

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 11, número 2, 2024

En esta edición

Choosing Wisely in Endocrinology

Decisiones acertadas y la autorregulación médica

Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura

Características clínicas y factores asociados a amputación en pacientes con enfermedad por pie diabético

A Cross-sectional Study on Dietary Diversity and Diet Cost in Type 2 Diabetic Population

Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes

Tiroides y envejecimiento

Variante no reportada del gen $THR\beta$ en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas

Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario

Parálisis periódica hipocalémica como debut de enfermedad de Graves: caso clínico

Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipófisis

Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism



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

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 podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante.

Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+601) 319 91 00, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Carrera 11 No. 84A-09 Piso 5, Bogotá D.C. Colombia. Código: MPR-CO-100159.

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

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPCIÓN
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Tabla de contenidos

Editorial

Choosing Wisely in Endocrinology
Wendy Levinson, Manuel Giraldo 162

Decisiones acertadas y la autorregulación médica
Dora Patricia Bernal Ocampo 164

Artículos originales

Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura
Franklin José Espitia De La Hoz 166

Características clínicas y factores asociados a amputación en pacientes con enfermedad por pie diabético
Juan S. Matamoros, Sebastián Barragán Barreto 190

A Cross-sectional Study on Dietary Diversity and Diet Cost in Type 2 Diabetic Population
Geetha Santhosh, Kruti Rathore 203

Artículos de revisión

Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes
Lina Lucía Briceño Rodríguez, Camila Céspedes Salazar, Catalina Forero Ronderos 215

Tiroides y envejecimiento
Rubén Hernando de Jesús Fuentes Trespalacios, Jorge Luis Suarez Guerrero 229

Casos clínicos

Variante no reportada del gen $THR\beta$ en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas
Carlos E. Builes-Montaño, Oriana F. Arroyo Ripoll, Jorge E. Contreras Saldarriaga 246

Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario
Julián Barbosa Arana, José Luis Torres-Grajales 259

Página del residente

Parálisis periódica hipocalémica como debut de enfermedad de Graves: caso clínico
Andrea Holguín-Cardona, Edgar Alfonso Peñaranda-Parada, Daniel Ricardo Santiago-Ausecha, Jhon Sánchez-Mejía 268

Historia de la Endocrinología

Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipofisis
Alfredo Jacome-Roca 278

Consensos

Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Karen Lorena Palacios-Bayona, Pablo Alberto Castaño-Ceballos, Lina Marcela Restrepo-Giraldo, Carlos Esteban Builes-Montaño, Alex Ramírez-Rincón, Henry Tovar-Cortes, Katherine Restrepo-Erazo, Ariana Margarita Sierra-Osorio, Sonia Esperanza Gómez-Benjumea, Lina Patricia Pradilla-Suarez, Doly Nubia Pantoja-Guerrero, Alejandro Román-González, Hernando Vargas-Uricoechea, Carlos Alfonso Builes-Barrera, José Alfonso Mora-Morantes, Juan Bernardo Pinzón-Barco, Alejandro Marín-Sánchez 288

Política editorial 324

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

Choosing Wisely in Endocrinology

Wendy Levinson ¹, Manuel Giraldo  ²

¹University of Toronto, Canadian Medical Association, St. Michel's, Toronto, Canada

²Canadian College of Health Leaders, Toronto, Canada

How to cite this article: Levinson W, Giraldo M. Choosing Wisely in Endocrinology. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e842. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.842>

Submission: 22/May/2024

Acceptance: 6/June/2024


Published: 30/June/2024

With immense honor and privilege, we extend a warm welcome to the esteemed readers of the Colombian Journal of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, supported by the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (ACE for its acronym in Spanish). Within this edition, the journal unveils several recommendations and resources designed to ensure high-quality care and to stimulate the communication between physicians and patients in their decision making about appropriate use of treatments and diagnostic tools. Join us in exploring these insightful perspectives and their impact on the Endocrinology practice (1).

Choosing Wisely (CW) is a clinician-led campaign committed to help patients and medical practitioners to engage in conversations about unnecessary care. It has raised awareness of the problem of overuse or low-value interventions in diagnostic procedures and medical treatments. This international movement began in the United States in 2012 and in Canada in 2014. The campaign engages physicians and other health

care professionals, including nursing, dentistry, lab medicine, and pharmacy among others. It also engages with medical students to help them establish good practices early in their careers. Nowadays, the campaign has spread over to 35 countries, including Brazil, Colombia, and Argentina, who joined in October 2023.

In Colombia, under the leadership of the Colombian Association of Scientific Societies (ACSC for its acronym in Spanish), 11 scientific societies, including ACE, have joined "*Decisiones Acertadas*" since its inception. The list of recommendations of unnecessary tests and medications that ACE has released supports strong evidence that low-value care may lead to adverse events or further testing, which may increase anxiety for patients and caregivers and increase the likelihood of false-positives or other preventable harms. For example, ACE recommends that Vitamin D levels should not be routinely ordered in the general population, because this measurement does not change management. Other recommendations relate

 **Corresponding author:** Choosing Wisely Canada, University of Toronto, 1 King's College Circle, 6th floor, Toronto, ON M5S 1A8, Canada. E-mail: mgiraldo1@hotmail.com

to overuse of thyroid ultrasound, basal insulin measurement, and bone markers in osteoporosis as well as limiting the utility of prescribing Vitamin D to patients with specific risk factors of deficiency.

These recommendations offer an additional opportunity for physicians to facilitate conversations with patients about unnecessary tests and treatments and make smart and effective choices to ensure high-quality care. Taking the time to let them ask four basic questions (i.e., do I really need this test, treatment or procedure? what the downsides are? are there simpler, safer options and what happens if I do nothing?) can foster meaningful conversations, preventing unwarranted and potentially adverse medical interventions and examinations that may not align with an individual's preferences and objectives.

We take pleasure in congratulating ACE for formulating these recommendations, urge its members to integrate these guidelines into their daily practices, and engage in collaborative treatment decision processes with patients, considering both the benefits and risk of available options.

Authors' contribution

Wendy Levinson: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing; Manuel

Giraldo: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Ethical statement

The authors have no ethical implications to declare in the writing or publication of this editorial.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare in the writing or publication of this editorial.

Declaration of Funding

The authors received no resources for the writing or publication of this editorial.

References

- [1] Palacios Bayona KL, Castaño Ceballos PA, Restrepo Giraldo LM, Builes Montaña CE, Ramirez Rincón A, Tovar Cortes H, et al. Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(2):e862. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.862>.

Decisiones acertadas y la autorregulación médica

Dora Patricia Bernal Ocampo ^{1, 2}

¹Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC), Bogotá, Colombia

²Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Cómo citar: Bernal Ocampo DP. Decisiones acertadas y la autorregulación médica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e901. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.901>

Recibido: 29 de mayo, 2024

Aceptado: 20 de junio, 2024

Publicado: 30 de junio, 2024

“Decisiones acertadas” es una iniciativa de autorregulación de la profesión médica que es totalmente consistente con el artículo 17 de la Ley Estatutaria, la cual establece la autonomía de la profesión, pero con autorregulación.

