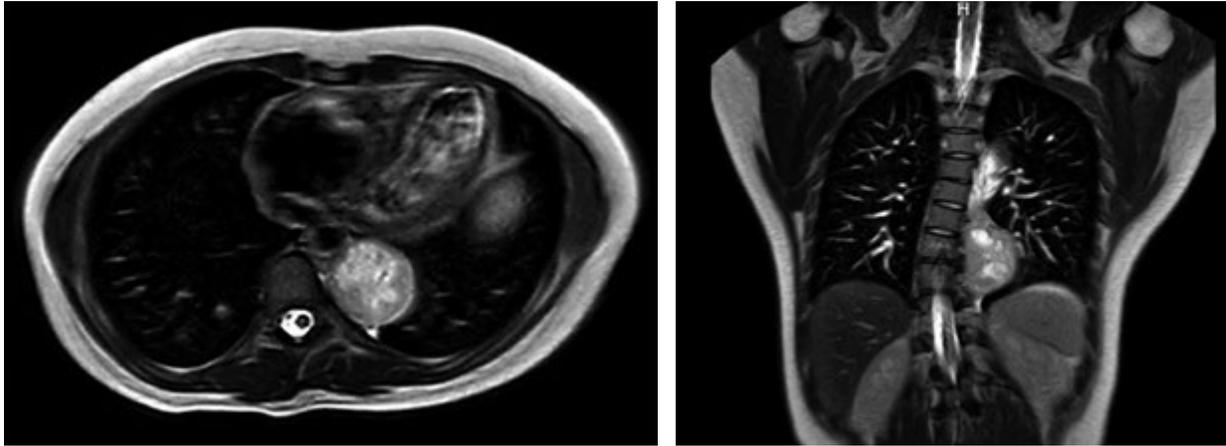


Figura 1. Resonancia magnética de abdomen

Nota: A. Imagen hiperintensa localizada en mediastino posterior. B. Imagen de aspecto fusiforme, heterogénea, hiperintensa en t1, con focos hiperintensos en t2 y periferia de menor intensidad de señal que realza predominantemente en la periferia, con diámetros de 43 x 38 x 59 mm.

Fuente: elaboración propia.

La paciente fue hospitalizada para confirmación bioquímica de tumor secretor de catecolaminas. Durante el examen físico estuvo clínicamente estable, con cifras tensionales de 138/64 mmHg, frecuencia cardíaca de 92 latidos por minuto y no hubo otros hallazgos relevantes. Los estudios bioquímicos confirmaron una producción excesiva de catecolaminas con un fenotipo noradrenérgico en sangre y orina (tabla 1), y el FGD-PET/TC reportó una lesión hipermetabólica en mediastino posterior (figura 2). Se indicó una secuenciación de exoma completo individual que identificó una variante heterocigota en el gen succinato deshidrogenasa subunidad B, variante c166_170del, de significado patogénico.

Como había un contexto clínico de hipertensión arterial de inicio súbito en una paciente joven y con manifestaciones coincidentes con crisis paroxísticas, normetanefrinas en plasma y

noradrenalina en orina de 24 horas por encima del límite de referencia, así como los hallazgos de lesión hipermetabólica paravertebral en estudio funcional y variante patogénica genética en SDHB, se realizó el diagnóstico de síndrome de paraganglioma 4. También, se hizo una extirpación quirúrgica como primera línea de tratamiento para la resolución definitiva y tener un mejor pronóstico, previo al control de cifras tensionales con alfa bloqueo y luego beta bloqueo para una meta de frecuencia cardíaca preoperatoria de 60–80 latidos por minuto. Se realizó una resección completa, sin complicaciones. La pieza quirúrgica midió 8 x 6 x 3 cms, con un peso de 52 g, de superficie externa lisa, pardo oscuro y al corte amarilla con áreas hemorrágicas. Las secciones histológicas mostraron neoplasia epitelial con fina cápsula conectiva y células eosinófilas de amplio citoplasma claro, con bordes mal definidos y

núcleos irregulares, organizadas en nidos rodeados por finos septos conectivos, vascularizados, que mostró invasión focal a la cápsula. La expresión inmunohistoquímica demostró fuerte reacción positiva y difusa para cromogranina y proteína

S100, con moderada positividad para Gata 3, y negatividad ante inhibina y vimentina. La tinción para retículo mostró acentuación del patrón anidado de la neoplasia con áreas de colapso de la reticulina (figura 3).



Figura 2. Estudio con PET/TC. Lesión hipermetabólica en mediastino posterior

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Resultados de pruebas bioquímicas de confirmación

Pruebas de confirmación		
Pruebas	Resultados	Valor de referencia
Metanefrinas sérica	60 pg/ml	< 65 pg/ml
Normetanefrina sérica	2124 pg/ml	< 196 pg/ml
Cromogranina A	114 ng/ml	0-100 ng/ml
Adrenalina en orina de 24 horas	8.14 mcg/24 horas	< 20 mcg/24 horas
Noradrenalina en orina de 24 horas	1480 mcg/24 horas	< 90 mcg/24 horas
Metanefrinas en orina de 24 horas	173 mcg/24 horas	0-350 mcg/24 horas

Fuente: elaboración propia

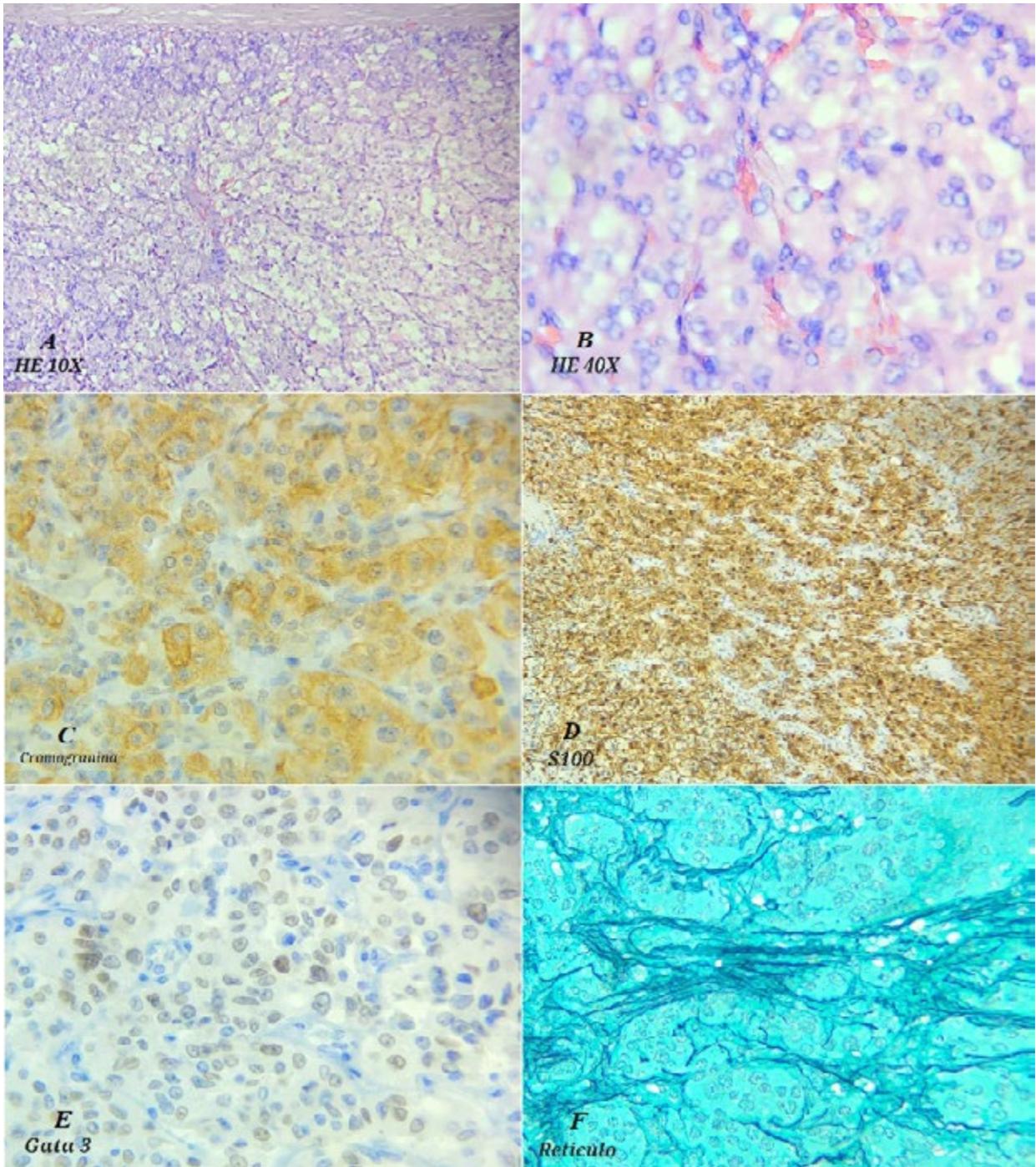


Figura 3. Paraganglioma mediastinal

Nota: En (A), neoplasia epitelial encapsulada de células eosinófilas claras, en nidos delimitados por finos septos conectivos (H&E 10X). En (B), nidos de células con citoplasma amplio de borde indefinido, con núcleos irregulares de cromatina marginal, con finas trabéculas vascularizadas congestivas (H&E 40X). El estudio de inmunohistoquímica demostró fuerte reacción positiva difusa para cromogranina (C) y para proteína S100 (D) con expresión moderada ante Gata3 (E). La tinción de retículo (F) resalta la demarcación anidada de la neoplasia con colapso de la reticulina en área central.

Fuente: elaboración propia.

En este caso no existió evidencia de genes de susceptibilidad en familiares. Hasta la fecha de redacción de este artículo, la paciente ha estado estable, sin síntomas y normotensa sin medicación; aguarda control bioquímico y de imagen.

Discusión

Los tumores cromafines son 80–85% feocromocitomas y el 15–20% son paragangliomas (3), en su mayoría benignos, y son diagnosticados como incidentalomas suprarrenales en un 5 % de los casos (7). El estudio más reciente realizado a escala nacional fue en Países Bajos, el cual demostró una incidencia del 0,46 y 0,11 por 100 000 personas al año para feocromocitomas y paragangliomas simpáticos, respectivamente (8).

La triada sintomática clásica producida por elevación plasmática de catecolaminas se caracteriza por diaforesis, palpitaciones y cefalea, asociada o no a hipertensión arterial continua o paroxística (9). En contraste, en una reciente serie prospectiva multicéntrica de 245 pacientes con tumores secretores de catecolaminas, se analizó la forma en que se diagnosticó la enfermedad y se encontró que el 37 % presentó signos y síntomas, el 36 % se estudió por incidentalomas en imágenes diagnósticas y el 27 % se identificó durante el seguimiento clínico de otras condiciones médicas, lo que permite entender que las dos últimas superan la prevalencia de neoplasias sintomáticas (10). Estos hallazgos son consistentes con Gabiño *et al.* (2011), quienes realizaron una revisión de 105 casos de paragangliomas recopilados en un período de diez años. En este se obtuvo que solo el 11,6 % presentó cefalea como síntoma predominante, el resto fueron asintomáticos o tuvieron manifestaciones por efecto de masa (11).

En el caso expuesto en el presente artículo, se presentó clínica florida, las cifras tensionales elevadas de forma sostenida en una menor de 20 años y las crisis paroxísticas condicionaron la sospecha diagnóstica, que se acentuó con el hallazgo imagenológico de masa paravertebral presente en solo un 0,1–0,6 % de los casos de hipertensión, con localización mediastínica en menos del 10 % (12, 13). Lo anterior, sugiere que

todo individuo joven con hipertensión secundaria debe descartar patología endocrina.

El abordaje diagnóstico implica secuencialmente: sospecha, confirmación y localización. Se debe sospechar de la enfermedad en pacientes con crisis hiperadrenérgicas episódicas, hipertensión resistente o de inicio en menor de 20 años, incidentaloma suprarrenal, antecedente familiar de feocromocitoma o síndromes familiares y en presencia de respuesta presora en anestesia o cirugía (14). En segundo lugar, hay que realizar la confirmación bioquímica, y se recomienda la medición de metanefrinas libres en plasma que tienen una sensibilidad del 99 % y especificidad del 89 % con mejor rendimiento diagnóstico, comparadas con metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas (sensibilidad 97%, especificidad 69 %) y catecolaminas urinarias (sensibilidad 86 %, especificidad 88 %) (3, 15). Si el resultado es positivo, se debe pasar a la localización anatómica, para lo que se aconseja hacer una tomografía contrastada de abdomen y pelvis, que tiene un rendimiento diagnóstico del 88–100 %. En caso de contraindicación para contraste o sospecha de enfermedad metastásica, se debe realizar una resonancia magnética nuclear y, si no es posible hallar la lesión, se debe recurrir a estudios funcionales (FDG- PET/TC, gammagrafía con ^{123}I MIBG o Ga-DOTATATE-PET/TC) con agentes que se acumulan en los tumores productores de catecolaminas útiles, en búsqueda activa de enfermedad metastásica (16, 17).

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con tumores secretores de catecolaminas, en aquellos que son localmente sintomáticos por la masa tumoral o que tienen enfermedad no metastásica o metástasis resecables, siempre que sea anatómicamente factible. En caso de enfermedad irreseccable o avanzada, las opciones terapéuticas son: medicamentos que controlen la acción de las catecolaminas, radioterapia, quimioterapia y, recientemente, terapia biológica con inhibidores de tirosinasa; no obstante, no son curativos (18).

La importancia clínica de este grupo de neoplasias neuroendocrinas radica en que son los tumores con mayor potencial hereditario. El 40 %

de estos TNE presenta una mutación en una de dos firmas de transcripción: genes que codifican por proteínas que actúan en la respuesta celular a la hipoxia, como la succinato deshidrogenasa, que se relaciona con síndromes de paraganglioma hereditario; o genes que se traducen a proteínas que participan en la señalización de cinasas, como es el caso de la mayoría de los implicados en los síndromes tumorales clásicos (neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A, 2B, neurofibromatosis o enfermedad de Von Hippel Lindau), en los que encontramos feocromocitomas o paragangliomas asociados a otros tumores (19). El potencial metastásico es aproximadamente 10 % para feocromocitomas y 20 % para paragangliomas, lo cual es variable según el tipo de genes mutados (20).

El síndrome de paraganglioma familiar está relacionado con mutaciones germinales en el gen de la succinato deshidrogenasa (SDH), presentes en 20% de los casos. Por ello, todo paciente diagnosticado debe realizarse pruebas genéticas. La SDH es un complejo enzimático, constituido por cuatro subunidades (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) que participan en la señalización hipóxica y en modificaciones epigenéticas. El caso de paraganglioma tipo 4 por mutación de la SDHB es el más común y se asocia con tumores extra adrenales con fenotipo bioquímico no adrenérgico (dopamina, noradrenalina) (21).

Es importante destacar que el 50 % de paragangliomas con enfermedad maligna tienen mutación SDHB y la supervivencia a cinco años es del 50 % (20). En enfermedad no metastásica, como el expuesto, con localización extra adrenal y producción de norepinefrina, se recomienda el estudio de mutaciones: SDHB, SDHD, SDHC y Von Hippel Lindau (VHL). La asesoría genética es fundamental y debe realizarse a familiares en primer grado para lograrla detección y tratamiento tempranos (4). En este caso, no existió evidencia de genes de susceptibilidad en familiares ni lesiones metastásicas en estudios funcionales.

Teniendo en cuenta que la resección quirúrgica no garantiza la curación, el seguimiento clínico, bioquímico e imagenológico activo es imperativo, ya que el riesgo de recurrencia es de 1/100 personas al año (22). La guía europea de endocrinología

recomienda mediciones de metanefrinas fraccionadas entre dos y seis semanas después de la recuperación de la cirugía. Los valores en el rango normal tras resección completa no requieren imagen anatómica; en los casos de metanefrinas posquirúrgicamente elevadas o de un tumor no funcional, se pueden realizar imágenes tres y seis meses después de la cirugía para documentar la integridad de la resección. Se recomienda, como consenso, el seguimiento posquirúrgico a lo largo de la vida (4). Se debe tener en cuenta el estadio de la enfermedad según el tamaño, número de ganglios y metástasis a distancia (TNM). Para el caso presentado, se trata de un estadio II (T2, N0, M0), lo que es importante considerando la repercusión que tiene la estadificación en la sobrevida de los pacientes, como lo demuestran Jiménez *et al.* (2023), pues la supervivencia es significativamente más corta en estadio IV comparado con los estadios I-III (23).