La Asociación Colombiana de Sociedades Científicas adopta la iniciativa como mecanismo para concretar acciones de autorregulación, aprovechando este espacio que ha abierto la Ley Estatutaria, porque es una manera de demostrarle a la sociedad que las organizaciones médicas estamos preocupadas por la autorregulación, la cual tiene un efecto muy importante: el de contribuir a la preservación de la confianza de la sociedad en sus médicos.


Esta iniciativa corresponde a una de mayor alcance a nivel internacional, que comenzó en Estados Unidos en el año 2012, “Choosing Wisely”, y que se ha difundido por diversos países del mundo. En la actualidad, más de 30 naciones han adoptado esta misma propuesta con otros nombres, pero con el mismo contenido y sentido: generar recomendaciones acerca de conductas médicas que se deben cuestionar o que se deben eliminar, ya sea

porque no hay evidencia de que funcionen o porque hay evidencia de que hacen daño. Siempre basado en la mejor evidencia disponible.

“Decisiones acertadas” está totalmente enfocada en mantener la calidad, en reducir el daño y la exposición de los pacientes a riesgos injustificados, por conductas médicas que no están basadas en evidencia o la que existe no está dando los resultados esperados o que, incluso, está perjudicando a las personas.

Esta iniciativa tiene consonancia con la protección del derecho fundamental a la salud y a la seguridad del paciente, porque se centra en sus necesidades y bienestar, en lo que los pacientes requieren y en evitar lo que no.

Es muy importante y marca un hito que la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo esté liderando este proyecto (1), como una iniciativa de autorregulación médica, legítima, autónoma y alineada con la protección del derecho a la salud, como una vía concreta para materializar la participación profesional activa en los procesos establecidos en la Ley Estatutaria de Salud.

 **Correspondencia:** Dora P. Bernal O, Carrera 18 N. 78-74, Oficina 503, Edificio Tempo, Asociación Colombiana de Sociedades Científicas, Bogotá, Colombia. Correo-e: dorapbernal@gmail.com

Implicaciones éticas

La autora no tiene asuntos éticos por declarar en la escritura o publicación de este editorial.

Declaración de fuentes de financiación

La autora no recibió recursos para la escritura o publicación de este editorial.

Conflictos de interés

La autora fue Presidente de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas en el periodo de 2022–2024.

Referencias

- [1] Palacios Bayona KL, Castaño Ceballos PA, Restrepo Giraldo LM, Builes Montaña CE, Ramirez Rincón A, Tovar Cortes H, et al. Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(2). <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.862>

Artículo original

Revisión sistemática

Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura

Franklin José Espitia De La Hoz  ¹

¹Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres: revisión sistemática de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e802. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.802>

Recibido: 07/Marzo/2023

Aceptado: 07/Marzo/2024

Publicado: 14/Junio/2024

Resumen

Contexto: los implantes de testosterona pueden lograr el incremento de los niveles séricos de testosterona.

Objetivo: evaluar los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura acerca de los beneficios y riesgos del uso de los implantes de testosterona en mujeres. La búsqueda se hizo en diferentes bases de datos electrónicas (Medline, Central, Embase, entre otras), con términos de búsqueda libres y estandarizados. En los beneficios se consideró como desenlace primario la reactivación del deseo sexual, y en los riesgos la proporción de acné, *spotting*, clitoromegalia e hirsutismo.


Resultados: se incluyeron 79 publicaciones. No se encontraron ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaran los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres. En escasas publicaciones observacionales retrospectivas, el uso de implantes de testosterona en mujeres, se asoció con una mejoría en varios dominios de la función sexual y la angustia personal. Los datos acerca de la eficacia de seguridad a largo plazo son escasos y la calidad de la evidencia es baja. En los riesgos y efectos adversos comunes se encontró: acné, alopecia e hirsutismo, así como eritrocitosis (policitemia), extrusión, celulitis/infección y hematomas.

Conclusiones: los beneficios de los implantes de testosterona en mujeres son superados por los riesgos, y la incidencia de efectos adversos irreversibles puede ser mucho más alta de lo que se ha informado. Es necesaria una estrecha vigilancia del uso racional de los implantes de testosterona en mujeres.

Palabras clave: andrógenos, testosterona, implantes de medicamentos, eficacia, riesgo a la salud, seguridad, mujeres.

Destacados

- La testosterona se utiliza para el trastorno del deseo sexual hipoactivo en la posmenopausia.
- Los implantes de testosterona pueden restaurar las concentraciones séricas de testosterona.
- Los implantes de testosterona son una alternativa excesiva frente a otras presentaciones en mujeres.
- Las usuarias de implantes de testosterona presentan serios eventos adversos dependientes de andrógenos.

 **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

Benefits and risks of testosterone pellets in women: A systematic review of the literature

Abstract

Background: testosterone implants can increase serum testosterone levels.

Purpose: to evaluate the benefits and risks of testosterone implants in women, through a systematic review of the literature.

Methodology: a systematic review of the literature was carried out about the benefits and risks of the use of testosterone implants in women. The search was carried out in different electronic databases (Medline, Central, Embase, among others), with free and standardized search terms. In the benefits, the reactivation of sexual desire was considered as the primary outcome; and in the risks the proportion of acne, spotting, clitoromegaly and hirsutism.

Results: seventy-nine publications were included. We found no randomized controlled trials evaluating the benefits and risks of testosterone implants in women. In few retrospective observational publications, the use of testosterone implants in women was associated with improvement in several domains of sexual function and personal distress. Data on long-term efficacy and safety are scarce and the quality of evidence is low. Common risks and adverse effects were found: acne, alopecia and hirsutism, as well as erythrocytosis (polycythemia), extrusion, cellulitis/infection and hematomas.

Conclusions: The benefits of testosterone implants in women are outweighed by the risks, and the incidence of irreversible adverse effects may be much higher than has been reported. Close monitoring of the rational use of testosterone implants in women is necessary.

Keywords: Androgens, Testosterone, Drug Implants, Efficacy, Health Risk, Safety, Women.

Highlights

- Testosterone is used for postmenopausal hypoactive sexual desire disorder.
- Testosterone implants can restore serum testosterone concentrations.
- Testosterone implants are an excessive alternative to other presentations in women.
- Users of testosterone implants present serious androgen-dependent adverse events.

Introducción

La testosterona, un esteroide de 19 átomos de C, sintetizada a partir del colesterol (figura 1); en mujeres es producida por los ovarios (25%), la corteza suprarrenal (25%) y la conversión periférica de andrógenos suprarrenales (50%) (1).

La testosterona en las mujeres es una hormona de carácter metabólico, vascular y reproductivo, que además ayuda en la regulación y el mantenimiento del complejo vulvovaginal, el suelo pélvico, la vejiga y la uretra, así como en las funciones sexuales vitales, incluida la lubricación vaginal, acciones que se ven favorecidas gracias a sus efectos intracrininos (dentro de la célula, es decir, la síntesis ocurre donde se ejerce la acción o en las mismas células donde se produce la síntesis) (2-3).

La testosterona endógena tiene un papel fundamental en la salud de la mujer, ya sea a través de la acción androgénica directa o como

precursora de la producción de estradiol a través del proceso de aromatización (2, 4) (figura 2).

En las mujeres en premenopausia, los niveles de testosterona circulante son poco más o menos 10 veces mayores que los niveles de estradiol, siendo el rango normal de 15 a 70 ng/dl, y cuando las mujeres alcanzan los 40 años, las concentraciones séricas representan aproximadamente la mitad de cuando tenían 20 años (5).

Los tratamientos hormonales, a base de testosterona, se han convertido en los últimos años en el caballito de batalla para enfrentar los trastornos sexuales, tanto en hombres como en mujeres (6); de hecho, las recetas de testosterona aumentaron más de 3 veces entre 2001 y 2011, en todos los grupos etarios (6-7).

Los beneficios de los implantes de testosterona radican, principalmente, en su bajo riesgo de transferencia del fármaco y un posible mayor cumplimiento/conveniencia por parte de los pacientes, sin embargo, son elevados sus riesgos,

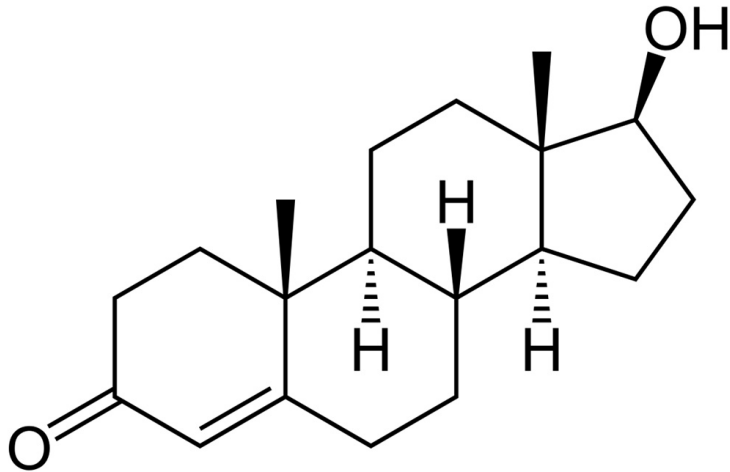


Figura 1. Estructura química de la testosterona
Fuente: adaptado de 1-3.

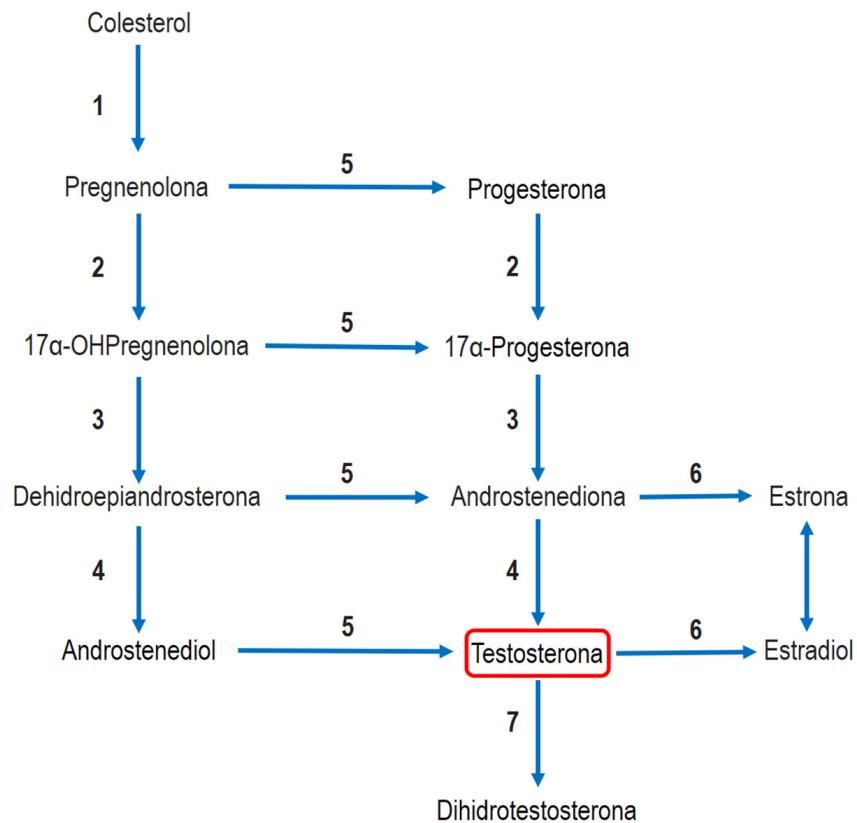


Figura 2. Síntesis de testosterona

Nota: 1) P450sc; 2) P450c17 (17α-hidroxilasa); 3) P450c17 (17,20 liasa); (4) 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5) 3-hidroxiesteroide deshidrogenasa/Δ-5-4 cetoesteroide isomerasa; 6) P450 aromatasa; 7) 5-reductasa.

Fuente: elaboración propia.

ya que se asocian a incrementos suprafisiológicos en los niveles séricos de testosterona (hasta 4–6 meses), lo cual puede tener efectos negativos en la salud (acné, hirsutismo, alopecia, aumento de peso, cambio de la voz (voz grave), hipertrigliceridemia, daño hepático y cáncer de mama) (6).

En la actualidad, se ha difundido de forma masiva e indiscriminada un conjunto de técnicas, estrategias y procesos para impulsar el uso de implantes de testosterona (“testosterona bio idéntica con provechosos beneficios como hormona del rejuvenecimiento”) en personas que desean mejorar su desempeño sexual, físico, cognitivo e incluso emocional; convirtiéndose en la “mejor opción” para enfrentar los cambios propios del envejecimiento (6, 8).

Los implantes o gránulos de testosterona los promocionan como un producto natural (hormonas sintetizadas y bio idénticas que provienen de una fuente botánica: soja y ñame) de liberación sostenida, caracterizados por ser una forma saludable, exacta y personalizada de “reemplazo hormonal” de acción prolongada; compuestas a

mano para que sean biológicamente compatibles con el estradiol y la testosterona humana (9). De paso, no son nada nuevo, de hecho, hace más de 70 años se viene patrocinando su uso en mujeres para para tratar los síntomas de la perimenopausia y la menopausia (10).

Los implantes de testosterona son dispositivos del tamaño de un grano de arroz que contienen testosterona, la cual se va liberando lentamente. Los vendedores de estos implantes, los indican para lograr el equilibrio hormonal, para mantener un ritmo de vida dinámico e incluso para prevenir el cáncer de mama, sin importar la edad de la persona; sin embargo, es larga la lista de bondades que ellos mismos les promueven (9, 11–13). En la tabla 1 se describen las indicaciones que promocionan los vendedores de implantes de testosterona (a través de publicidad directa al consumidor, sitios web que afirman brindar información médica legítima, consultorios, clínicas e instituciones con fines de lucro que promueven terapias para la salud femenina y anti envejecimiento).