Existe poca evidencia en la literatura de paragangliomas familiares hereditarios sintomáticos. A nivel local se documentó un caso de paraganglioma familiar tipo 5 por Rueda *et al.* (2022), en el que describen un masculino en la cuarta década de vida con hallazgo incidental de masa suprarrenal izquierda tras estudios analíticos en el seguimiento de esteatosis hepática. El estudio genético confirmó la mutación de SHD subunidad A (24). Estos hallazgos coinciden con los resultados de Zea *et al.* (2023), quienes recientemente culminaron el estudio de paragangliomas y feocromocitomas más grande realizado en Latinoamérica, que estaba basado en el registro colombiano de pacientes con este diagnóstico atendidos en las principales ciudades del país. Aquí se identificó que el 22,6 % de pacientes tuvieron diagnóstico en el escenario de incidentaloma, lo que sugiere un cambio en la presentación clínica de esta enfermedad, posiblemente relacionado con mayor disponibilidad de pruebas diagnósticas. Este gran estudio se encuentra en proceso de publicación y permitirá, además, caracterizar epidemiología, manifestaciones clínicas, resultados de los estudios de laboratorio al momento del diagnóstico y en el seguimiento postquirúrgico, comorbilidades asociadas, estatus genético y enfermedad metastásica.

A la fecha se ha publicado un único estudio nacional acerca del espectro de causas genéticas de TNE productores de catecolaminas, realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia y fue publicado en enero de 2023. En este se presenta una serie de casos de 19 pacientes colombianos con diagnóstico de paraganglioma o feocromocitoma, y se encontró que el 52,63 % (9/19) estaban asociados a mutaciones de la línea germinal, de los cuales 9/10 tenía una variante del gen de la SDHB y fueron diagnosticados con síndrome de paraganglioma hereditario. Cabe resaltar que 8/9 pacientes con variante patológica en la SDHB expresaban una delección del exón 1, lo que explica el 42 % del total de mutaciones en esta serie de casos (25).

Conclusión

Los tumores productores de catecolaminas son muy infrecuentes; sin embargo, es importante sospechar de ellos en todo paciente con hipertensión arterial de inicio temprano, aún más si se asocia a incidentaloma paravertebral o suprarrenal. No se debe perder de vista el potencial hereditario y metastásico de este tipo de neoplasias, por lo tanto, al confirmar su actividad bioquímica y localización es imperativo researlos y realizar estudios genéticos en el paciente y en sus familiares para tener un abordaje multidisciplinario que deberá continuar en el tiempo. Se requiere más investigación y colaboración para mejorar la comprensión de esta rara entidad tumoral.

Contribución de los autores

Raquel Amira Cano Peñaloza: conceptualización, investigación, supervisión, validación; Sarai Elena Araque Libreros: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Yohana Sofia Mantilla Morales: investigación, escritura (borrador original); Henry Leonardo Gaona Pineda: investigación, metodología, escritura (borrador original); Waeel Ali Yamil Salloum: conceptualización, investigación; Jesús Antonio Pérez García: conceptualización, recursos, supervisión; Juan Pablo Ovalle Granados: investigación, recursos.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron recursos para la escritura o publicación de este caso clínico.

Conflictos de interés

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

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Clínica General del Norte, la seccional Barranquilla de la Universidad Libre, en Colombia, y a la paciente que aceptó hacer parte de este proyecto.

Implicaciones éticas

Se cuenta con los debidos consentimientos informados para el uso de la información presentada en este caso clínico. A parte de esto, los autores no tienen más implicaciones éticas por declarar en su escritura o publicación.

Referencias

- [1] Neumann HPH, Young WFJ, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med.* 2019;381(6):552–565. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
- [2] Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: genetics, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016;30(1):135–150. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.006>
- [3] Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet.* 2005;366(9486):665–675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67139-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67139-5)
- [4] Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–1942. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>

- [5] Meijs AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones*. 2021;20(2):395–403. <https://doi.org/10.1007/s42000-021-00274-6>
- [6] Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011;29:2049–2060. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a4ce9>
- [7] Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szrednicka J, Otto M, *et al.* 1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1073:38–46. <https://doi.org/10.1196/annals.1353.004>
- [8] Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers ANA, *et al.* Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>
- [9] Young WF Jr, Maddox DE. Spells: in search of a cause. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(8):757–765. <https://doi.org/10.4065/70.8.757>
- [10] Geroula A, Deutschbein T, Langton K, Masjkur JR, Pamporaki C, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: clinical feature-based disease probability in relation to catecholamine biochemistry and reason for disease suspicion. *Eur J Endocrinol*. 2019;181:409–420. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0159>
- [11] Gabiño López B, Lazos Ochoa Minerva Chávez Mercado L, Arrecillas Zamora M. Paragangliomas. Estudio clínico patológico de 105 casos del Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2011;74(2):61–67. <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=80588>
- [12] Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004;27(3):193–202. <https://doi.org/10.1291/hypres.27.193>
- [13] van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, Smit JW, Corssmit EP. Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and metaanalysis. *J Med Genet*. 2012;49(12):768–776. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-101192>
- [14] Talvacchio S, Nazari MA, Pacak K. Supportive management of patients with pheochromocytoma/paraganglioma undergoing noninvasive treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(3):294–301. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000724>
- [15] Perry CG, Sawka AM, Singh R, Thabane L, Bajnarek J, Young WF Jr. The diagnostic efficacy of urinary fractionated metanephrines measured by tandem mass spectrometry in detection of pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(5):703–708. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02805.x>
- [16] Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, *et al.* Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222(3):629–633. <https://doi.org/10.1148/radiol.2223010766>
- [17] Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, *et al.* Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4757–4767. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>
- [18] Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, *et al.* Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Rev*. 2022;43(2):199–239. <https://doi.org/10.1210/endo/bnab019>

- [19] Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(2):101–111. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.188>
- [20] Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, Ejaz S, *et al.* Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):717–725. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1946>
- [21] Ben Aim L, Pigny P, Castro-Vega LJ, Buffet A, *et al.* Targeted next-generation sequencing detects rare genetic events in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Med Genet.* 2019;56(8) 513–520. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105714>
- [22] Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, *et al.* European society of endocrinology clinical practice guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(5):G1–G10. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0033>
- [23] Jimenez C, Ma J, Roman Gonzalez A, Varghese J, *et al.* TNM staging and overall survival in patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(5):1132–1142. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac677>
- [24] Rueda-Galvis MV, Román-González A, Agredo-Delgado V. Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma tipo 5 asociado a mutación en el complejo de la succinato deshidrogenasa de tipo A (SDHA), a propósito de un caso. *Iatreia.* 2023;36(1):128–136. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.187>
- [25] Manotas MC, Rivera AL, Gómez AM, Abisambra P, *et al.* SDHB exon 1 deletion: a recurrent germline mutation in Colombian patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Front Genet.* 2023;13:999329. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.999329>

Caso clínico

Cerebro perdedor de sal: reporte de un caso y revisión de la literatura

Lucas Josué Cortés Guzmán  ¹, José Santiago Cortés Guzmán ^{2,3}, Alejandro Pinzón Tovar ^{3,4},

¹Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia

²Posgrado de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia

³Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva (Huila), Colombia

⁴Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva (Huila), Colombia

Cómo citar: Cortés Guzmán LJ, Cortés Guzmán JS, Pinzón Tovar A. Cerebro perdedor de sal: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e794. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.794>

Recibido: 15/Enero/2023

Aceptado: 30/Mayo/2023

Publicado: 02/Enero/2024

Resumen

Introducción: el síndrome de cerebro perdedor de sal se caracteriza por una pérdida de sodio a nivel renal, lo que ocasiona hipovolemia e hiponatremia y su manejo se basa en la reposición hídrica y de sodio.

Objetivo: presentar un caso de un paciente con síndrome de cerebro perdedor de sal posterior a un trauma craneoencefálico.

Presentación del caso: hombre de 45 años que sufrió un mes antes un trauma craneoencefálico y trauma abdominal con lesión de la vía urinaria, portador de sonda de cistostomía, quien consultó por presencia de signos inflamatorios en sitio de inserción de la sonda y fiebre. Durante su hospitalización se notó déficit neurológico e hiponatremia y tras los estudios realizados se consideró que cursaba con un síndrome de cerebro perdedor de sal. El tratamiento se hizo con reposición hídrica y suplementación de cloruro de sodio en la dieta. El paciente egresó con mejoría clínica y cuatro semanas después ya tenía resolución de los síntomas neurológicos y alcanzó niveles normales de sodio sérico.

Discusión y conclusión: se ha documentado un caso de cerebro perdedor de sal posterior a traumatismo craneoencefálico que a diferencia del síndrome de secreción inadecuada de ADH, este último generalmente es transitorio. Para el diagnóstico, la presencia de mucosas levemente secas, la sed, la densidad urinaria aumentada, el alto sodio en orina y la fracción excretada de ácido úrico alta fueron de utilidad para la diferenciación. La persistencia de una fracción excretada de ácido úrico después de la corrección de hiponatremia puede orientar hacia el síndrome de cerebro perdedor de sal.

Palabras clave: informes de casos, hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de ADH, alteración del balance electrolito-agua, traumatismos craneocerebrales, manifestaciones neurológicas.

Destacados

- El síndrome de cerebro perdedor de sal (SCPS) es una condición caracterizada por la pérdida de sodio a nivel renal, resultando en hipovolemia e hiponatremia. Se ha documentado que puede ocurrir después de un traumatismo craneoencefálico (TCE) y otras lesiones del sistema nervioso central.
- El diagnóstico diferencial entre el SCPS y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) puede ser difícil debido a la similitud de las manifestaciones clínicas.
- Es importante realizar un diagnóstico adecuado del SCPS, ya que el manejo terapéutico difiere del SIADH. La persistencia de una fracción excretada de ácido úrico después de la corrección de la hiponatremia puede indicar la presencia de SCPS.

 **Correspondencia:** Lucas J. Cortés, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana, Neiva (Huila), Colombia. Correo-e: lucascortes97@gmail.com

Cerebral salt wasting syndrome: Case report and review of the literature

Abstract

Background: Cerebral salt wasting syndrome is characterized by a loss of sodium at the renal level causing hypovolemia and hyponatremia, basing its management on water and sodium replacement.

Purpose: To present a case of a patient with cerebral salt wasting syndrome after a craniocerebral trauma.

Case presentation: A 45-year-old man who had suffered one month before a craniocerebral trauma and abdominal trauma with urinary tract injury, carrying a cystostomy catheter, consulted for the presence of inflammatory signs at the catheter insertion site and fever. During his hospitalization, neurological deficit and hyponatremia were noted. After the studies performed, it was considered that she had a cerebral salt wasting syndrome. Treatment was with water replacement and sodium chloride supplementation in the diet. The patient was discharged with clinical improvement. Four weeks later he had resolution of neurological symptoms and reached normal serum sodium levels.

Discussion and conclusion: We have documented a case of cerebral salt wasting syndrome following craniocerebral trauma: unlike the syndrome of inadequate ADH secretion, the latter is usually transient. For diagnosis, the presence of slightly dry mucous membranes, thirst, increased urine density, high urine sodium and high uric acid excreted fraction were helpful for differentiation. Persistence of an excreted uric acid fraction after correction of hyponatremia may point to cerebral salt wasting syndrome.

Keywords: Case Reports, Hyponatremia, Syndrome of Inappropriate ADH (SIADH) Secretion, Water-Electrolyte Imbalance, Craniocerebral Trauma, Neurological Manifestations.

Highlights

- Cerebral salt wasting syndrome (CSW) is a condition characterized by sodium loss at the renal level, resulting in hypovolemia and hyponatremia. It has been documented to occur after craniocerebral traumatism (TBI) and other central nervous system injuries.
- Differential diagnosis between CSW and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) can be difficult due to the similarity of clinical manifestations.
- Treatment of CSW is based on water replacement and dietary sodium chloride supplementation. In some cases, fludrocortisone has been used.
- It is important to make a proper diagnosis of CSW, as the therapeutic management differs from SIADH. Persistence of an excreted uric acid fraction after correction of hyponatremia may indicate the presence of CSW.

Introducción

La hiponatremia se define como un sodio sérico < 135 mEq/l (1) y se clasifica como crónica cuando se desconoce el tiempo de evolución o este es > 48 h. Dentro de las complicaciones de la hiponatremia se incluyen: edema cerebral, isquemia cerebral, convulsiones y desmielinización osmótica, los cuales llevan a incapacidad e incluso la muerte (2). Las alteraciones del balance hídrico, incluyendo la hiponatremia, son habituales después de una lesión cerebral aguda como un trauma craneoencefálico (TCE). Dentro de los diagnósticos diferenciales de la hiponatremia en este escenario, se incluyen: las asociadas con fármacos, el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y el síndrome de cerebro perdedor de sal (SCPS) (1). El SCPS

puede ocurrir también con otro tipo de lesiones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo meningitis infecciosa o neoplásica, encefalitis, poliomielitis, tumores de SNC, cirugía del SNC, hemorragia subaracnoidea, entre otras (3).

El SCPS se caracteriza por una pérdida de sodio a nivel renal, lo que resulta en hipovolemia e hiponatremia. La fisiopatología no se conoce aún completamente, pero se ha postulado que la liberación de péptidos natriuréticos atriales o cerebrales, como respuesta a un estímulo simpático o a una lesión cerebral, inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona, llevando a una reducción en la eficacia de la aldosterona, generando una reducción en la reabsorción de sodio en los riñones (4).

El tratamiento de esta condición se basa en la reposición hídrica y de sodio, mientras que el tratamiento del SIADH se basa en la

restricción hídrica y en ocasiones hay indicación de usar antagonistas del receptor de vasopresina o vaptanes (no disponibles en Colombia), contraindicados en el SCPS (2). Diferenciar clínicamente entre el SIADH y el SCPS es difícil, dado que las manifestaciones clínicas de estas entidades patológicas pueden ser muy similar, incluso, no hay aún criterios consistentes o métodos diagnósticos certeros que permitan diferenciar entre ellas, además que pueden presentarse de forma simultánea (1, 5). Así que por las implicaciones terapéuticas es importante realizar el diagnóstico adecuadamente.

Presentamos el caso de un paciente de 45 años que había sufrido un TCE severo y que presentó alteraciones neurológicas por hiponatremia diagnosticado con SCPS.

Presentación del caso

Al servicio de urgencias del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo—en la ciudad de Neiva (Huila), Colombia—ingresó un hombre de 45 años, quien un mes antes había sufrido un accidente de tránsito con TCE y trauma de la vía urinaria, por lo que se había insertado sonda de cistostomía y era portador de sonda vesical. El informe radiológico describió la presencia de una zona malácica frontal izquierda, fractura temporal izquierda y cambios posquirúrgicos de craniectomía, sin otros hallazgos adicionales (figuras 1 y 2). El paciente consultó al servicio de urgencias por dolor en el sitio de inserción de la sonda de cistostomía, orina fétida, hematuria por la sonda vesical y fiebre. Fue diagnosticado con infección de vías urinarias complicada, para lo que se inició tratamiento empírico con ertapenem que se mantuvo por siete días tras aislamiento en urocultivo de *E. coli* con patrón de resistencia compatible con producción de betalactamasa de espectro extendido.

Durante el seguimiento hospitalario, al día 12 de hospitalización fue notado un déficit neurológico consistente en bradipsiquia, respuestas incoherentes al interrogatorio, confusión de colores, anomia, vértigo con los cambios de posición y paresia de miembros

inferiores que dificultaban la marcha, tras lo cual fue valorado por el servicio de Medicina Interna. Al interrogar a los familiares del paciente, estos informaron que este déficit neurológico estaba presente desde el TCE y no había habido deterioro del estado neurológico del paciente durante la hospitalización.

Cuando fue valorado por el hallazgo del déficit neurológico se registró: tensión arterial de 109/76 mmHg, frecuencia cardiaca de 72 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 17 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno por oximetría de pulso de 99% y temperatura de 36,4 °C. Además, el paciente tenía las mucosas levemente secas y al interrogarlo refería sed.