Tabla 1. Beneficios que promocionan los vendedores de los implantes de testosterona

Aumento de la densidad mineral ósea	Equilibra y mejora el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono
Aumento de la energía física y mental	Estimula el nivel de energía corporal
Aumento de la masa muscular	Favorece el rejuvenecimiento vaginal
Ayuda a tener un estado físico saludable	Incrementa la sensación de bienestar
Ayuda a controlar el peso y a redistribuir la grasa corporal	Mejora la arquitectura del sueño
Combate las enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades crónicas	Mejora el desempeño sexual y la calidad de vida
Da equilibrio hormonal	Mejora la memoria y la concentración
Ejerce un efecto protector sobre el cáncer de mama	Reactiva el deseo sexual y la autoestima
Elimina los síntomas de la menopausia	Alivia el síndrome premenstrual

Fuente: elaboración propia.

En la creciente ola de mercadeo actual, los implantes de testosterona se fomentan para uso en mujeres bajo los siguientes cinco puntos (11-14):

- 1) **Aumenta el vigor y la energía corporal:** los niveles bajos de testosterona los asocian con agotamiento físico o cansancio, de tal manera que promocionan la testosterona como un mantenedor y coadyuvante de la fuerza y el tono muscular.
- 2) **Controla la sintomatología vasomotora (sudoración y bochornos):** la testosterona la promueven como una terapia hormonal androgénica para frenar los efectos de la menopausia.
- 3) **Equilibra la arquitectura del sueño:** asocian los trastornos del sueño (insomnio) con la baja testosterona.
- 4) **Mejora del deseo sexual/libido:** la testosterona se relaciona con el deseo sexual, la excitación/lubricación vaginal y la capacidad orgásmica, por lo que se esperaba que con la terapia se contribuye a una plena vida sexual.
- 5) **Regula y modula el estado de ánimo (depresión y ansiedad):** la testosterona la promueven para equilibrar el estado emocional.

Algunas personas, no menos temerarias, promocionan los implantes de testosterona para reducir el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardíacas y osteoporosis; así como para mejorar la función cognitiva y mental, e incremento de la sensación constante de bienestar, satisfacción sexual, moldeamiento del cuerpo, etc.

En otro orden de ideas, los vendedores de implantes de testosterona, aseguran que estos no poseen las contraindicaciones de la terapia hormonal convencional, afirmando que son una terapia eficaz, segura y fácil de administrar (11); de tal manera que, en algunos lugares, los ofrecen e impulsan como un "chip sexual" o "método anti-aging (antiedad)/(antienvjecimiento)", y a pesar de sonar con coherencia, no necesariamente significa que esto sea cierto; de hecho, no han sido aprobados por las asociaciones o sociedades

científicas, tal como ha sido publicado en los diferentes consensos (15-16).

El uso no indicado en la etiqueta o extraoficial (*off-label*), así como el mal uso de las hormonas y de los suplementos en personas sin un diagnóstico endocrino establecido, conlleva riesgos conocidos y desconocidos, algunos potencialmente perjudiciales (6). Es por eso que el objetivo de estudio consistió en evaluar los beneficios y riesgos de los implantes de testosterona en mujeres, mediante una revisión sistemática de la literatura.

Materiales y métodos

La pregunta final de investigación de este estudio se describe en la tabla 2. La única indicación basada en evidencia, para el uso de testosterona en mujeres, es para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo (*HSDD*, del inglés *Hypoactive sexual desire disorder/dysfunction*), en mujeres en etapa de la posmenopausia, después de la evaluación biopsicosocial (15-16), ¿influiría positiva o negativamente el uso de implantes de testosterona en las mujeres? Esta pregunta se ha depurado a través de la consulta hecha a expertos, donde se determinó la necesidad de restringir la búsqueda al uso de implantes de testosterona en mujeres, y de no considerar el uso de testosterona únicamente en la posmenopausia.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- a) **Tipo de estudios:** reportes de casos, estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados sin restricción por fecha de publicación, libros de texto, publicados en español, inglés, francés o portugués que tuvieran disponible el texto completo. Publicados entre el 1 de enero del año 1950 y el 31 de enero del año 2023.
- b) **Tipo de población:** estudios que incluyeran a mujeres mayores de edad.
- c) **Tipo de intervención:** uso de implantes de testosterona y los comparadores de reactivación del deseo sexual, eliminación de los síntomas de la menopausia, incremento de la sensación de bienestar,

mejoría del desempeño sexual e incidencia del cáncer de mama.

En los beneficios se consideraron, como desenlace primario, la reactivación del deseo sexual, y como resultado secundario, la mejoría del bienestar general.

En los riesgos se consideraron como desenlaces primarios la proporción de acné, spotting, clitoromegalia e hirsutismo, y como secundarios, dolor, enrojecimiento, hematomas, celulitis/infección, endurecimiento en el lugar de la inserción, extrusiones totales y la proporción de complicaciones de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, enfermedad cerebrovascular) y la proporción de cáncer (endometrial y mama).

En caso de que los estudios no estuvieran disponibles en texto completo (*abstracts o posters*), estos no fueron incluidos en la revisión, ya que no se contaba con la totalidad de la información necesaria sobre las características y los desenlaces de dichas referencias para poder ser incluidos en el análisis, así como artículos publicados en idiomas diferentes al inglés, español, francés o portugués, estudios con participación de menos de 20 mujeres y estudios en los que se prefirió la terapia con andrógenos diferentes a la testosterona.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda sistemática de la literatura científica mediante las siguientes bases de datos: Embase (Elsevier), Medline vía PubMed, Ebsco Cinahl, Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud –BVS–, interfaz iAHx), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) (plataforma Ovid), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), PsycInfo, Scopus y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Contacto del autor

Cuando los datos no estaban disponibles en los artículos seleccionados o se necesitaba una aclaración adicional, se contactó a los autores por

correo electrónico; si no había respuesta, se envió un correo electrónico repetido en una semana, por tres ocasiones, en caso de no obtener respuesta se excluyó el artículo.

Los términos clave que se usaron para la búsqueda fueron establecidos a partir de la pregunta de investigación y estrategia Picot (17) (tabla 2). El primer paso consintió en incluir los términos para establecer la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS) fueron: "*Androgens*", "*Testosterone*" [Mesh] y "*Drug Implants*". Los términos para las tecnologías de salud de interés que se asociaron por medio del operador booleano "OR" fueron: "*Efficacy*", "*Health Risk*", "*Safety*", "*Women*", "*Complications*" y "*Adverse effects*". Al final, el conjunto de términos de búsqueda que definieron la población se unió con los términos de las tecnologías de salud de interés a través el operador booleano "AND". De igual manera, se hizo una búsqueda manual en "bola de nieve" sobre la base de la lista de referencias de cada artículo seleccionado por los revisores, en búsqueda de otras publicaciones que cumplieran con los criterios de selección.