Dentro de los paraclínicos iniciales en suero se reportaron: sodio: 118,8 mEq/l, potasio: 3,63 mEq/l, nitrógeno ureico: 5,3 mg/dl, creatinina: 0,37 mg/dl, ácido úrico 1,5 mg/dl, glucosa: 90,4 mg/dl, osmolaridad plasmática: 236 mOsm/l, en orina se reportaron: ácido úrico: 47,2 mg/dl, creatinina: 118,26 mg/dl y sodio: 191 mEq/l. Además, se calculó una fracción excretada de ácido úrico (FEAu) de 13%.

Los laboratorios del perfil hormonal incluyeron niveles de: hormona folículo estimulante: 7,18 mIU/ml, hormona luteinizante: 3,29 mIU/ml, testosterona total: 4,52 ng/dl, prolactina: 20,19 mIU/ml, hormona estimulante de la tiroides: 1,26 mIU/ml, tiroxina libre: 1,64 ng/dl, somatomedina C (IGF-1): 123 ng/ml y cortisol de la mañana: 10,8 µg/dl.

Al tener en cuenta los antecedentes y el tiempo de evolución, los síntomas neurológicos y de deshidratación, los signos de deshidratación leve y los reportes de paraclínicos, se consideró que el paciente cursaba con un SCPS.

La tomografía de cráneo simple mostró una fractura lineal del hueso temporal izquierdo y cambios posquirúrgicos de craniectomía, sin otros hallazgos anormales.

Se inició infusión de solución salina normal al 3% (SSN 3%) por el personal médico de la unidad, donde los síntomas neurológicos mejoraron parcialmente, se suspendió la restricción hídrica y se continuó el tratamiento con suplementación de NaCl en la dieta de 2 g con desayuno y cena inicialmente, que

luego fueron adicionados al almuerzo también. Pasados 14 días desde el diagnóstico de la hiponatremia, el paciente había resuelto la sed, los signos de deshidratación leve y los síntomas neurológicos, habiendo podido iniciar la deambulación, por lo que se consideró continuar

el manejo ambulatorio. A su egreso, el nivel de sodio en plasma fue de 126 mEq/l.

Cuatro semanas después del egreso, los síntomas neurológicos del paciente ya están resueltos, con los niveles de sodio sérico en 135 mEq/l y una FEAu de 8%.

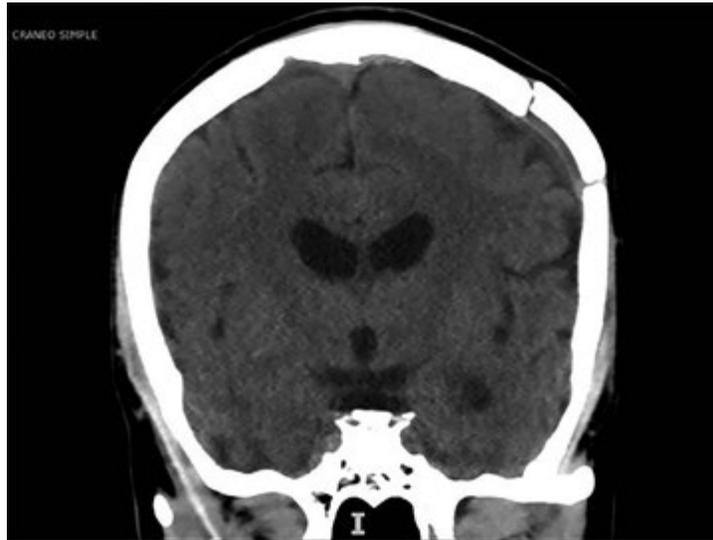


Figura 1. TAC corte coronal
Fuente: historia del paciente.

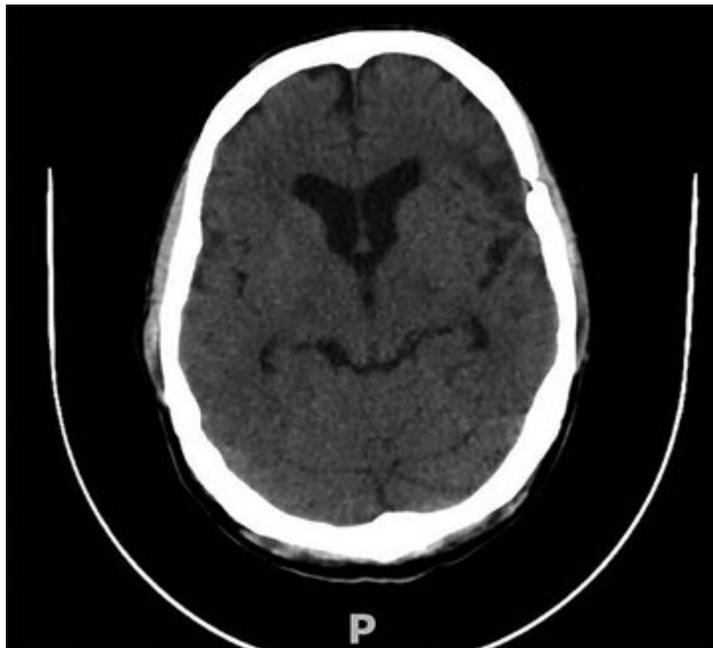


Figura 2. TAC corte axial
Fuente: historia del paciente.

Discusión

En el paciente se documentó el SCPS aproximadamente seis semanas después del TCE, sin embargo, los síntomas neurológicos habían estado presentes desde que ocurrió el trauma. Se han reportado casos que se han documentado hasta las ocho semanas después del TCE (2). Los casos de SIADH posterior a TCE generalmente son transitorios y se presentan antes de transcurrido un mes desde el trauma (6), aunque se han reportado casos de duración del SCPS hasta seis meses luego de un TCE (5).

Las manifestaciones clínicas entre el SIADH y el SCPS pueden ser muy similares (1, 7). En el caso de nuestro paciente, la presencia de mucosas levemente secas y la referencia de sed ayudaron a hacer la diferenciación. Los hallazgos de laboratorio que fueron compatibles con SCPS incluyeron la densidad urinaria aumentada, el sodio en orina alto y la fracción excretada de ácido úrico alta, donde además, la fracción de fosfato excretada en orina también se ha propuesto como un indicador de SCPS, pero no se midió en el caso de nuestro paciente (8).

En este caso se descartó el origen farmacológico, pues no estaba recibiendo diuréticos, agentes osmóticos, medios de contraste endovenosos, topiramato, aminoglucósidos, cafeína ni teofilina, descritos como posibles agentes causales (2). El perfil hormonal hipofisiario de nuestro paciente se encontraba normal y no había alteraciones sugestivas de insuficiencia suprarrenal.

Al tener en cuenta las manifestaciones clínicas, los hallazgos de laboratorio, la normalidad en el perfil hormonal y la ausencia de medicamentos que se relacionan con hiponatremia, se hizo el diagnóstico de SCPS.

El tratamiento del SCPS incluye reposición hídrica, suplementación de NaCl en la dieta y en algunos casos se ha reportado el uso de fludrocortisona (4, 6, 9). Nuestro paciente recibió reposición hídrica y suplementación con NaCl, con lo que los síntomas neurológicos resolvieron.

Conclusiones

El SIADH y el SCPS son causas frecuentes de hiponatremia en los pacientes con patología neurológica. Diferenciar entre las dos entidades cuando no hay manifestaciones claras de hipovolemia puede ser difícil. La persistencia de una FEAu después de la corrección de hiponatremia puede orientar a que el caso se trate de un SCPS, donde la suplementación de NaCl en la dieta en pacientes con SCPS puede mejorar los síntomas neurológicos de manera rápida.

Contribución de los autores

Lucas Josué Cortés Guzmán: conceptualización, investigación, recursos, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); José Santiago Cortés Guzmán: conceptualización, investigación, recursos, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Alejandro Pinzón Tovar: conceptualización, validación, administración del proyecto, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no obtuvieron financiación para la escritura y publicación de este artículo.

Conflictos de interés

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

Implicaciones éticas

Los autores declaran que se cuenta con el consentimiento informado del paciente para poder usar y publicar la información del actual caso, con fines científicos y educativos.

Referencias

- [1] Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, *et al.* Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci.* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01170>
- [2] Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, *et al.* Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: A review of the literature. *Scand J Trauma, Resusc Emerg Med.* 2015;23:98. <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0180-5>
- [3] Palmer BF, Clegg DJ. Cerebral salt wasting is a real cause of hyponatremia: Commentary. *Kidney360.* 2022;4(4):e445–7. <https://doi.org/10.34067/KID.0001452022>
- [4] Taylor P, Dehbozorgi S, Tabasum A, Scholz A, Bhatt H, Stewart P, *et al.* Cerebral salt wasting following traumatic brain injury. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 abr.;2017(1). <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0142>
- [5] Shen B, Li L, Li T. Concurrence of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting syndromes after traumatic brain injury. *Front Neurosci.* 2017 sept.;11. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00499>
- [6] Dick M, Catford SR, Kumareswaran K, Hamblin PS, Topliss DJ. Persistent syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following traumatic brain injury. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2015 oct.;2015. <https://doi.org/10.1530/EDM-15-0070>
- [7] Maesaka J, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from Cerebral/Renal Salt Wasting: Failure of the Volume Approach and Need for a New Approach to Hyponatremia. *J Clin Med.* 2014 dic.;3(4):1373–85. <https://doi.org/10.3390/jcm3041373>
- [8] Rudolph A, Gantioque R. Differentiating between SIADH and CSW Using Fractional Excretion of Uric Acid and Phosphate: A Narrative Review. *Neurosci Med.* 2018;9(2):53–62. <https://doi.org/10.4236/nm.2018.92007>
- [9] González-Clavijo AM, Bermúdez-Silva LN, Galezo-Cuevas S, Correa Martínez V, López-Rodríguez LV, Parra-Castañeda AL, *et al.* Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2022 febr.;8(4). <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.598>

MITOS Y VERDADES DEL POLLO

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



¡Aquí despejamos tus dudas!



MITO 1:

El pollo tiene hormonas ¡FALSO!



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



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

MITO 2:

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

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



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



MITO 3:

Tiene un contenido alto de grasas ¡FALSO!

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



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



MITO 4:

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

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



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

¡Y RECUERDA!

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



¡NO COMAS CUENTOS, MEJOR COME POLLO!

CONOCE MÁS EN: ACOMERPOLLO.COM

Página del residente

Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica: caso clínico y breve revisión de la literatura

Paula A. Chacón Jaramillo ^{1,2}, Daniel Osorio ³, Sofía Arias-Correal ^{1,2}, Mauricio Álvarez ⁴,
Manuel Cabrera ⁵, María C. Luna España ^{1,2}, Oswaldo Rincón ⁴, Isaac Guzmán ⁴

¹Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

²Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

³Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

⁵Servicio de Patología, Hospital Militar Central (HOMIL), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Chacón Jaramillo PA, Osorio D, Arias-Correal S, Álvarez M, Cabrera M, Luna España MC, Rincón O, *et al.* Tumor de células de Leydig del ovario como causa de hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica: caso clínico y breve revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e850. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.850>

Recibido: 16/Septiembre/2023

Aceptado: 01/Febrero/2024

Publicado: 27/Febrero/2024

Resumen

Introducción: los tumores de ovario productores de andrógenos corresponden al 0,1-0,8% de las causas de hiperandrogenismo clínico en mujeres. Los tumores de células de Leydig representan entre el 5% y el 8% de los tumores de ovario, que generalmente son benignos y unilaterales; entre el 7% y el 18% presentan como síntoma principal hirsutismo y son causa de hiperandrogenismo y virilización en mujeres posmenopáusicas.

Objetivo: presentar un caso de virilización femenina secundario a tumor de células de Leydig del ovario; guiar al lector a través de la discusión de las deferentes etiologías de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas y resumir en un algoritmo el abordaje diagnóstico de pacientes con hiperandrogenismo.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer posmenopáusica con cuadro de hirsutismo y alopecia androgénica de un año de evolución, niveles de testosterona marcadamente elevados y resonancia nuclear magnética (RNM) pélvica que reporta una masa en la región anexial derecha. Es llevada a salpingooforectomía bilateral con reporte de tumor maligno de células de Leydig, estadio IA. Posterior a la resección se resuelve el hiperandrogenismo bioquímico y mejoran el hirsutismo y la alopecia.

Discusión: se discute la manera de abordar a las pacientes posmenopáusicas con evidencia de hiperandrogenismo según el algoritmo creado.

Destacados

- Se propone un algoritmo de diagnóstico de mujeres con hiperandrogenismo que puede ayudar a los especialistas de Endocrinología, así como a los especialistas de dermatología.
- Los tumores ováricos productores de andrógenos, a pesar de ser poco frecuentes, deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo. El grupo etario, el tiempo de evolución, el tipo del andrógeno predominante y el nivel de elevación de andrógenos son elementos que direccionan el estudio hacia una probable etiología benigna o tumoral, lo cual discutimos en la revisión de la literatura que se realizó en el artículo.

 **Correspondencia:** Paula A. Chacón Jaramillo, transversal 3c #49-02, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
Correo-e: pchacónjaramillo@gmail.com

Conclusión: es importante realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales, al tener en cuenta que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Palabras claves: hiperandrogenismo, posmenopausia, tumor de células de Leydig, ovario, virilismo, hirsutismo, alopecia.

- Se recalca la importancia de realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales en el hiperandrogenismo y hacer hincapié en que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Leydig cell ovarian tumor as a cause of hyperandrogenism in a postmenopausal woman: Case report and brief literature review

Abstract

Background: Androgen-producing ovarian tumors correspond to 0.1 – 0.8% of the causes of clinical hyperandrogenism in women. Leydig cell tumors represent 5 – 8% of ovarian tumors, they are usually benign and unilateral, 7 – 18% of the patients present hirsutism as the main symptom and are a cause of hyperandrogenism and virilization in postmenopausal women.

Purpose: To present a case of female virilization secondary to ovarian Leydig cell tumor, to guide the reader through a discussion of the different etiologies of hyperandrogenism in postmenopausal women, and to summarize in an algorithm the diagnostic approach in patients with hyperandrogenism.

Case presentation: We present the case of a postmenopausal woman with with a one-year history of hirsutism and androgenic alopecia, associated to significantly elevated levels of testosterone and a pelvic magnetic resonance imaging (MRI) reporting a mass in the right adnexal region. A bilateral salpingo-oophorectomy was performed, and the pathology exam reported a malignant Leydig cell tumor stage IA. After surgical resection, the biochemical hyperandrogenism resolved and the hirsutism and alopecia improved.

Discussion: We discuss the approach of a post-menopausal woman with hyperandrogenism following the diagnostic algorithm we created.

Conclusion: In rapidly developing hyperandrogenism it is important to investigate the different possibilities of diagnosis, keeping in mind that signs of rapidly developing hyperandrogenism should alert of an androgen-producing neoplasm.

Keywords: Hyperandrogenism, Postmenopause, Leydig Cell Tumor, Ovary, Virilism, Hirsutism, alopecia.

Highlights

- We propose a diagnostic algorithm for women with hyperandrogenism that can be helpful for endocrinology specialists as well as dermatology specialists.
- We would like to emphasize that androgen-producing ovarian tumors, despite being rare, should be considered in the differential diagnosis of hyperandrogenism. The age group, the time of evolution, the type of predominant androgen and the increase level of androgens are elements that guide the study towards a probable benign or tumoral etiology, which we discuss in a brief review of the literature that was carried out in the article.
- We emphasize the importance of a careful investigation of the possible differential diagnoses in hyperandrogenism and highlight that signs of rapid onset hyperandrogenism should alert about the possibility of an androgen-producing neoplasm.

Introducción

Se presenta el caso de una mujer posmenopáusica con cuadro de hirsutismo y alopecia androgénica de un año de evolución, con niveles de testosterona marcadamente elevados y ocasionados por una neoplasia ovárica maligna de células de Leydig. Se sabe que los tumores de ovario productores de andrógenos corresponden

al 0,1–0,8% de las causas de hiperandrogenismo clínico en mujeres y que los tumores de células de Leydig representan entre el 5% y el 8% de los tumores de ovario, los cuales son generalmente benignos y unilaterales, de estos entre el 7% y el 18% presentan como síntoma principal hirsutismo y son causa de hiperandrogenismo y virilización en mujeres posmenopáusicas (1, 2).

La presencia de signos de hiperandrogenismo y virilización en la mujer posmenopáusica deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia con producción de andrógenos y se deben considerar diversos diagnósticos diferenciales a evaluar, siguiendo un algoritmo diagnóstico basado en la historia clínica, el grupo etario, el nivel de andrógenos y los hallazgos paraclínicos e imagenológicos (2).

Además, dado que existen varios diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas, es importante tener una guía para abordar a estas pacientes, por lo que en este

artículo se hace una discusión al respecto y se propone un algoritmo para el abordaje diagnóstico de pacientes con hiperandrogenismo.

Presentación del caso

Paciente femenina de 67 años, ama de casa, remitida a la consulta de Endocrinología por cuadro clínico de aproximadamente 12 meses de evolución consistente en hirsutismo con aparición de vello en mentón, espalda y abdomen (Ferriman-Gallwey 18 puntos), asociado a alopecia (figura 1) y sensación subjetiva de aumento de la temperatura corporal.



A.

B.

Figuras 1. **1A.** se observa miniaturización del pelo en la región frontal y retroceso de línea de implantación capilar. **1B.** En la región cervical se observan varios pelos negros solitarios, algunas pápulas eritematosas escoriadas y comedones cerrados.

Fuente: elaboración propia.

Como antecedentes patológicos, la paciente presenta hipertensión arterial desde los 50 años en manejo con losartán de 100 mg al día y taquiarritmia cardiaca en manejo con metoprolol de 50 mg al día. Tiene antecedente quirúrgico de histerectomía sin ooforectomía a los 37 años y resección de meningioma en ángulo pontocerebeloso a los 63 años. Adicionalmente,

tiene antecedente familiar de un tumor testicular en el hermano, del cual no se tienen datos adicionales. No hubo antecedentes adicionales de importancia.

Se encontraron niveles de testosterona total y libre marcadamente elevados y androstenediona elevada con DHEA-S normal (tabla 1).

Tabla 1. Valores de hormonas en el tiempo

	01/21	11/21	01/22	Cirugía en julio del 2022	10/22	
Testosterona total ng/ml (0,66–0,82 ng/ml)			2,21			0,41
Testosterona libre pg/ml (0,5–3,9 pg/ml)	9,8	5,1				1,2
Androstenediona ng/ml (0–3 ng/ml)			13,4			1,3
DHEA-S ng/ml (1,3–10,2 ng/ml)			2,8			
FSH mUI/ml (25,8–134,8 mUI/ml)		55				
LH mUI/ml (7,7–58,5 mUI/ml)		33				
TSH uUI/ml (0,27–4,2 uUI/ml)		1,9				

Notas aclaratorias: en fecha: mes y año. Se registran los valores en el tiempo y la fecha de la cirugía. DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato, FSH: hormona foliculoestimulante, LH: hormona luteinizante y TSH: hormona estimulante del tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Ante la sospecha de una neoplasia ovárica productora de andrógenos se realizó una ecografía pélvica transvaginal donde no se evidencia lesión, y una resonancia magnética de abdomen y pelvis donde se evidencia una masa en la región anexial derecha, sospechosa de neoplasia de 25 × 25 mm O-RADS 4.

Se realizan estudios de extensión, donde en la resonancia de cerebro se observan cambios asociados a la resección de meningioma, TAC de tórax con nódulos pulmonares inespecíficos y marcadores tumorales negativos (antígeno carcinoembrionario, CA 125 y CA 19–9). La paciente es llevada a salpingooforectomía bilateral, con hallazgos intraoperatorios de un ovario derecho hipervascularizado y aumentado de tamaño en 4 cm. La patología reportó un tumor maligno de ovario derecho tipo células de Leydig puro estadio IA (figura 2), donde el anexo izquierdo con parénquima ovárico fue reportado sin hallazgos de malignidad.

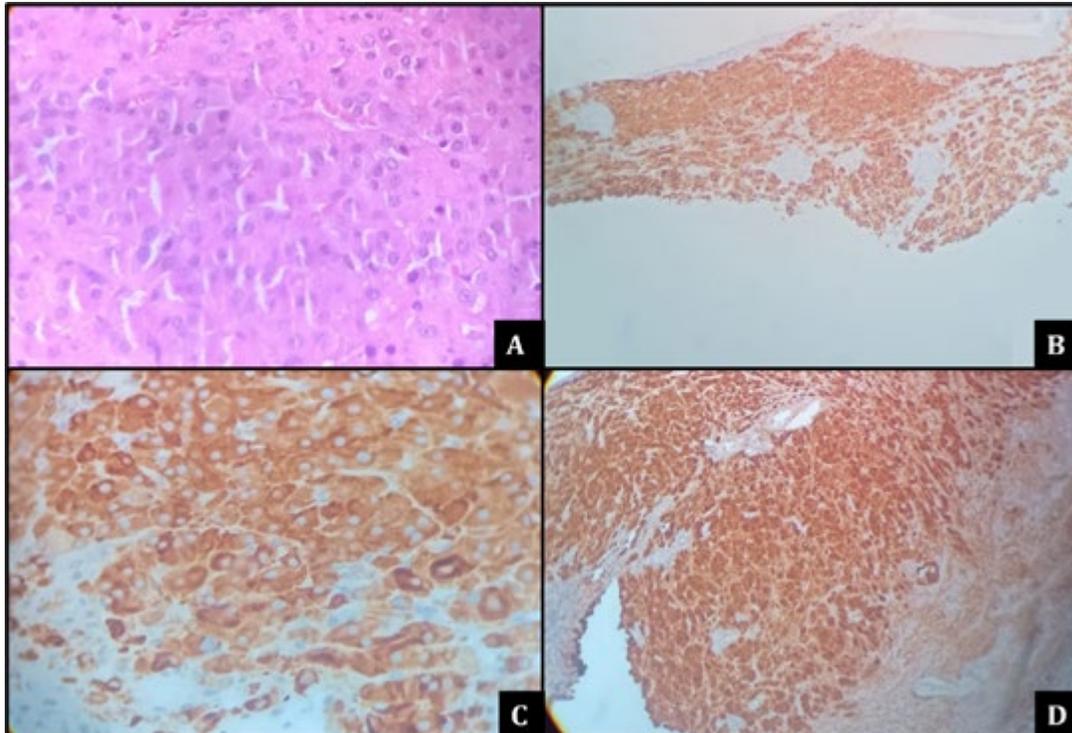
Después de la cirugía se documentó la disminución de los valores de testosterona, así

como una mejoría clínica del hirsutismo y la alopecia (tabla 1).

Discusión

El hiperandrogenismo se define como un estado de exceso de producción de andrógenos en mujeres, originado en las glándulas suprarrenales u ovarios.

En la posmenopausia este puede estar asociado a múltiples condiciones, por lo que se debe considerar el empeoramiento de trastornos hiperandrogénicos previamente no diagnosticados como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la hiperplasia suprarrenal congénita o la hipertecosis ovárica, además, se deben tener en cuenta las endocrinopatías por exceso de otras hormonas como síndrome de Cushing, hiperprolactinemia y acromegalia, así como también las causas iatrogénicas por administración de glucocorticoides, andrógenos, antiepilépticos y otros trastornos como la anovulación hiperandrogénica inducida por



Figuras 2: 2A. Tumor de células de Leydig hematoxilina y eosina, 2B. Técnica de inmunohistoquímica para inhibina 10X, 2C. Técnica de inmunohistoquímica para inhibina 40X y 2D. Técnica de inmunohistoquímica para calretinina 10X.

Fuente: elaboración propia.

obesidad y, de manera importante, se debe considerar la presencia de tumores adrenales u ováricos productores de andrógenos, siendo la hipertecosis ovárica (HO) y los tumores de ovario virilizantes (TOV) las dos causas más importantes de exceso de andrógenos ováricos en mujeres posmenopáusicas (1-3).

El hiperandrogenismo se puede manifestar con alopecia androgénica, hirsutismo, acné, clitoromegalia, aumento de la masa muscular, cambios de la voz y disminución del tamaño de los senos (1). La historia del paciente sobre el inicio y el desarrollo de los síntomas siempre debe ser una guía para una investigación adicional (2). El inicio tardío (> 35 años) y el desarrollo rápido de síntomas virilizantes sugieren un tumor productor de hormonas (4), mientras que la aparición lenta de síntomas virilizantes en una mujer perimenopáusica o posmenopáusica es típico de hipertecosis ovárica; diferente a si aparecen de forma temprana, progresan

lentamente y son de leves a moderados, ya que nos sugerirían un síndrome de ovario poliquístico (SOP) no diagnosticado en la premenopausia u otro trastorno endocrino (1, 2, 5, 6).

La paciente descrita presentó una historia de 12 meses de aparición de hirsutismo, con un puntaje de escala de Ferriman-Gallwey de 18 puntos, valor que se considera elevado en población colombiana (7), y alopecia androgénica de patrón masculino, por lo que las causas tumorales fueron la primera sospecha diagnóstica.

En cuanto el hiperandrogenismo no tumoral en mujeres posmenopáusicas, hablamos primero de hipertecosis ovárica, ya que probablemente sea la segunda causa más frecuente de hiperandrogenismo en este grupo de edad (6). La afección se describe a menudo como una forma extrema de SOP, sin embargo, no existe evidencia clara de un vínculo entre ellos (6). En la hipertecosis se sospecha que las gonadotropinas elevadas contribuyen con la producción

aumentada de estrógenos y andrógenos por inducción de hiperplasia estromal ovárica (8), por lo que estas mujeres, a menudo, corren el riesgo de sufrir hiperplasia y carcinoma endometrial y complicaciones metabólicas de la diabetes tipo 2 e hiperlipidemia. Asimismo, en la mayoría de los pacientes se produce resistencia grave a la insulina e hiperinsulinemia, los cuales aumentarán la producción de andrógenos ováricos y provocarán marcas en la piel, obesidad central y acantosis nigricans (3), además, progresará hacia síntomas virilizantes que incluyen hirsutismo severo, alopecia androgénica, voz más grave, atrofia mamaria y clitoromegalia, donde los ovarios están claramente agrandados bilateralmente con un volumen de hasta 10 cm³ (3, 6).

Dado que actualmente no se dispone de criterios definidos para el SOP en mujeres posmenopáusicas, el diagnóstico de SOP en este grupo no está definido (9) y al no tener criterios específicos para diagnosticar el SOP después de la menopausia, la guía de práctica clínica de la Endocrine Society ha sugerido que el diagnóstico de SOP en una mujer posmenopáusica puede basarse en antecedentes de oligo/amenorrea, hiperandrogenismo durante los años reproductivos, aumento de peso o síndrome metabólico y dificultad para concebir un hijo, y sugerir un SOP premenopáusico no diagnosticado (10).

Por otro lado, los casos de hiperandrogenismo inducido por la obesidad se caracterizan por tener ciclos menstruales normales durante toda la vida, pero tienen antecedentes de peso progresivo, a menudo con embarazos sucesivos sin retorno al peso inicial. A partir de un determinado umbral de peso (diferente para cada individuo), el ciclo menstrual se vuelve irregular con el desarrollo de signos hiperandrogénicos (4), pero no existe una relación elevada de LH/hormona estimulante del folículo (FSH) que se observa con frecuencia en el SOP, además, los ovarios suelen ser quísticos (3).

Tanto la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) clásica (rara) como la no clásica (más común) deben considerarse diferenciales del hiperandrogenismo posmenopáusico, especialmente en personas con antecedentes familiares de pubarquia temprana, baja estatura y ciertos orígenes étnicos (3).

Las mujeres con CAH no clásica generalmente son diagnosticadas más tarde en la vida debido a síntomas leves de exceso de andrógenos, como hirsutismo, trastornos menstruales e infertilidad. Al igual que el SOP, la CAH no se asocia con síntomas virilizantes y también puede tener hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, pero se diferencian en que la gravedad del hiperandrogenismo aumenta en mujeres posmenopáusicas a diferencia del SOP, en el que el hiperandrogenismo mejora con la edad (6).

Asimismo, algunos fármacos pueden provocar hiperandrogenismo iatrogénico, entre ellos, la suplementación con testosterona o DHEA-S para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia, y la deficiencia de andrógenos puede causar hiperandrogenismo. De la misma manera, se describe con ácido valproico, el cual estimula directamente la biosíntesis de andrógenos ováricos (3, 4).

Las principales endocrinopatías por considerar en mujeres posmenopáusicas que pueden provocar exceso de andrógenos son el síndrome de Cushing, la hiperprolactinemia y la acromegalia. La mitad de los pacientes con síndrome de Cushing pueden tener hirsutismo por exceso de andrógenos suprarrenales; el hipercortisolismo también se correlaciona con un aumento de andrógenos libres, probablemente debido a una disminución de la SHBG (6).

En cuanto al hiperandrogenismo tumoral en mujeres posmenopáusicas, este puede ser de origen suprarrenal u ovárico. Es importante recalcar que puede haber una superposición considerable en los síntomas hiperandrogénicos y virilizantes entre la hipertecosis y las causas tumorales, pero el hiperandrogenismo posmenopáusico grave que tiene un inicio rápido generalmente apunta hacia un proceso neoplásico (4), donde estas mujeres tienen evidencia de virilización debido a los altos niveles de andrógenos circulantes. Así:

- Los tumores que producen andrógenos en las glándulas suprarrenales son menos frecuentes que los tumores en los ovarios y suelen afectar principalmente a mujeres en la etapa de perimenopausia o posmenopausia (3, 6). Además, la tasa de aparición de estos tumores es de 1 a 2

casos por cada millón de habitantes al año (3). Por su parte, los adenomas benignos de las glándulas suprarrenales suelen ser pequeños (2 a 2,5 cm) y comprenden tanto los no secretorios, también conocidos como incidentalomas, como los secretores, de los cuales los últimos pueden causar hiperandrogenismo (6). En contraste, los carcinomas adrenocorticales generalmente son grandes (4 a 21 cm) y tienden a ser tumores altamente malignos, cerca del 25% de los casos presentan síntomas graves de hiperandrogenismo e hipercortisolismo que conducen a la virilización (3, 6). En general, los tumores suprarrenales se visualizan fácilmente mediante tomografía computarizada o resonancia magnética (3, 6).

- Los tumores de ovario son una causa poco común de hiperandrogenismo y los tipos que se presentan con hiperandrogenismo incluyen tecomas de ovario, luteoma estromal, tumores de células de Sertoli, tumores de células de Leydig y tumores de células esteroides no especificados de otra manera (11).
- Los tumores de Sertoli-Leydig representan el 0,5% de todos los tumores de ovario y aproximadamente una cuarta parte se presentan después de la menopausia (2), donde los tumores de células puras de Leydig secretan andrógenos, mientras que las células puras de Sertoli secretan estrógenos (4) y tanto los tumores de células de Sertoli como los de Leydig suelen ser de tamaño relativamente grande, unilaterales y confinados al ovario al momento del diagnóstico (4) y rara vez son malignos, aunque esto depende del grado de diferenciación en el momento del diagnóstico, pero pueden presentar una recurrencia temprana después de la resección (12). El diagnóstico preciso de los tumores de ovario virilizantes suele ser un desafío porque pueden ser demasiado

pequeños para detectarlos mediante imágenes (12).

En la paciente descrita, dados sus síntomas de virilización de rápido desarrollo, se sospechó de una neoplasia ovárica productora de andrógenos, por lo que se realizó una ecografía pélvica transvaginal, sin embargo, no se evidencia lesión, por lo que se solicitó una resonancia magnética de abdomen y pelvis donde sí se evidencia una masa en la región anexial derecha, sospechosa de neoplasia de 25 × 25 mm O-RADS 4.

Dado lo anterior y al tener en cuenta que existen varios diagnósticos diferenciales de hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas, el andrógeno predominante puede ser una guía en la etiología del hiperandrogenismo (figura 3). Así, la testosterona y la DHEA-S son las principales pruebas hormonales que se miden (13) y si el nivel de testosterona es inferior a 150 ng/dl, se deben comprobar las pruebas de función tiroidea, el nivel de prolactina, acromegalia, el nivel de 17-hidroxiprogesterona y se deben considerar pruebas para detectar el síndrome de Cushing, ya que estos niveles nos indican una etiología no tumoral (figura 3) (3, 4, 13-16).