Depuración de referencias y selección de publicaciones

Antes del inicio del proceso del estudio, se socializaron los criterios de selección de las publicaciones y se aclararon las dudas respecto al proceso de selección. El tamizaje de las referencias fue hecho por tres investigadores de forma independiente, sin que se conocieran los resultados de los otros revisores. Al final se compararon las publicaciones seleccionadas por cada uno de los revisores, las dudas en relación con la selección de los artículos se resolvieron a través de consenso, evaluando de nuevo título y resumen y, en caso de necesitar más información, se obtuvo el texto completo para finalmente tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de desacuerdo, se recurrió a un cuarto investigador.

Tabla 2. Pregunta de evaluación en la estructura de investigación y estrategia Picot

P	Mujeres mayores de edad usuarias de implantes de testosterona
I	Implantes de testosterona
C	<i>Androgens, testosterone, drug implants, efficacy, health risk, safety, women, complications, adverse effects</i>
O	<p>Beneficios</p> <p><i>Primario</i></p> <p>Reactivación del deseo sexual</p> <p>Secundario</p> <p>Bienestar general</p> <p>Riesgos</p> <p>Primarios</p> <p>Proporción de:</p> <p>Acné</p> <p><i>Spotting</i></p> <p>Hirsutismo</p> <p>Clitoromegalia</p> <p><i>Secundarios</i></p> <p>Dolor</p> <p>Enrojecimiento</p> <p>Hematomas</p> <p>Celulitis/infección</p> <p>Endurecimiento en el lugar de la inserción</p> <p>Extrusiones totales</p> <p>Proporción de complicaciones de enfermedades cardiovasculares: infarto de miocardio, trombosis venosa profunda y enfermedad cerebrovascular</p> <p>Proporción de cáncer: endometrial y mama</p>
T	De acuerdo con lo reportado en los estudios

Fuente: elaboración propia.

Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia y el riesgo de sesgos se evaluaron para cada artículo de forma pareada por dos investigadores. Los artículos escogidos se revisaron por medio de la herramienta diseñada por la Colaboración Cochrane para detección de riesgo de sesgo (18).

En la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia encontrada para cada uno de los desenlaces se utilizó la herramienta desarrollada por *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group* (19).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, esta es considerada como una investigación sin riesgo. Esto de acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 (20).

Resultados

La búsqueda en las diferentes bases de datos reportó un total de 16.033 referencias, después de descartar los duplicados se extrajeron un total de 6701 referencias. De las cuales, se seleccionaron 1942 que cumplían criterios de inclusión según título y abstract para su evaluación en texto completo. Al final, se incluyeron solo 75 publicaciones. En la figura 3 se describe y detalla el flujograma Prisma (21) de selección de las referencias.

Beneficios

Reactivación del deseo sexual

La testosterona ejerce un importante papel en la función sexual femenina, de hecho, se considera un notable impulsor del deseo sexual y el bienestar físico, además de modular la respuesta a los estímulos sexuales (22).

En la actualidad, ninguna concentración de testosterona sérica se ha correlacionado con la presencia o ausencia de trastorno del deseo sexual

hipoactivo (*HSDD*), así como tampoco con su severidad (6, 23); aunque se ha descrito una vaga correlación entre la concentración de testosterona durante el tratamiento y sus beneficios a la hora de mejorar la disfunción sexual (24).

A pesar de que la complejidad de los mecanismos de acción, centrales y periféricos, de la testosterona sobre el deseo sexual no se comprenden completamente, la realidad es que la investigación y la evidencia clínica respaldan un efecto positivo de la terapia con testosterona sobre el deseo sexual cuando se mantienen los niveles fisiológicos premenopáusicos (24–27); sin embargo, cuando la suplementación con testosterona excede el rango premenopáusico normal, que es el umbral de tratamiento óptimo recomendado, el deseo sexual puede disminuir, lo cual sugiere un efecto bimodal (6, 28).

Aun cuando los implantes se han venido promocionando como la mejor vía de administración de la testosterona (11), al momento de la realización de la presente revisión, no se encontró ni un solo ensayo clínico controlado aleatorizado donde quedara demostrada tanto su eficacia como su seguridad, ni en la reactivación del deseo sexual, como tampoco en la mejoría del desempeño sexual en mujeres. En este contexto no fue posible evaluar la coherencia de lo que promocionan los fieles promotores y defensores de los implantes de testosterona con sus propias publicaciones (9, 11–14, 29) o las de los demás cercanos que los siguen.

La única realidad actual, con relación a los beneficios de los implantes de testosterona en mujeres, respecto a la reactivación del deseo sexual y en la mejoría del desempeño sexual, es que estos carecen de evidencia clínica demostrada mediante ensayos clínicos bien diseñados. En cuanto a la eficacia y seguridad, adicionalmente, pueden tener variabilidad en la concentración sérica de testosterona, lo que genera preocupaciones sobre la verdadera calidad del elaborado producto; con base en lo anterior, los implantes de testosterona no deben recomendarse para el tratamiento de las disfunciones sexuales en la mujer (6, 16, 30).