Por el contrario, los niveles de testosterona total mayores a 150 ng/dl o de dos veces el límite superior normal son sugestivos de origen tumoral y deben alertar para la realización de estudios adicionales (figura 3) (2, 11). En estos casos se recomienda la medición de DHEA-S para descartar el origen adrenal del hiperandrogenismo (17), donde los valores menores de 700 mcg/dl sugieren una causa ovárica y los niveles por encima de 700 mcg/dl sugieren un origen neoplásico adrenal, por lo que se recomienda la realización de imágenes tanto en mujeres premenopáusicas y en mujeres posmenopáusicas, y al ser inferiores los valores normales de DHEA-S se debe sospechar con valores inferiores (figura 3) (2, 3), incluso algunos estudios consideran en mujeres posmenopáusicas valores desde 184 mcg/dl (11). En el caso descrito se encontró un predominio de producción de testosterona, en nivel sugestivo de neoplasia y no presentó elevación de DHEA-S.

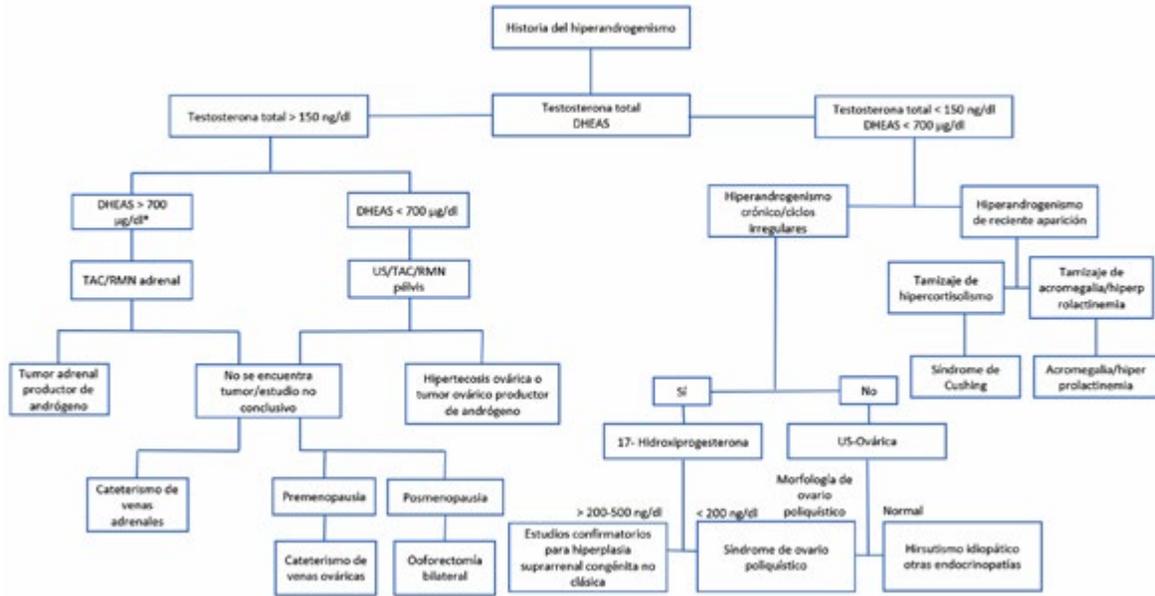


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de mujeres con hiperandrogenismo

Notas aclaratorias: *en mujeres posmenopáusicas, considerar imágenes si DHEA-S > a niveles normales en caso de que la clínica lo amerite.

Fuente: elaboración propia.

Al considerar lo anterior, el predominio de testosterona sugiere que es de origen ovárico y el predominio de DHEA-S sugiere origen adrenal. Ante la sospecha de tumores ováricos, la ecografía transvaginal es la imagen de elección, seguida por resonancia nuclear magnética y tomografía de pelvis cuando no se documenta lesión, aunque estas imágenes pueden no ser suficientes en lesiones de menor tamaño (12, 18). En pacientes con alta sospecha de neoplasia de ovario y que no se encuentra lesión por imágenes convencionales, se debe considerar la realización de cateterismo de venas ováricas en mujeres premenopáusicas y la ooforectomía bilateral en mujeres posmenopáusicas; aunque en la paciente descrita se encontró una masa en la región anexial derecha sospechosa de neoplasia en la resonancia magnética de abdomen y pelvis, por lo que fue llevada a salpingooforectomía bilateral confirmando la malignidad (5).

En pacientes con sospecha de origen adrenal por predominio de producción de DHEA-S, se debe realizar la tomografía con protocolo suprarrenal o resonancia nuclear magnética de

glándula suprarrenal en búsqueda de lesión a este nivel.

En la mujer promedio se produce alrededor del 0,1–0,4 mg al día de testosterona, siendo este producto del tejido ovárico, las glándulas suprarrenales y como resultado del metabolismo de prohormonas de forma periférica en un 25%, 25% y 50%, respectivamente (19). Por otro lado, la DHEA-S se produce principalmente en la glándula suprarrenal, siendo esta responsable del 50% de los niveles circulantes, dejando a la producción ovárica y al metabolismo periférico como culpables del restante 20% y 30%, respectivamente (20). El hiperandrogenismo en mujeres posmenopáusicas debe interpretarse en el contexto de que tanto los andrógenos suprarrenales como los ováricos disminuyen con la edad en las mujeres y se debe tener en cuenta que otros laboratorios se encuentran disponibles para esclarecer el diagnóstico diferencial en varios escenarios clínicos.

Al tener en cuenta lo anterior y dado que el diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo es un reto que implica evaluación de múltiples

variables como la edad de la paciente, el grupo etario, los hallazgos al examen físico, los niveles séricos de andrógenos y las imágenes indicadas, requiriendo incluso en algunos casos de cateterismo venoso adrenal u ovárico, hemos realizado un algoritmo diagnóstico para la toma de decisiones basado en la evidencia disponible. Este algoritmo diagnóstico y terapéutico es innovador porque da un paso a paso de los estudios que debe realizar el médico, así como la conducta quirúrgica o médica en caso de ser necesario, facilitando la toma de decisiones en la práctica clínica.

El tratamiento de los tumores de células de Leydig en ovario no es universal y no cuenta con recomendaciones específicas, sin embargo, en series de caso y revisiones de la literatura disponibles se considera el manejo quirúrgico como el abordaje principal en la mayoría de los casos (21, 22). En la literatura se encontraron cuatro casos reportados en población colombiana de mujeres con tumores de células de Leydig junto con 11 casos reportados fuera de Colombia, todos estos intervenidos quirúrgicamente y con pronóstico favorable de hasta 60 meses en un caso en particular (tabla 2) (23, 24).

Tabla 2. Características y tratamientos de pacientes reportados en la literatura con tumor de células de Leydig

Caso	Edad (años)	Manifestación clínica	Tamaño por imagen	Patología	Seguimiento
Caso actual	67	Hirsutismo, alopecia	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 2,5 cm	Tumor de células de Leydig no hiliar	Libre de enfermedad a 3 meses
(23)	25	Polimenorrea	NA	Pequeños agregados de células de Leydig maduras. El diagnóstico fue: tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario, moderadamente diferenciado	Libre de enfermedad a 36 meses
(22)	44	Amenorrea, acné, hirsutismo, clitoromegalia	Ecografía transvaginal: lesión sólida en el ovario derecho de 2 cm	Tumor de células de Leydig	Libre de enfermedad a 60 meses
(22)	31	Oligomenorrea, hirsutismo, acné, agravamiento de la voz	TAC: lesión sólida en ovario derecho de 3 cm	Tumor de células de Sertoli-Leydig bien diferenciado, sin elementos heterólogos ni patrón retiforme	Libre de enfermedad a 2 meses
(24)	37	Oligomenorrea, hirsutismo, acné	Ecografía pélvica: masa en ovario izquierdo de 7,6 cm	Tumor de células esteroideas	No disponible
(21)	21	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 7,5 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 12 meses
(21)	28	Infertilidad	RNM: ovario izquierdo con lesión sólida de 3,1 cm	Tumor moderadamente diferenciado	Libre de enfermedad a 15 meses

(21)	63	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 2,3 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 12 meses
(21)	16	Dolor abdominal	TAC: ovario izquierdo con lesión heterogénea de 27 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 24 meses
(21)	59	Masa palpable	TAC: ovario izquierdo con lesión sólida de 4,4 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 4 meses
(21)	16	Oligomenorrea	TAC: ovario derecho lesión heterogénea de 24,5 cm	Tumor pobremente diferenciado	Libre de enfermedad a 24 meses
(21)	28	Oligomenorrea	RNM: ovario derecho con lesión sólida de 3,1 cm	Tumor moderadamente diferenciado	No disponible
(28)	17	Dolor pélvico crónico, oligomenorrea, hirsutismo	RNM: ovario derecho con lesión de 10,8 cm × 8,7 cm.	Tumor moderadamente diferenciado de células de Sertoli-Leydig	Libre de enfermedad a 3 años de seguimiento
(29)	11	Hirsutismo, masa palpable	Ecografía pélvica: ovario izquierdo con masa de 8,8 cm × 6,2 cm.	Tumor moderadamente diferenciado de células Sertoli-Leydig sin elementos heterólogos	Progresión a tumor pobremente diferenciado de células de Sertoli-Leydig a los 29 meses
(30)	24	Oligomenorrea, dolor abdominal, hirsutismo	TAC: masa pélvica quística de 24 cm × 12 cm	Tumor de células de Leydig con moderada atipia y aumento en actividad mitótica	Progresión a dos meses con metástasis retroperitoneal
(31)	65	Hirsutismo, alopecia	RNM: dos lesiones en ovarios bilaterales: masa izquierda de 1,9 cm × 1,9 cm y masa derecha de 2,1 cm × 2,6 cm.	Ovario izquierdo: tumor bien diferenciado de células de Leydig con trabéculas o patrón pseudotubular separado por septos de colágeno. Ovario derecho: no disponible.	No disponible

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al tratamiento del hiperandrogenismo, como se expuso en el caso, se debe tratar la causa subyacente y respecto a los signos y síntomas generados, como en el caso de la paciente quien presentaba acné papulopustuloso leve, alopecia androgénica e hirsutismo, están descrito dos objetivos principales: identificar y tratar quirúrgicamente la virilización grave y disminuir cualquier síntoma/signo percibido de hiperandrogenismo (5).

El tratamiento farmacológico se enfoca en la producción y la acción de andrógenos y concomitantemente se podría considerar en pacientes con hirsutismo, métodos directos de depilación como la electrolisis o la fotodepilación, los cuales están indicados para aquellas con pelo blanco o rubio y pelo castaño rojizo, castaño o negro respectivamente (25).

Se debe alentar a las mujeres obesas a perder peso mediante ejercicio y dieta, ya que esto da lugar a una disminución de la testosterona libre, una reducción de la insulina sérica, un aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y una mejoría en la fertilidad (26).

De la misma manera, el tratamiento farmacológico recomendado en mujeres posmenopáusicas con hirsutismo incluye antiandrógenos como la espironolactona o la flutamida (4, 13) y aunque no está disponible en Estados Unidos, el acetato de ciproterona se receta comúnmente en Europa (4, 13), y la metformina como sensibilizador de la insulina podría considerarse en mujeres con niveles de $A1C > 5 \times 7$ (4, 13).

No se recomienda usar análogos de GnRH excepto en mujeres con formas graves de hiperandrogenemia (como hipertecosis ovárica o tumores ováricos si el paciente no es candidato a cirugía), sin embargo, los resultados disponibles con respecto a esta terapia han sido inconsistentes, variando de mejoras mínimas a importantes (25, 26).

Por último, se ha hablado de manejo tópico con eflornitina, un antiprotozoario aprobado por la FDA para el hirsutismo facial en mujeres adultas. La eflornitina, al inhibir irreversiblemente la ornitina descarboxilasa que cataliza el paso limitante de la tasa de síntesis de poliaminas

foliculares, genera adecuados resultados a las seis u ocho semanas de manejo, sin embargo, si se interrumpe el tratamiento se puede presentar recaída de la sintomatología (25, 26).

Conclusiones

Los tumores ováricos productores de andrógenos son poco frecuentes, pero se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo. El grupo etario, el tiempo de evolución, el tipo de andrógeno predominante y el nivel de elevación de andrógenos son elementos que direccionan el estudio hacia una probable etiología benigna o tumoral, y es importante realizar una investigación meticulosa de los posibles diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que los signos de hiperandrogenismo de rápida instauración deben alertar sobre la posibilidad de una neoplasia productora de andrógenos.

Contribución de los autores

Paula Andrea Chacón Jaramillo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Sofía Arias-Correal: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Daniel Osorio: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Mauricio Álvarez: conceptualización, análisis formal, escritura, correcciones del arbitraje y de edición, supervisión, validación y visualización; Manuel Cabrera: conceptualización, validación y visualización; María C. Luna España: conceptualización, escritura y correcciones del arbitraje y de edición; Oswaldo Rincón: conceptualización, validación y visualización; Isaac Guzmán: conceptualización, validación y visualización.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores confirman que no hay conflictos de interés.

Implicaciones éticas

Los autores manifiestan que no hay implicaciones éticas para considerar y cuentan con el consentimiento informado de la paciente y con el aval del comité de ética institucional para la publicación.

Referencias

- [1] Schmidt TH, Shinkai K. Evidence-based approach to cutaneous hyperandrogenism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2015 oct.;73(4):672–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.05.026>
- [2] Kostakis EK, Gkioni LN, Macut D, Mastorakos G. Androgens in Menopausal Women: Not Only Polycystic Ovary Syndrome. *Front Horm Res*. 2019;53:135–61. <https://doi.org/10.1159/000494909>
- [3] Yoldemir T. Postmenopausal hyperandrogenism. *Climacteric*. 2022;25(2):109–117. <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1915273>
- [4] Zaman A, Rothman MS. Postmenopausal Hyperandrogenism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 mzo.;50(1):97–111. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.12.002>
- [5] Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am*. 2021 nov.;105(6):1099–116. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.06.008>
- [6] Hirschberg AL. Approach to Investigation of Hyperandrogenism in a Postmenopausal Woman. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 nov. 21;108(5):1243–53. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac673>
- [7] Ríos X, Vergara JI, Wandurraga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. *Biomédica*. 2013 sept. 1;33(3):370–9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.1428>
- [8] Krug E, Berga SL. Postmenopausal hyperthecosis: functional dysregulation of androgenesis in climacteric ovary. *Obstet Gynecol*. 2002 my.;99(5 parte 2):893–7. <https://doi.org/10.1097/00006250-200205001-00009>
- [9] Shah D, Bansal S. Polycystic ovaries – beyond menopause. *Climacteric J Int Menopause Soc*. 2014 abr.;17(2):109–15. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.828687>
- [10] Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, *et al.* Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 dic.;98(12):4565–92. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- [11] Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: Clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 ag.;97(2):174–86. <https://doi.org/10.1111/cen.14710>
- [12] Mourinho Bala N, Aragüés JM, Guerra S, Brito D, Valadas C. Ovarian Leydig Cell Tumor: Cause of Virilization in a Postmenopausal Woman. *Am J Case Rep*. 2021 ag. 27;22:e933126. <https://doi.org/10.12659/AJCR.933126>
- [13] Rothman MS, Wierman ME. How should postmenopausal androgen excess be evaluated? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):160–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04040.x>
- [14] Tirgar-Tabari S, Sharbatdaran M, Manafi-Afkham S, Montazeri M. Hyperprolactinemia and Hirsutism in Patients Without Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Trichology*. 2016;8(3):130–4. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.188998>
- [15] Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. [Hyperprolactinemia and hypophyseal hypothyroidism as cofactors in hirsutism

- and androgen-induced alopecia in women]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.* 1991 mzo.;42(3):168-72.
- [16] Jain R, Dutta D, Shivaprasad K, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay S, *et al.* Acromegaly presenting as hirsutism: Uncommon sinister aetiology of a common clinical sign. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 dic.;16(supl. 2):S297-9. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104066>
- [17] Franks S. The investigation and management of hirsutism. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2012 jul. 1;38(3):182-6. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2011-100175>
- [18] Mendonça F, Souto S, Magalhães D, Portugal R, Coelho AR, Fernandes AS, *et al.* Hyperandrogenism, oligomenorrhea, and erythrocytosis caused by an ovarian Leydig cell tumor: A case report. *Clin Case Rep.* 2021 my.;9(5):e04001. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4001>
- [19] Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002 abr.;77(supl. 4):S3-5. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02985-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02985-0)
- [20] Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999 dic.;13(6):394-400. <https://doi.org/10.3109/09513599909167586>
- [21] Xu Q, Zou Y, Zhang XF. Sertoli-Leydig cell tumors of ovary: A case series. *Medicine (Baltimore).* 2018 oct.;97(42):e12865. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012865>
- [22] Madariaga LA, Araujo QM, Gil MM, Rendón PG, Pareja FR. Tumores virilizantes del ovario: presentación de dos casos manejados mediante cirugía por monopuerto. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015 abr.;80(2):156-60. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262015000200010>
- [23] Antón-Badiola I, Álvarez-Álvarez C, Ortiz-Rey JA, Miguel-Frayle P san, Iglesias-Rodríguez B, Fernández-Pérez G, *et al.* Tumor de células de Sertoli-Leydig de ovario con extenso componente heterólogo intestinal y elevación de alfa-fetoproteína. *Clín Investig Ginecol Obstet.* 2004 en. 1;31(7):259-62. [https://doi.org/10.1016/S0210-573X\(04\)77344-X](https://doi.org/10.1016/S0210-573X(04)77344-X)
- [24] Escobar C, Ceballos G, Correa LA. Virilización por un tumor de ovario de células esteroideas. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica.* 2012;20(3):274-7.
- [25] Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, *et al.* Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 abr. 1;103(4):1233-57. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00241>
- [26] van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 abr. 28;2015(4):CD010334. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010334.pub2>
- [27] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, *et al.* Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 jul.;59(1):34-43. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01792.x>
- [28] Khalloufi C, Joudar I, Kanas A, Benhessou M, Ennachit M, El Kerroumi M. Ovarian Sertoli-Leydig tumor: A tricky tumor case report. *Int J Surg Case Rep.* 2023 abr.;105:108043. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.108043>
- [29] Gómez-Peñaloza C, Cañavera-Constantino A, Aristi-Urista G. Bilateral, metachronic ovarian Sertoli-Leydig cell tumour in an 11-year-old patient: A case report. *Rev Méd Hosp Gen México.* 2018 jul. 1;81(3):139-45. <https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2017.03.008>
- [30] Arafat H, Khaldy M, Abu Munshar A, Zughayyer A. Hirsutism as the initial

presentation of malignant ovarian Leydig cell tumor: A case report. *Clin Case Rep.* 2023 oct.;11(10):e7915. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7915>

[31] Bužinskienė D, Marčiukaitytė R, Šidlovskā E, Rudaitis V. Ovarian Leydig Cell

Tumor and Ovarian Hyperthecosis in a Postmenopausal Woman: A Case Report and Literature Review. *Med Kaunas Lith.* 2023 jun. 6;59(6):1097.

Historia de la Endocrinología

Motivos de defunción por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX

Francisco Javier Suárez-Guzmán  ¹

¹Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica, Universidad de Extremadura, Badajoz, España

Cómo citar: Suárez-Guzmán FJ. Motivos de defunción por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(1):e845. <https://doi.org/10.53853/encr.11.1.845>

Recibido: 14/Septiembre/2023

Aceptado: 07/Octubre/2023

Publicado: 12/Enero/2024

Resumen

Introducción: en este artículo, de acuerdo con la Clasificación de Bertillon, se establecen los motivos de defunción por patologías endocrinológicas, hallados en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España), durante el siglo XIX.

Contenidos: el artículo tiene como objetivo estudiar las defunciones por estas enfermedades, observar en qué grupos etarios suceden las muertes y comparar los datos con los de otros estudios similares. Las causas de defunción por enfermedades endocrinológicas representan un 0,03 % del total de las defunciones en Jerez de los Caballeros a lo largo del s. XIX, con 6 casos hallados. En otras ciudades cercanas se han realizado estudios análogos, con resultados dispares, dependiendo del número de defunciones y de la amplitud del periodo estudiado.

Conclusiones: el presente artículo hace una contribución original ya que se trata de un estudio bastante novedoso, por el periodo que se ha analizado, y sobre el cual existen escasas publicaciones. El estudio plantea alguna dificultad en la recolección de datos fiables, puesto que pudieron existir confusiones a la hora de transcribirlos o interpretarlos.

Palabras clave: mortalidad, historia de la endocrinología, clasificación internacional de enfermedades, diabetes, enfermedad de Addison, bocio.

Destacados

- El objeto del estudio son las causas de mortalidad por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) durante el siglo XIX.
- Los fallecimientos por enfermedades endocrinológicas suponen el 0,03% de la mortalidad total, donde la diabetes es la causa más frecuente con cinco fallecidos, encontrando también un óbito a causa de la enfermedad de Addison.
- En poblaciones cercanas se han realizado estudios similares con resultados variados, dependiendo del periodo de tiempo analizado y del número de muertes manejadas.
- Los datos que arrojan los libros de difuntos de los archivos parroquiales de la ciudad, respecto a los diagnósticos y los motivos de las defunciones, hay que evaluarlos con prudencia, ya que frecuentemente eran dudosos e influidos por la lectura que los sacerdotes hacían de ellos, al carecer lógicamente de conocimientos médicos o científicos.

 **Correspondencia:** Francisco Javier Suárez-Guzmán, avenida de Elvas s/n, 06071, Badajoz, España. Correo-e: fcojsuarez@telefonica.net

Reasons of death due to endocrinology pathologies in Jerez de los Caballeros (Badajoz, Spain) in the 19th century

Abstract

Introduction: In this article, according to the Bertillon Classification, the reasons for death due to endocrinological pathologies found in Jerez de los Caballeros (Badajoz, Spain) during the 19th century are established.

Contents: The article aims to study deaths due to these diseases, to observe in which age groups deaths occur and to compare the data with those of other similar studies. The causes of death due to endocrinological diseases represent 0.03% of the total number of deaths in Jerez de los Caballeros during the 19th century, with 6 cases found. Analogous studies have been carried out in other nearby cities, with disparate results, depending on the number of deaths and the extent of the period studied.

Conclusions: The present article makes an original contribution since it is a rather novel study, due to the period that has been analyzed, and on which there are few publications. The study poses some difficulty in the collection of reliable data, since there may have been confusion when transcribing or interpreting them.

Keywords: Mortality, History of Endocrinology, International Classification of Diseases, diabetes, Addison's disease, goiter.

Highlights

- The object of the study is the causes of mortality due to endocrinological pathologies in Jerez de los Caballeros (Badajoz, Spain), during the 19th century.
- Deaths due to endocrinological diseases account for 0.03% of total mortality, diabetes is the most frequent cause with 5 deaths, and one death was also found due to Addison's disease.
- Similar studies have been carried out in nearby towns with varied results, depending on the time period analyzed and the number of deaths handled.
- The data provided by the Books of the Dead in the Parish Archives of the city, regarding diagnoses and reasons for deaths, must be evaluated with caution, since they were frequently doubtful, influenced by the priests' reading of them, logically lacking medical or scientific knowledge.

Introducción

Los trabajos sobre los motivos de defunción en sociedades regidas por modelos de mortalidad de tipo pretérito son prolijos y, concretamente, por causas endocrinológicas son poco frecuentes. La Tercera Clasificación Internacional de Enfermedades de Bertillon especifica las normas para solventar las frecuentes indecisiones para ordenar ciertos diagnósticos, fragmentados o dudosos, por existir varios motivos para el fallecimiento, ya sean muy semejantes o diferentes (1).

La clasificación de Bertillon sirvió como modelo para las siguientes revisiones emitidas por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). De esta manera, dicha clasificación y los posteriores análisis son los más usados por los investigadores, lo que permite contrastar estudios entre distintas zonas (2), entre otras virtudes.

Bertillon se basaba en el criterio anatómico, pero no sería el más correcto a

la hora de detallar los orígenes comunes de los fallecimientos, en colectivos bajo pautas de defunción de tipo pretérito, esto es, con alta incidencia de predominio de patologías infecciosas y ausencia de medios curativos, por ejemplo, la antibioterapia (3). Para detallar las propiedades de las muertes de una localidad en un segmento de tiempo y los motivos de su deceso, el investigador hallará menos dificultades si las causas están basadas en modelos etiológicos (4).

La dificultad metodológica para comenzar el estudio de los fallecimientos o el diagnóstico retrospectivo, desde las causas de muerte que se recogen en las papeletas de defunción de los archivos de las diferentes parroquias y los registros civiles, es planteado mediante el análisis semántico documental, el cual muestra diferentes inconvenientes que han abordado varios autores (5, 6). De esta manera, se posibilita establecer comparaciones con estudios pretéritos.

Materiales y métodos

Para la investigación y el examen de los motivos de fallecimiento en Jerez de los Caballeros durante el siglo XIX, se han contabilizado 26.203 muertes, no constando en 7.665 el origen de la muerte, pero sí en 18.538, que son las usadas en el estudio, lo que representa un 70,7% frente a un 29,3%.

Se ha analizado el archivo parroquial (APJC) que compila los libros de defunción de las diferentes iglesias de la ciudad. Igualmente, se han estudiado libros, revistas y textos antiguos y contemporáneos.

A la hora de determinar la letalidad, y poder comparar distintas ciudades, es necesario averiguar la tasa bruta de mortalidad anual, por lo que se sigue el modelo:

$$\text{TBM} = \frac{\text{N.º total de muertes en el año} \times 1000}{\text{población media de ese año}}$$

Resultados

De acuerdo con la clasificación de Bertillon, el segundo apartado "Otras Enfermedades Generales" representa la sexta causa de defunción en Jerez de los Caballeros durante el siglo XIX, concretamente en el 6,9% de los óbitos. Dentro de este apartado, encontramos las patologías endocrinológicas, con seis casos, lo que equivale a un 0,03% del total.

En la tabla 1 se contemplan los distintos motivos de defunción, enclavados dentro de las patologías endocrinológicas, siendo la diabetes la más importante con cinco óbitos.

Tabla 1. Patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX

Grupo	Subgrupo	Nº. Casos
Diabetes: 5	Diabetes sacarina	3
	Diabetes crónica	1
	Diabetes albuminosa	1
Bocio exoftálmico: 0		
Enfermedad bronceada de Addison: 1		
	Addison o bronceada	1
Total	6	

Fuente: elaboración propia con información del APJC.

En la figura 1 se puede observar la evolución de la TBM específica de las patologías endocrinológicas.

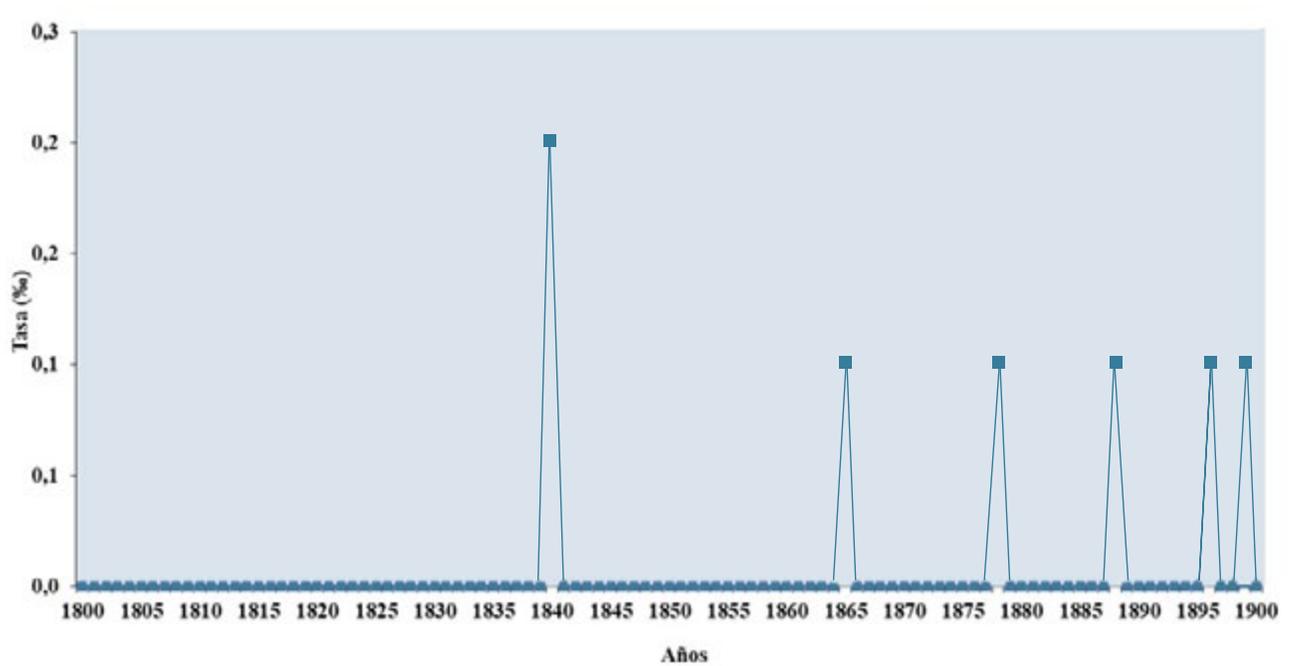


Figura 1. Evolución de la Tasa Bruta de Mortalidad Específica para Enfermedades Endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Bajadoz, España) durante el siglo XIX

Fuente: elaboración propia.

En las tabla 2 y figura 2 se contemplan las muertes divididas por segmentos de edad, siendo

el de entre 45 y 55 años el más numeroso, con el 50% de los casos.

Tabla 2. Patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX

Edad (años)	Nº de casos	%
35-44	2	33,3
45-54	3	50
55-64	1	16,7
Total	6	100,0

Fuente: elaboración propia con información del APJC.

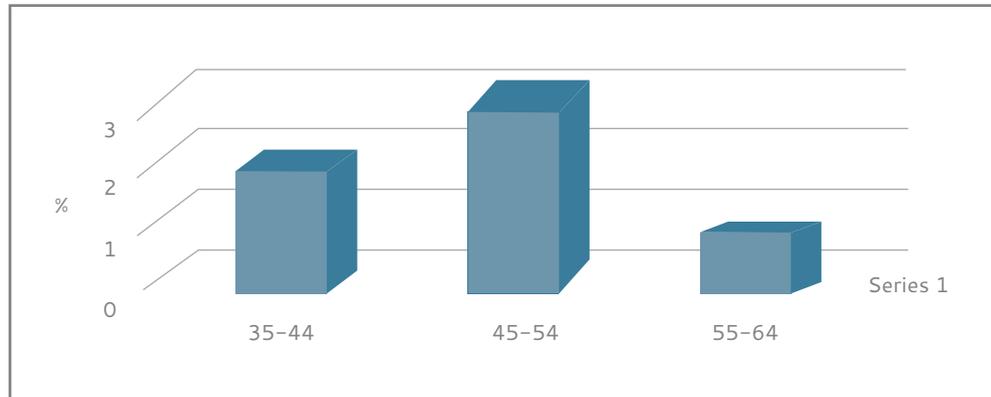


Figura 1. División etaria de defunciones por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros (Badajoz, España) en el siglo XIX

Fuente: elaboración propia.

La diabetes representa un problema global para la salud pública, siendo la más común dentro de las enfermedades del metabolismo y una de las patologías no transmisibles crónicas, cuya incidencia ha aumentado constantemente durante las últimas décadas, llegando a ser uno de los más importantes motivos de morbimortalidad en adultos (7, 8). En el presente estudio se encuentran cinco registros.

La primera referencia a la diabetes la encontramos en el Papiro de Ebers (3500 a. C.), el cual reunía un compendio del saber médico del antiguo Egipto. En este hallamos referencias a pacientes que pierden peso, con hambre permanente, aumento de la orina y afligidos por una sed inmensa (9). En la antigüedad se la describía como una emisión abundante de orina azucarada, sin relación con los síntomas acompañantes; donde para los investigadores de la época, la definición más exacta sería la de una patología distinguida por la emisión, generalmente excesiva, de orina variadamente modificada en su composición, con una sed extrema, un hambre devoradora, sequedad de la piel y una emanación gradual (10).