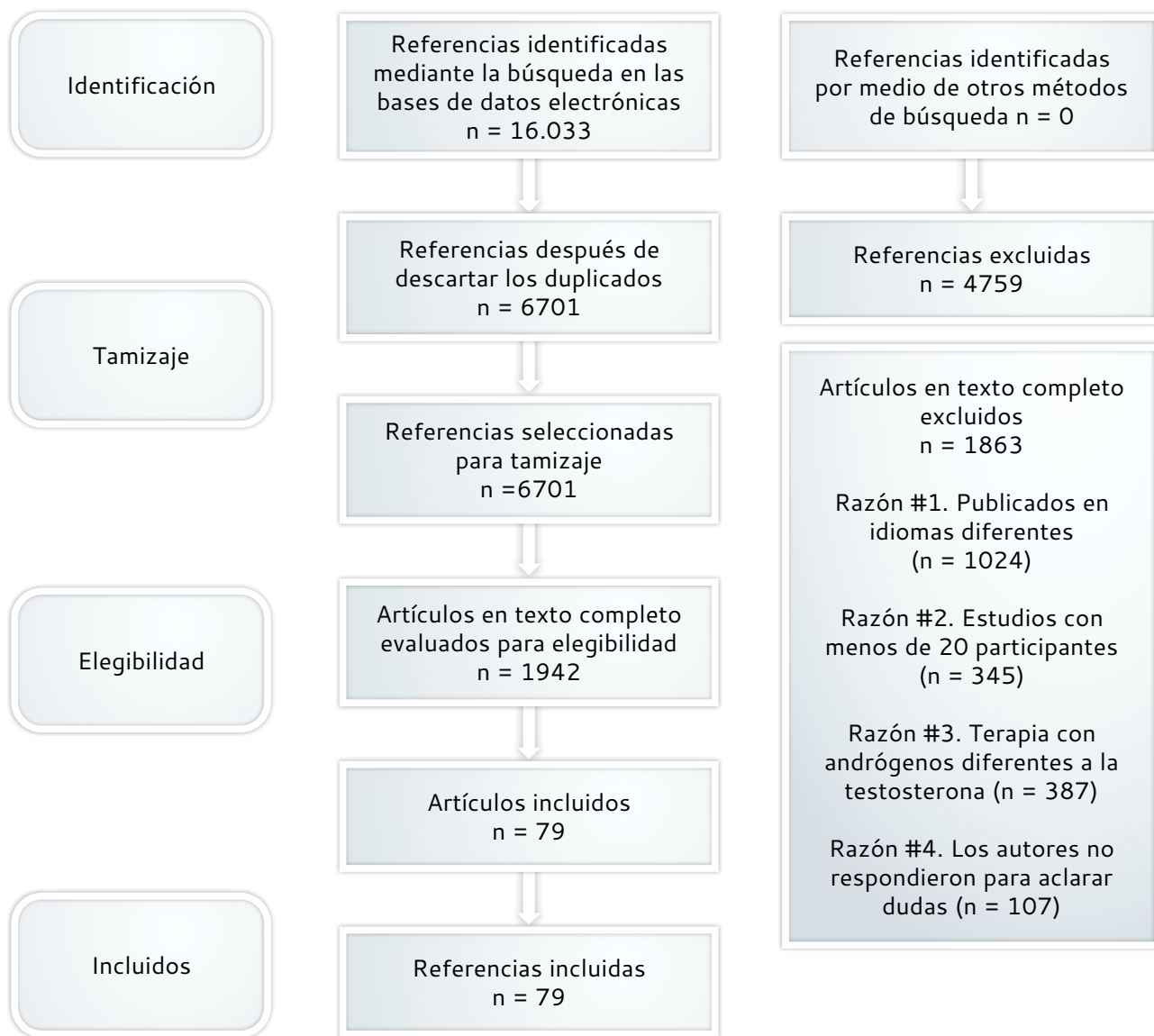


Figura 3. Diagrama de flujo Prisma de selección de las referencias

Fuente: elaboración propia.

Riesgos

Acné

En la evaluación de este desenlace se identificaron varias publicaciones. A partir de la concepción de que los andrógenos representan la más importante de todas las hormonas encargadas de la regulación y producción de sebo (31-32), por eso no sorprende que la terapia hormonal con implantes de testosterona se encuentre implicada en la patogenia del acné.

En el metaanálisis de Islam *et al.* (25), donde se incluyeron 36 ensayos clínicos y que reclutaron a 8480 mujeres, con una duración de 12 semanas a 2 años, la administración de testosterona aumentó el riesgo de desarrollar acné (riesgo relativo, RR): 1,46; intervalo de confianza del 95 % (IC 95%): 1,11-1,92), lo cual es similar a lo reportado por Elraiyah *et al.* (33), RR: 1,62; IC 95%: 1,28 - 2,0. En una revisión Cochrane, de 35 ensayos clínicos con 4768 mujeres en terapia con testosterona, describieron una mayor

incidencia de acné; variando con la dosis y la vía de administración (26). Dejando en evidencia que el uso de testosterona desempeña un preponderante papel a la hora de desarrollar acné.

Spotting

La incidencia de spotting varía según la formulación de los implantes de testosterona. El mecanismo exacto no es claro, sin embargo, se puede sugerir que podrían inducir cambios en la microvasculatura del endometrio, lo cual sería la causa del sangrado endometrial. Lo otro es que es posible tener algún impacto en la delicada relación existente entre los factores angiogénicos/anti-angiogénicos en las glándulas endometriales y el estroma. Se esperaría que los perfiles de sangrado sean más favorables en presencia de la liberación más baja de testosterona; por otro lado, la testosterona se ha involucrado en la disminución de los niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH), la progesterona y el estrógeno (34), además de promover alteraciones histológicas en los órganos genitales femeninos de manera independiente de la dosis (35–36). El spotting depende de los niveles séricos de las hormonas sexuales, siendo usual su presencia entre las mujeres usuarias de implantes de testosterona.

Hirsutismo

El hirsutismo verdadero se define médicamente como un exceso de vello terminal que aparece con un patrón masculino en las mujeres (37), lo cual les puede causar una tremenda angustia emocional (38).

El hirsutismo es el resultado de una interacción entre los niveles de andrógenos y la sensibilidad del folículo piloso a los mismos (39). El nivel y la duración de la exposición a los andrógenos, la actividad local de la 5-alfa-reductasa y la sensibilidad intrínseca del folículo piloso a la acción de los andrógenos, determinan si el vello se convierte en vello terminal (40).

Los excesivos niveles de andrógenos conducen a un desmesurado incremento del crecimiento del vello terminal en la mayoría de los sitios sensibles a los andrógenos (labio superior, barbilla, tórax, espalda y área abdominal superior) (41). Si bien

el hirsutismo resulta como consecuencia de la excesiva producción de andrógenos, a menudo proveniente de fuentes ováricas o suprarrenales, también puede ser secundario o inducido por medicamentos, tal como la testosterona (42–44).

En una revisión Cochrane, la cual incluyó 35 ensayos clínicos con un total de 4768 mujeres en terapia con testosterona, encontraron que los efectos adversos describieron una mayor incidencia de hirsutismo y acné; los cuales varían con la dosis y la vía de administración de la testosterona, sin ocurrir con la modalidad transdérmica (26). Por su parte, en el año 2013, Glaser *et al.* (12) reportaron un 85,7% de aumento del vello facial con el uso de implantes de testosterona, lo cual demuestra que el crecimiento extra de vello se debe al exceso de testosterona.

Clitoromegalia

La clitoromegalia es el agrandamiento del tejido eréctil del clítoris. Si bien para algunas mujeres esto podría no parecer algo malo, a menudo las pacientes se sienten incómodas con la forma en que la afección hace que se vea su anatomía. Las causas de la clitoromegalia se suelen dividir en condiciones hormonales y no hormonales, pseudoclitoromegalia y clitoromegalia idiopática (45).

En el pasado, era baja la incidencia de la clitoromegalia, y estaba asociada comúnmente con el síndrome de ovario poliquístico (SOP); en el presente, el incremento de la popularidad y uso de los implantes de testosterona en mujeres ha aumentado el número de féminas afectadas por esta condición clínica (46). En este contexto, el tejido eréctil del clítoris suele agrandarse con los implantes de testosterona, dando lugar a un clítoris protuberante o más grande.

Efectos adversos sistémicos del uso de testosterona

En la revisión de la literatura científica, se ha documentado que existen múltiples efectos adversos con el uso de testosterona (tabla 3), los cuales se verán potenciados con el uso de implantes, en frecuencia y severidad, debido a las dosis supra fisiológicas liberadas.