Otras fuentes como las escrituras hindúes, denominadas Atharva Veda, la describen como una enfermedad mortal y misteriosa que produce una sed intensa, una gran cantidad de orina y una elevada pérdida de peso (11, 12). Antes de saber más sobre la fisiopatología de la diabetes,

los tratamientos eran empíricos, estaban basados en soluciones disparatadas e improductivas: baños de vapor, fricciones variadas, revulsivos, vejigatorios, exutorios profundos o sangrías diversas, donde solo la dieta demostró alguna utilidad (13). Aunque algunos médicos del siglo XIX afirmaban curarla mediante la abstinencia de vegetales, el uso de alimentos de origen animal, el ácido nítrico, los opiados, los vejigatorios o los baños calientes (14). Hay que tener en cuenta que el descubrimiento de la insulina no se publica sino hasta 1922, por parte de los profesores Banting y Macleod de la Universidad de Toronto, lo que les supuso el Nobel de Medicina en 1923 (15), esto gracias a que la insulina representó un impacto social similar al de los antibióticos, ayudando a prologar la esperanza de vida de los pacientes (16). En la década de los 50 se incorporaron las sulfonilureas y la metformina, que junto a la insulina fueron los tres únicos tratamientos para la diabetes durante casi cinco décadas (17).

En el presente estudio, los casos más frecuentes son los de diabetes sacarina. Antonio Ballano en su diccionario habla sobre las diferentes clases de diabetes, concretamente una de ellas sería la diabetes sacarina inglesa o *mellitus*, donde la orina siempre está muy clara, con un ligero matiz verde amarillento, lo que hace que se compare con la disolución de miel en agua, siendo dulce al paladar por la elevada cantidad de azúcar que posee (18).

En cuanto a la enfermedad de Addison, su historia comienza con el estudio que realizó en 1855 Thomas Addison sobre la melanodermia, posteriormente denominada enfermedad de Addison, la cual provocaba languidez, debilidad, desfallecimiento del corazón, irritabilidad en el estómago y un cambio particular del color de la piel, por lo que se le llama también bronceada. La evolución de estos pacientes era inevitablemente mortal, donde las autopsias mostraban alteraciones en las glándulas suprarrenales, así Addison infirió la existencia de una materia segregada por estos órganos, responsable de la enfermedad (19). Por último, el médico francés Arman Trousseau promulgó el nombre de enfermedad de Addison para referirse a la insuficiencia suprarrenal primaria (20).

Discusión

Durante el estudio, han surgido dificultades y problemas a la hora de recabar los datos y su posterior análisis (21). El profesor García Guerra comenta que las actas de defunción en los libros de difuntos únicamente corroboran el fallecimiento de una persona, pero no suponen una certeza sobre las causas reales del *exitus*. Querer tomarlas como si fuesen parte de un acta notarial firmada por el médico supone una equivocación que se ha repetido muchas veces a lo largo de la historia (22).

De igual manera, la información que nos arrojan los libros parroquiales sobre los motivos de las defunciones y la mortalidad deben ser observados con cuidado, puesto que no era extraño que fuesen fragmentarios e influidos por la transcripción de los párrocos de las causas de defunción, los cuales lógicamente carecían de conocimientos científicos o médicos. Refiere Bernabeu-Mestre que los términos diagnósticos son el producto terminológico que resulta del peso social del saber científico-médico proveniente de otras épocas (23). Frecuentemente, las causas de defunción son meros signos o síntomas: tos, dolor, fiebre, accidente, etc.; otras son tan proliferas que las probabilidades diagnósticas se antojan totalmente indefinidas: enfermedad del pecho, dolor de costado, hinchazón del vientre, etc. (24). De esta manera, es crucial la precaución al momento de interpretar los datos.

Pineda Núñez, en su trabajo basado en la villa de los Santos de Maimona, halla 56 defunciones debidas a enfermedades endocrinológicas, con la salvedad de que su estudio abarca hasta 1992, donde 51 son causadas por la diabetes, 1 por el bocio oftálmico y 4 por la enfermedad de Addison. De igual manera, refiere 29.885 muertes, 21.179 con diagnóstico, suponiendo las endocrinológicas, esto respondería al 0,3% del total de los fallecimientos (25).

Otro gran estudio es el realizado en Olivenza por Fernández-López, quien informa de 20.590 difuntos, conociéndose la causa de la muerte de solo 15.950. Las patologías endocrinológicas alcanzan los 14 óbitos, donde el 0,1% del total de los diagnósticos están distribuidas en 12 por diabetes y 2 por enfermedad de Addison (26).

Asimismo, en Villanueva del Fresno en el trabajo de Barajas Álvarez, que comprende desde 1800 a 1870, se describen 6.394 óbitos, de los cuales 3.666 tienen detallada la causa de defunción, apareciendo un solo muerto por diabetes (27).

Por último, Amador-Fernández, en su completísimo análisis sobre la ciudad de Almendralejo, con un total de 26.837 fallecidos, 20.483 tienen diagnóstico y declara nueve óbitos relacionados a enfermedades endocrinológicas, el 0,04% del global, siendo ocho por diabetes (cinco por diabetes sacarina) y uno por la enfermedad de Addison (28).

Conclusión

Los óbitos por patologías endocrinológicas en Jerez de los Caballeros durante el siglo XIX suponen el 0,03% de la mortalidad total, siendo la diabetes la causa más frecuente con cinco óbitos.

Otros estudios similares realizados en poblaciones cercanas arrojan resultados variados, dependiendo del segmento de tiempo analizado y de las cifras de difuntos manejadas.

La información que arrojan los libros de defunción de los APJC, respecto a los diagnósticos y los motivos de mortalidad, tienen que ser analizados con precaución, puesto que suelen ser fragmentarios o inconclusos, sometidos a la

lectura de las papeletas de defunción por parte de los curas, los cuales carecían de conocimientos médicos.

De esta manera, la prudencia al momento de interpretar los datos es clave, debido a las variaciones en los criterios a la hora de clasificar las patologías, la evolución de las habilidades diagnósticas y las maneras de transcribir las actas de defunción.

Declaración de fuentes de financiación

El autor declara no haber recibido subvención alguna.

Conflictos de interés

El autor afirma que no existen conflictos de interés en la escritura y publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

El autor declara que no existen implicaciones éticas en la escritura y publicación de este artículo.

Referencias

- [1] Bertillon J. Nomenclatura de las enfermedades. Madrid: Imprenta de la Dirección General del Instituto Geográfico y Estadístico; 1899.
- [2] Arbaiza-Vilallonga M. Causas sociales de la mortalidad durante la industrialización vizcaína (1877-1930). *Asclepio*;49(1):245-83. <https://doi.org/10.3989/asclepio.1997.v49.i1.390>
- [3] Vallín J. Seminario sobre causas de muerte: aplicación al caso de Francia. Santiago de Chile: Centro Latinoamericano de Demografía; 1987.
- [4] Alter GC, Carmichael AG. Classifying the dead: toward a history of the registration of causes of death. *J Hist Med Allied Sci*. 1999 abr.;54(2):114-32. <https://doi.org/10.1093/jhmas/54.2.114>
- [5] Barona JL. Teorías médicas y la clasificación de las causas de muerte. *Bol Asoc Demogr Hist*. 1993;11(3):49-64.
- [6] Bustelo F. La transformación de vecinos en habitantes. El problema del coeficiente. *Apud Estudios Geográficos*. 1973;34(130):154-64.
- [7] Risk N. Factor collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
- [8] Chamnan P, Simmons RK, Forouhi NG, Luben RN, Khaw KT, Wareham NJ, *et al*. Incidence of type 2 diabetes using proposed HbA1c diagnostic criteria in the european prospective investigation of cancer-norfolk cohort: implications for preventive strategies. *Diabetes Care*. 2011 abr.;34(4):950-6. <https://doi.org/10.2337/dc09-2326>
- [9] Ahmed AM. History of diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2002 abr.;23(4):373-8.
- [10] Fabré D. Diccionario de los Diccionarios de Medicina Franceses y Extranjeros, o Tratado Completo de Medicina y Cirugía Prácticos. Madrid: Imprenta Española; 1859.
- [11] MacCracken J, Hoel D. From ants to analogues. Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad Med*. 1997 abr.;101(4):138-40. <https://doi.org/10.3810/pgm.1997.04.195>
- [12] Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013 ag.;13(3):368-70. <https://doi.org/10.12816/0003257>
- [13] Grisollé A. Tratado Elemental y Práctico de Patología Interna. Madrid: Imprenta de Gaspar y Roig; 1848.
- [14] Hurtado-Mendoza M. Suplemento al diccionario de medicina y cirugía del profesor D. Antonio Ballano. Madrid: Viuda de Barco López e Imprenta Brugada; 1820.

- [15] De Leiva A, Brugués E, de Leiva-Pérez A. El descubrimiento de la insulina: continúan las controversias después de noventa años. *Endocrinol Nutr.* 2011 nov.;58(9):449-56. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.10.001>
- [16] Murray I. The search for insulin. *Scott Med J.* 1969 ag.;14(8):286-93. <https://doi.org/10.1177/003693306901400807>
- [17] Carmen DR, Aylwin G. Nuevos fármacos en diabetes *mellitus*. *Rev Clínica Las Condes.* 2016;27(2):235-56. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.04.013>
- [18] Ballano A. *Diccionario de medicina y cirugía.* Madrid: Imprenta Real; 1817.
- [19] Pizarro, F. Historia de los corticoides. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2020;7(3):206-8. <https://doi.org/10.53853/encr.7.3.635>
- [20] Young P, Finn BC, Bottaro FJ, Bruetman JE. Armand Trousseau (1801-1867), su historia y los signos de trombosis venosa profunda. *Rev Front Med.* 2015;(02):66-74. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014001000017>
- [21] Anaut S. Cambio demográfico y mortalidad en Pamplona (1880-1935). Pamplona: Universidad Pública de Navarra y Ayuntamiento de Pamplona; 1998.
- [22] Peral D. La salud pública en Zafra en el siglo XIX. Badajoz: Edición de Bartolomé Gil Santacruz; 1993.
- [23] Bernabeu-Mestre J. Expresiones diagnósticas y causas de muerte. Algunas reflexiones sobre su utilización en el análisis demográfico de la mortalidad. *Bol Asoc Demogr Hist.* 1993;11(3):14.
- [24] Bernabeu-Mestre J, Lopez-Pinero J. Condicionantes de la mortalidad entre 1800 y 1930: higiene, salud y medio ambiente. *Bol Asoc Demogr Hist.* 1987;5(2):70-9.
- [25] Pineda L. Las causas de mortalidad en Los Santos de Maimona (1800-1892) [tesis doctoral]. [Badajoz]: Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura; 2002,78 p.
- [26] Fernández-López J. La mortalidad y la salud pública en Olivenza (Badajoz) durante el siglo XIX [tesis doctoral]. [Badajoz]: Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura; 2015, 90 p.
- [27] Barajas M. Las Causas de mortalidad en Villanueva del Fresno de 1800 a 1870 [tesis de licenciatura]. [Badajoz]: Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura; 2000, 49 p.
- [28] Amador-Fernández M. La salud pública y la medicina en Almendralejo en el siglo XIX [tesis doctoral]. [Badajoz]: Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura; 2006, 48 p.

El peso no da espera

La obesidad está relacionada con más de
230 complicaciones de salud.⁽¹⁾

Es el momento de

tomar una decisión
para cambiar la vida de sus pacientes.



Saxenda® Liraglutida 3,0 mg es el GLP-1 aprobado para el manejo del sobrepeso y la obesidad en Colombia, con pérdidas de peso promedio reportadas de 11.2% a 56 semanas de uso.^(2,3)

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: 30 kg/m² (obesidad), o 27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso)** en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.⁽²⁾

Referencias:

1. Yuen MM, Kahan S, Kaplan LM, et al. Poster T-P-3166: a systematic review and evaluation of current evidence reveals 195 obesity-associated disorders. Poster presented at: the 34th Annual Scientific Meeting of the Obesity Society; October 31-November 4, 2016; New Orleans, LA.
2. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: 60-1-3149999. Correo electrónico electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com.
3. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C W Lau D, Claudius B;- 1 (cont) -Skjøth TV, Bjørn Jensen C, P H Wilding J. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. Obesity (Silver Spring). 2016 Nov;24(11):2278-2288.

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 2024. **CO24SX00058.**

Información para
prescribir escaneando
este código QR



HAGA DE LA *PROTECCIÓN* SU SUPERPODER

Jardiance® 
(empagliflozina)*

Señalamos la importancia de detectar la DM2 oportunamente, estableciendo los cuidados necesarios que se deben tener.

Teniendo en cuenta que:



10 de cada 100 colombianos tiene DM2 y solo 3 están diagnosticados¹.



Aproximadamente el **30%** de los pacientes diabéticos **tiene Insuficiencia Cardíaca**²⁻⁴.



1 de cada 2 pacientes diabéticos **tienen Enfermedad Renal Crónica**⁵.

Conozca los efectos que puede tener la DM2 en la salud² :



Problemas de salud reproductiva.



Problemas de salud mental.



Enfermedades cardiovasculares.



Deterioro de la función renal.



Jardiance® 
(empagliflozina)*

- Reduce la HbA1c hasta un 3,7 %³⁻¹¹.
- Reduce hasta en 4.8 kg de peso.
- Protector CV y Renal.

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



CONOCE MÁS
Escaneando
el código QR:

NOTAS: DM2: diabetes mellitus tipo 2. * Pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

REFERENCIAS: 1. Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. Av Diabetol [Internet]. 2010 [citado el 13 de marzo de 2024];26(2):95-100. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-articulo-epidemiologia-diabetes-colombia-S1134323010620054>. 2. Datos y cifras [Internet]. Federación Internacional de Diabetes. 2022 [citado el 13 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. 3. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) Diabetologia. 2020;63(2):221-228. 4. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2020;76(9):1117-1145. 5. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA; for the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. 2021 update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77(6):772-810. 6. Información para prescribir Jardiance® en Colombia. 7. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al; EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2014;37(6):1650-1659. 8. Data on file. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. 9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 10. Schorling OK, Clark D, Zwiener I, Kaspers S, Lee J, Iliev H. Pooled safety and tolerability analysis of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. Adv Ther. 2020;37(8):3463-3484. 11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; Investigadores de EMPA-REG OUTCOME. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(41):323-334.

 **Boehringer
Ingelheim**

Life forward

Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual.

Este material puede contener información de responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones de los autores. <https://www.boehringer-ingelheim.com/index.php/rc>
Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información 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: medfoca@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: MPR-CO-100159.

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

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Política editorial

Enfoque y alcance

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* se dedica a la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión y casos clínicos del interés de la comunidad científica y de profesionales de la salud, especialistas y residentes de Endocrinología y de otras especialidades médicas que se sirven de las investigaciones en esta área. Algunos temas de interés principal para la revista son:

- Diabetes
- Osteoporosis
- Obesidad y nutrición
- Dislipidemias
- Endocrinología pediátrica
- Disforia de género
- Biología molecular y Endocrinología
- Tecnologías endocrinas
- Educación en Endocrinología
- Historia de la Endocrinología

La frecuencia de publicación de la revista es continua, en formato digital, con cuatro números publicados en cada volumen. La revista funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", con un licenciamiento de Creative Commons "de atribución, no comercial y sin obras derivadas" (BY-NC-ND). La Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE) financia en su totalidad la revista pues no cobra costos de sometimiento ni de publicación a sus autores.

Los manuscritos que recibe la revista son arbitrados por pares y para ello adopta el sistema "doble ciego", con el fin de garantizar la mayor independencia posible e integridad científica en la selección de sus contenidos. Igualmente, en lo relacionado con la aceptación del sometimiento de manuscritos y como columna vertebral de la gestión de sus procesos, la revista se adhiere a las recomendaciones del International Committee of

Medical Journal Editors (ICMJE) y a las directrices de transparencia y buenas prácticas en la edición científica del Committee on Publication Ethics (COPE).