Tabla 3. Efectos adversos asociados al uso de implantes de testosterona

Cardiovasculares	Infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular
Endocrino	Ginecomastia, aumento de peso, mastalgia, infertilidad
Urogenital	Clitoromegalia, excesiva frecuencia y duración de las erecciones del clítoris
Alteraciones hidroelectrolíticas	Retención de calcio, cloruro, fosfatos inorgánicos, potasio, sodio y agua
Gastrointestinales	Alteración de las pruebas de función hepática, ictericia colestásica, náuseas, neoplasias hepatocelulares y peliosis hepática
Hematológicos	Eritrocitosis/policitemia, hemorragia, supresión de los factores de coagulación II, V, VII y X
En el sitio de la inserción	Dolor, enrojecimiento, celulitis/infección, sangrado, hematomas, fibrosis, extrusión de los implantes, cicatrización, endurecimiento en el lugar de la inserción, nódulos subcutáneos
Metabólicos	Aumento del colesterol sérico, C-LDL y efecto negativo en el C-HDL
Sistema nervioso	Ansiedad, depresión, parestesia generalizada, cefalea, aumento o disminución de la libido
Piel y faneras	Acné, hirsutismo, alopecia (patrón masculino), dermatitis
Trastornos vasculares	Trombosis venosa profunda
Alérgicas	Reacciones anafilactoides
Cáncer	Endometrial, ovario, mama y próstata

Fuente: adaptado de 44, 47-48.

Si bien la testosterona puede mejorar la salud sexual de las mujeres en la posmenopausia (15-16), también es claro que existen contraindicaciones para indicarla; las cuales son más extensivas

para el uso de los implantes de testosterona, debido a los niveles suprafisiológicos (cuatro veces mayores que los valores de testosterona endógena) (tabla 4).

Tabla 4. Contraindicaciones de los implantes de testosterona en mujeres

Acné grave	Insuficiencia renal
Cáncer (mama, endometrio, ovario)	Lactancia
Deseo de fertilidad	Migraña
Diabetes	Obesidad
Dislipidemias	Sangrado vaginal inexplicable
Embarazo	Síndrome de ovario poliquístico
Enfermedad cardiovascular	Tabaquismo
Enfermedad hepática	Trastornos de la coagulación
Hiperplasia endometrial	Trastornos del sueño
HTA inestable	Trombosis venosa profunda

Fuente: adaptado de 6, 49.

Discusión

Los mercaderes de implantes de testosterona los describen como pequeños dispositivos de liberación sostenida que se implantan por vía subcutánea en el tejido adiposo (usualmente en la cadera), cuyos beneficios los podrán notar las mujeres, a las dos semanas de su inserción; con una duración de acción de cuatro a seis meses. Afirman que su inserción es sin dolor, sin embargo, utilizan anestesia local. El procedimiento dura alrededor de 10 minutos. Una vez se insertan los implantes, una pequeña dosis constante de testosterona se libera cuando el cuerpo lo necesita. Aseguran que de esta manera se mantiene la regulación hormonal, de forma similar, a la producida fisiológicamente; no obstante, de esto no hay nada publicado a la luz de la evaluación de su farmacocinética y farmacodinamia; conociéndose mucho menos de su farmacovigilancia y farmacoseguridad, además de que adolecen de ensayos clínicos controlados aleatorizados (bien diseñados), donde se respalden tanto su eficacia como su seguridad.

Es necesario entender y aceptar que la fisiología de la testosterona como una hormona femenina,

tanto en años reproductivos y más allá, se enseña y se comprende poco (6). En parte, esta razón ha llevado a las crecientes prácticas de prescripción no reguladas y potencialmente peligrosas por parte de médicos y otros profesionales de la salud (50).

La testosterona es una hormona con bondades y riesgos, de tal manera que cualquier persona no debe utilizarla de forma folclórica o recreativa, mucho menos cuando se trata del uso de los implantes de testosterona en mujeres, ya que de estos dispositivos no se sabe nada creíble; desconociéndose todo, desde el punto de vista de la farmacocinética y farmacodinamia. Adicionalmente, no hay nada serio que se haya descrito sobre su farmacoseguridad.

Además, no es seguro utilizar productos hormonales de liberación errática y permanente, por consiguiente, los riesgos del uso, abuso y mal uso de implantes de testosterona van más allá de lo promocionado en los consultorios y salas de spa; de tal manera que se debe tener cuidado de estar masificando, de forma sistemática, el uso de una medicación que se encuentra lejos de demostrar su inocuidad.

Hoy es una verdad absoluta que los implantes de testosterona se han vuelto tendencia a nivel mundial, la cual crece cada día más (de acuerdo con lo visto en la consulta diaria, así como con los colegas médicos de diferentes especialidades, los que se esmeran en capacitarse en la inserción de estos dispositivos, ya sea motivados por interés médico o económico o por la demanda de las propias pacientes).

La realidad es una sola: la testosterona no es para cualquiera, los implantes no son seguros (se niegan u ocultan sus potenciales efectos secundarios), nadie precisa con exactitud cuánto se libera a diario de testosterona, cuándo se logra el pico máximo, ni cuánto tiempo se sostiene, así como tampoco se sabe cuánto tiempo dura el efecto. A decir verdad, a pesar de todo lo bonito y atractivo que suenan las maravillosas bondades de los implantes de testosterona para mujeres, la realidad es que de eso tan bueno no dan tanto; careciendo del respaldo científico serio y concienzudo. Reflexión similar a la reportada por varios autores y consensos (15-16, 25-26).

A la fecha son escasas las publicaciones del uso de implantes de testosterona en población femenina, y muestran una duración limitada, así como importantes deficiencias de diseño y sesgos metodológicos. La mayoría de los estudios se han realizado con implantes de estradiol y testosterona asociados, siendo limitados los reportes con implantes de solo testosterona. De hecho, el uso de testosterona en la mujer no está aprobado por la FDA (del inglés, *Food and Drug Administration*) por falta de estudios que demuestren su seguridad y eficacia a largo plazo (6, 16, 51).

Si bien no existen establecidos valores normales de testosterona específicos para la edad de las mujeres, y al no existir un umbral de testosterona inferior (universalmente aceptado) para adultos sanos y, en consecuencia, que la mayoría de los laboratorios no detectan estados de exceso leve de andrógenos en mujeres, es evidente que no puede haber un enfoque único para todas, así como tampoco una dosis única (52). El propósito consiste en individualizar la dosificación, con el objetivo de resolver los síntomas clínicos, manteniendo los niveles séricos lo suficientemente bajos para minimizar los

efectos adversos androgénicos, puesto que más no es mejor. De hecho, tal como se ha reportado, más testosterona puede ser peor desde la perspectiva de los efectos secundarios (53-55).

Se conocen guías y consensos actualizados para el uso seguro de la testosterona (15-16, 56), por eso, como profesionales responsables de la salud de la mujer, se deben seguir estas buenas pautas y prácticas clínicas, así como abogar por más y mejor investigación, que redunde en productos regulados mucho más eficaces y seguros para su confiable prescripción. En tanto no se dispongan de estudios que garanticen la adecuada prescripción de los implantes de testosterona en mujeres, es necesario ser prudentes y cautelosos a la hora de ofrecer o promocionar este tipo de terapéutica, previa evaluación de la indicación como de sus potenciales contraindicaciones, sin olvidarse del estricto seguimiento.