Generalidades del proceso de publicación

Originalidad y exclusividad. Los manuscritos que se sometan a la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo deben ser originales, no publicados, ni pueden estar siendo considerados para publicación en otros medios. La postulación simultánea a otras revistas será considerada como una falta grave y será motivo de rechazo de un manuscrito.

Ética. La revista sigue las indicaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Para cualquier dilema ético o mala práctica que se identifique, se seguirán los procedimientos recomendados por estas organizaciones.

Sistema de evaluación. La revista sigue el sistema de evaluación "doble ciego" para seleccionar los manuscritos que publica. Es decir, reserva la identidad tanto de evaluadores como de autores para propiciar la mayor independencia posible en la toma de decisiones.

Edición profesional. Los artículos aprobados serán sometidos a un proceso de edición profesional (corrección de estilo, diseño y diagramación, cotejo, marcación de archivos finales) y de normalización para adaptarse a todas las convenciones editoriales necesarias para su publicación en distintos formatos (PDF, HTML, XML).

Acceso y Creative Commons. La revista es de acceso abierto inmediato, con una licencia Creative Commons de "atribución, no comercial, sin derivadas" (BY-NC-ND) y funciona bajo el modelo "diamante". También permite el

autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

Cesión y derechos. La revista pide la cesión de los derechos de los artículos para poder formalizar su publicación. No obstante, se permite el uso o la reproducción de los artículos para fines educativos, académicos o científicos, siempre y cuando se conceda la referencia completa a la publicación original.

Costos para autores. La revista no tiene ningún costo para los autores, ni de sometimiento ni de publicación. Se sostiene con recursos de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Preservación digital. La revista tiene política de preservación digital y suscribe sus contenidos al proyecto de Portico.

Ética

La Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo orienta su política de ética e integridad científica con base en las recomendaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

En lo que corresponde a las buenas prácticas en edición y a los criterios de transparencia, se adoptan las recomendaciones de los 16 principios del COPE; a continuación, se describe cómo la revista refleja tales principios en su día a día:

1. **Sitio web:** la revista funciona en una plataforma de Open Journal Systems e incluye toda la información veraz y actualizada sobre su enfoque, alcance, espectro temático, estructura editorial, política y procedimientos.
2. **Nombre de la revista:** la revista ha sido consistente en su nombre, desde su creación, y no da lugar a equívocos con otras publicaciones.
3. **Proceso de revisión por pares:** la revista describe de manera minuciosa su proceso de evaluación por pares, bajo el sistema "doble ciego".
4. **Propiedad y gestión:** la revista es auspiciada por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).
5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. **Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación:** la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa especifica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.

13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.
14. **Fuentes de ingresos:** la revista es subvencionada, completamente, por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE); su propósito, además, es científico; busca contribuir al avance del conocimiento en Endocrinología y a las particularidades del contexto latinoamericano en el ejercicio profesional de la Endocrinología.
15. **Publicidad:** la revista hace pauta publicitaria, pero tiene una nota legal en la que se aclara que ninguno de los anunciantes tiene influencia en la selección o publicación de los contenidos de la revista. El proceso de aprobación de manuscritos está cimentado en la evaluación por pares externos.
16. **Marketing directo:** la revista no realiza estrategias de marketing directo ni tiene fines comerciales; no tiene ningún interés en ese sentido ni cobros para los autores. Su intención está en crear una comunidad de colaboradores (autores, evaluadores, editores) y una audiencia de lectores diversa e incluyente, dentro de las particularidades de su área y de su espectro temático.

Con respecto a la presentación de los manuscritos y siguiendo las recomendaciones del ICMJE, los autores deben tener en cuenta tres aspectos esenciales:

- a) *Criterios que definen la autoría o coautoría:*
 1. Un autor es aquel que hace contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de un manuscrito o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos que contiene un manuscrito.
 2. Un autor participa en la escritura del manuscrito o en una revisión crítica de los contenidos del manuscrito.
 3. Un autor participa en la aprobación de la versión definitiva de un manuscrito.

4. Un autor es el que está de acuerdo con todas las partes de un manuscrito y responde por la precisión o por la integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

b) *Declaración de conflicto de intereses:*

Los autores deben declarar cualquier conflicto de intereses que pueda, potencialmente, afectar las repercusiones o la interpretación de los resultados de su manuscrito. De tal manera, los autores deberán cumplimentar y enviar, junto con la postulación de su manuscrito, un formato de declaración de conflicto de intereses que proporciona la revista, de acuerdo con las directrices del ICMJE.

c) *Implicaciones éticas de las investigaciones:*

Los autores cuyas investigaciones hayan sido sometidas a valoración del comité de ética de su respectiva institución u organización financiadora, deben presentar ese aval a la revista, junto con el sometimiento del manuscrito.

Así mismo, se debe declarar de manera directa, en el manuscrito y en su metodología, cuáles son las implicaciones éticas de la investigación que se ha llevado a cabo. La revista también podrá pedir revisiones adicionales sobre el manuscrito presentado y la investigación que se presenta, si se identifica alguna preocupación ética de parte del editor jefe, del editor responsable del proceso o del comité editorial y científico de la revista.

Por otro lado, se espera que todos aquellos que colaboran en la revista desde diferentes roles (autores, revisores, editores o equipo editorial), actúen bajo una perspectiva de integridad científica y que su comportamiento y decisiones correspondan a un enfoque científico, siempre buscando la transparencia y la generación o validación del conocimiento, en este caso, para el avance de la Endocrinología y de las áreas afines a la revista.

En cuanto a los roles principales de aquellos que participan en la revista, en resumen, debemos señalar lo siguiente:

Autores. Se espera que los autores de la revista no incurran en comportamientos como el plagio, la fabricación de datos o la manipulación de resultados, el reciclaje de textos o la postulación simultánea a otras revistas o medios de publicación (para enumerar algunos de los problemas éticos más frecuentes). También es importante que los autores que someten trabajos a la revista tengan un interés genuino por publicar y que mantengan su participación a lo largo de todo el proceso: evaluación por pares, correcciones, producción editorial y pospublicación. La calidad final del trabajo y el impacto que pueda tener el mismo, en el tiempo, depende en buena parte del interés de los autores.

Revisores. Los revisores deben tener un enfoque científico, académico, en todo momento, al evaluar los manuscritos. La revista evalúa manuscritos, no personas y los conceptos deben elaborarse bajo ese principio, evitando los ataques personales a los autores. También los revisores deben evitar usos indebidos tanto de los manuscritos como de los datos de las investigaciones que se les ha confiado. La suplantación es igualmente una mala práctica; la revista selecciona y convoca a sus revisores con base en su formación académica, experiencia y publicaciones, así que transferir la responsabilidad de evaluar un manuscrito a una tercera parte (estudiante, residente, colega), sin consultar las razones para ello al editor jefe de la revista, es inaceptable y debe evitarse.

Editores o equipo editorial. Los editores y el equipo editorial de la revista deben velar porque los principios de transparencia y los procesos y procedimientos de la revista se realicen de la mejor forma posible, procurando un trato justo para todas las partes involucradas. Más que ejercer como "guardianes" (*gatekeepers*) del

conocimiento, los editores (y su equipo) han ser "colaboradores discretos" de los autores. Su intención debe concentrarse en que la revista sea un repositorio confiable de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

Con respecto a las correcciones o retractaciones de los artículos publicados en la revista, lo siguiente:

Correcciones. Las correcciones sobre un artículo publicado se harán siempre y cuando el error que se identifique en el artículo pueda llevar a equívocos importantes (un error en la filiación de un autor, de un Orcid, error en nombres, entre otras cosas) o que afecte su interpretación, por una omisión o error no intencional, de redacción o de formato.

Retracciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* tiene un sistema de evaluación "doble ciego" que se desarrolla a través de las siguientes etapas:

Revisión de documentos para formalizar sometimiento. Los trabajos sometidos a la revista deben venir acompañados de dos documentos que solicita la revista: un formato de conflictos de interés, debidamente cumplimentado por todos los autores, y una carta de

sometimiento y compromiso, en la que se presenta el manuscrito y se reafirma la original y se previene la postulación simultánea.

Revisión editorial (antiplagio y permisos). Si los manuscritos cumplen con los documentos para formalizar su sometimiento a la revista, serán verificados a través de un *software* antiplagio para corroborar su originalidad y buen uso de textos o de contenidos protegidos por derechos de autor.

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

Finalmente, en esta fase, el manuscrito será revisado en cuanto a su estructura y de ser necesario, el editor jefe o el editor responsable del proceso, solicitará ajustes a los autores o incluso, podrá descartar su publicación por asuntos de calidad, correspondencia con el espectro temático de la revista o algún tipo de consideración ética.

Evaluación por pares. Una vez los manuscritos superen la fase de formalización de la postulación y revisión editorial, comenzarán su proceso de evaluación por pares. La revista localizará pares expertos en el tema de cada manuscrito y los invitará a hacer una lectura concienzuda para establecer sus condiciones de calidad científica. Los resultados posibles de esta intervención de los pares son:

1) manuscrito aprobado sin modificaciones;

2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma; 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes de fondo (sujeto a verificación de las correcciones); 4) manuscrito rechazado.

En el caso de que se presenten conceptos contradictorios, en los que un revisor aprueba y otro rechaza, se someterá a la revisión de un tercer par o a una revisión y decisión del editor jefe o del editor responsable del proceso.

Correcciones y verificación de correcciones. La solicitud de correcciones, ajustes y aclaraciones por parte de los autores de los manuscritos es un proceso completamente usual en la revisión por pares. Los tiempos de entrega de las correcciones serán establecidas por el editor de la revista o por la coordinación editorial y de acuerdo con la complejidad de las mismas.

En el caso de que un autor no pueda cumplir con el cronograma sugerido para hacer las correcciones, se debe informar al editor, con la respectiva explicación. Si se presenta una falla repetida en el cumplimiento de los plazos de entrega de correcciones, el manuscrito será rechazado y el autor no podrá volver a presentarlo a la revista.

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

Resultados. La revista emitirá un resultado oficial en dos momentos: primero, una vez se tengan consolidados los conceptos de los revisores y, segundo, una vez se reciban y se verifiquen las correcciones. En el caso del segundo resultado, este podrá ser positivo o negativo, de acuerdo con la calidad y minuciosidad de las correcciones que efectúen los autores. La decisión definitiva, entonces, se dará en este segundo resultado, luego de la verificación de los ajustes.

Tiempos. El proceso de evaluación de un manuscrito, entre su sometimiento y decisión final, tomará, en promedio, un trimestre. Algunos procesos podrán resolverse en menos tiempo, de acuerdo con los temas y la disponibilidad de los pares y otros, dilatarse un poco más.

De cualquier forma, la revista procurará ofrecer un resultado de evaluación lo más pronto posible a los autores, con el fin de que tengan certeza de su probable publicación o de que puedan disponer del manuscrito para someterlo a otra revista, en caso de que la respuesta sea negativa.

Presentación de manuscritos

Tipos de manuscritos

La revista acepta el sometimiento de los siguientes tipos de manuscritos para su proceso de publicación:

Artículos originales de investigación. Estos artículos describen los resultados de investigaciones terminadas y siguen la siguiente estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Revisiones sistemáticas. Las revisiones son artículos que abordan la literatura específica de un tema, siguiendo un protocolo, y pueden tener un enfoque cualitativo (sin metaanálisis) o con (metaanálisis). La estructura de las revisiones sistemáticas será esta:

Título, resumen y palabras clave, introducción, métodos, resultados, discusión, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Casos clínicos. Los casos clínicos deben buscar aportar conocimiento para la toma de decisiones en el diagnóstico, manejo de pacientes, dilemas éticos o para fortalecer las capacidades en la clínica o en el ejercicio médico profesional. Los casos seguirán la estructura sugerida para los casos o reportes clínicos de CARE (<https://www.care-statement.org/checklist>).

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las tres mil (3000) palabras, sin incluir referencias.

Historia de la Endocrinología. Los manuscritos sobre la historia de la Endocrinología abordan o recuperan un tema específico en la evolución, a través del tiempo, de la Endocrinología. Tales artículos deben tener siempre esta estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, desarrollo de contenidos (con apartados libres, de acuerdo con los propósitos del autor y del tema) y conclusiones. También debe incluir un apartado de declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT, si el manuscrito está escrito en coautoría), agradecimientos (si el autor lo prefiere) y referencias.

La extensión máxima de esos manuscritos, será de seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Página del residente. La revista tiene destinado un espacio para publicar artículos originales, revisiones o casos clínicos, escritos por residentes. La estructura de tales manuscritos debe seguir la que le corresponda, de acuerdo con su tipología textual (originales, revisiones, casos).

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas. En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán

límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título, resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

Cartas al editor. Las cartas son textos que tratan un asunto de discusión, que hacen una crítica, que proponen un énfasis o que dan una opinión de carácter científico, académico o coyuntural, sobre uno de los trabajos que ha publicado la revista. Su extensión debe oscilar entre 500 a 1500 palabras y requieren de un resumen no estructurado y descriptivo (propósito (que incluya mención al texto publicado por la revista al que se refiere), punto de vista principal del autor y conclusiones), de máximo 120 palabras.

Idiomas. La revista recibirá manuscritos escritos originalmente en español e inglés y, en caso de aprobarse, se publicarán en el idioma que corresponda. En el caso de los metadatos de los manuscritos (título, resumen y palabras clave), se presentarán en ambos idiomas. El autor debe presentar los metadatos en ambos idiomas, con la postulación inicial de su manuscrito.

Estructura de los manuscritos

La estructura de los manuscritos depende del tipo al que corresponda. Sin embargo, hay algunos aspectos comunes que se deben tener en cuenta en la preparación de todos los manuscritos:

Portadilla. Los manuscritos deben tener una portadilla que está compuesta por los siguientes elementos: título, información de los autores, resumen estructurado, palabras clave. En cuanto a la presentación de estos cuatro aspectos, hay que considerar algunas particularidades:

- a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.
- b) **Información de los autores.**

Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

Para el caso de autores afiliados a instituciones colombianas, se sugiere que se tramite el registro de su hoja de vida en el CvLAC del Minciencias:

<https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/EnRecursoHumano/buscador.do>

Los autores que ya tienen CvLAC, deben revisar que esté actualizado, con su filiación vigente al último año.

Así mismo, en el manuscrito se debe designar claramente cuál será el autor de correspondencia, quien servirá de intermediario entre los demás autores y las comunicaciones que se tengan con la revista, a lo largo del proceso de publicación.

- c) **Resumen estructurado.** Los resúmenes deben presentarse por ítems, de manera que reflejen la estructura de los manuscritos, de acuerdo con cada tipología, y no deben superar las 250 palabras. Por ejemplo, los resúmenes de los artículos de investigación deben tener: introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones.
- d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos clínicos, deben tener entre 6 a 12

palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

<https://decsfinder.bvsalud.org/dmfs>

Cuerpo del texto. Los manuscritos deben seguir la estructura que se ha señalado para la tipología textual a la que corresponda (ej. Artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y casos clínicos).

Con respecto a las figuras y tablas del manuscrito, siempre deben estar llamadas en algún apartado del texto y deben especificar su título y fuente.

Estilo de citación. La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual, sobre el estilo Vancouver, en el capítulo 5, entre las páginas 79 a 98:

<https://ediciones.uniandes.edu.co/Documents/manual.pdf>

En el caso de los manuscritos presentados en inglés, se sugiere consultar los casos y estructura de las citas en:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Adicionalmente, se pide a los autores que verifiquen cuáles de las referencias que han usado tienen doi (*digital object identifier*) y que lo incluyan activo en cada caso. Para identificar los doi de las referencias, se debe incluir el bloque de referencias del manuscrito aquí y luego dar enviar (submit):

<https://apps.crossref.org/SimpleTextQuery>

Sometimiento

Cualquier autor que esté interesado en someter un manuscrito a la Revista Colombiana Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, debe tener en cuenta estos 4 aspectos:

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

Los manuscritos que no se postulen a través de la plataforma, no serán procesados. No obstante, si llega a experimentar algún inconveniente con el sometimiento, por favor, comuníquese al siguiente correo-e de la revista: revista@endocrino.org.co

Download here in English



[Authors Guidelines](#)