En la actualidad, los consensos son enfáticos en no recomendar el uso de los implantes de testosterona (15-16, 56), la razón principal hace referencia a que pueden generar niveles suprafisiológicos (cuatro veces más a los valores de testosterona endógena), lo cual puede desencadenar notables efectos adversos (tabla 3), así como la incapacidad de revertir de inmediato la terapia. Se resalta el metaanálisis de Elraiyah *et al.* (33), donde describen que el riesgo de acné es del 7,0% en mujeres con terapia de testosterona frente al 4,7% del placebo ($p < 0,001$). Adicionalmente, no existen ensayos clínicos aleatorizados y doble ciegos de implantes testosterona sola contra placebo.

En algunas publicaciones, acerca de los beneficios de los implantes de testosterona, reportan que mejoran la función sexual (frecuencia satisfactoria de eventos sexuales, deseo sexual, placer, excitación, orgasmo, capacidad de respuesta, reducción de la angustia, imagen y preocupaciones sexuales) (9, 11), pero les faltan datos para asegurar dichos beneficios. Tampoco existen documentos suficientes que avalen su uso en la mejora del rendimiento cognitivo y el bienestar general, ni en el equilibrio de los niveles de lípidos o en la protección de la función cardiovascular, ni para la prevención de enfermedad ósea. No en vano, los metaanálisis

revisados llegan a la conclusión de que muchos de los estudios son de casos y controles, y se han realizado en cohortes pequeñas, excluyendo grupos de alto riesgo y reclutando pacientes de clínicas privadas según conveniencia (sesgo de selección) (9, 11-14). Por otro lado, se trata de estudios observacionales retrospectivos, que presentan serias inconsistencias, datos incompletos, sesgos de selección y de publicación, asimismo pobre metodología e impresión de los resultados. Entre otras limitaciones, se trata de estudios de no más allá de 24 meses, lo cual no da fe de la evidencia de seguridad y eficacia a largo plazo.

En fechas recientes se han venido promocionando ciertas publicaciones por los mismos autores y pioneros de los implantes de testosterona (9, 11-14); sin embargo, es importante saber que presentan varias inexactitudes en todos los documentos. Al hacer un análisis concienzudo, se observa que se trata de artículos narrativos, donde se sobredimensiona la experiencia personal o de carácter testimonial, sin la descripción de las actas de aprobación de los comités de ética médica, escritos con exageradas autorreferencias y en más de una ocasión se trata de "selección de cerezas" para resaltar y promover a punta de narrativa los dudosos beneficios de los implantes de testosterona, especialmente cuando se administran en mujeres y hombres mayores, donde pretenden convertirlos en la más resplandeciente panacea. De esta manera, a la fecha actual, no es aconsejable tratar el envejecimiento normal, promocionando una medicina anti envejecimiento, donde a lo lejos se ve que se trata de una terapia con testosterona.

El órgano sexual más importante es el cerebro (57) y el más grande es la piel (49), y si bien el deseo sexual ocurre principalmente en el cerebro, también es indiscutible que su funcionamiento tiene un componente bio-psico-social (58), donde las hormonas tienen su papel protagónico, en especial la testosterona, pero no se pueden dejar de lado los factores psicológicos; por lo tanto, para hacer una prescripción de implantes de testosterona a una mujer, es obligatoria la consulta de sexología, a fin de descartar otros factores más allá de las hormonas o de lo biológico (6, 49); puesto que si una mujer presenta un problema

psicológico o de pareja, por más testosterona que se le ponga, no le va a funcionar su vida sexual.

En el caso de la etapa de climaterio, se podría indicar la terapia hormonal convencional (estrógenos-progestágenos) y testosterona si fuera necesario para mujeres en posmenopausia que presentan bajo deseo sexual, asociado con angustia (59-60); pero esto requiere de una evaluación individualizada, mediante una atención integral multidisciplinaria que permita la global evaluación e inicio de terapias apropiadas y seguras, por medio de una reducción longitudinal del riesgo, a través de un enfoque holístico centrado en la persona; de igual manera, también es obligatoria la frecuente supervisión, con el propósito de prevenir los potenciales efectos adversos (60-61).

En lo publicado por Donovan *et al.* (11), en el año 2018, se reunió un grupo de consenso internacional sobre el uso de testosterona en mujeres y acordó, por unanimidad, que esta era la hormona más importante para las mujeres, independientemente de la década de vida. Dichos datos los presentaron en la 2.^a reunión de la *Androgen Society* (abril de 2019, Nueva Orleans, Los Angeles, Estados Unidos) y se publicaron en *Testosterone Insufficiency and Treatment in Women: International Expert Consensus* (62); sin embargo, estas opiniones no están fundamentadas ni validadas con ningún dato publicado científicamente, ni cuentan con el respaldo de ningún ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente diseñado, ni mucho menos están respaldadas por asociaciones científicas reconocidas. Lo cual, si no lo invalida, le resta verdad e importancia a lo concluido.

A pesar de que en los medios masivos y en las redes sociales se proponen los implantes de testosterona como una adecuada alternativa para potenciar la libido y neutralizar los cambios propios del envejecimiento; a pesar de ello, el uso de estos no debe tomarse a la ligera, por consiguiente, exige un estricto y concienzudo análisis del riesgo-beneficio, tanto de parte del médico como del propio paciente. No en vano la elección de la formulación de testosterona implica la consideración de la farmacocinética, la preferencia de la persona, el costo y los posibles efectos

adversos específicos de la formulación (63). Si bien muchos ensayos clínicos han evaluado la eficacia de las diversas terapias con testosterona, hay poca información sobre la seguridad, particularmente en las diferentes formulaciones (64). Finalmente, múltiples declaraciones de consenso, de una amplia variedad de sociedades científicas reconocidas, han afirmado consistente y vehementemente, el no uso de implantes de testosterona en mujeres (15-16, 56).

Se ha determinado y concluido que la testosterona en la posmenopausia, a dosis que se aproximen a los niveles fisiológicos en mujeres premenopáusicas, tiene efectos beneficiosos sobre la función sexual, incluidos aumentos en la frecuencia de eventos sexuales satisfactorios, placer, excitación, orgasmo y capacidad de respuesta, con una disminución concomitante de la angustia (25, 65), la cual es fácil de manejar con la presentación transdérmica; sin embargo, al ser la respuesta sexual de carácter multifactorial y dependiente de aspectos psicológicos, sociales, problemas de pareja y factores médicos, es difícil determinar los efectos específicos de la testosterona en el trastorno del deseo sexual hipoactivo femenino (66-67).

Es evidente e indiscutible que la terapia con testosterona tiene algún uso en ciertas poblaciones de mujeres; sin embargo, se necesita una amplia investigación clínica sobre todos los aspectos del tema para formular pautas apropiadas acerca de las verdaderas indicaciones, dosis, eficacia y seguridad (6, 68). Por lo tanto, se sugiere que la comunidad médica profundice sus conocimientos, no solo en la terapia con andrógenos, sino también en aquellas condiciones donde realmente se requieren (6).

Los estudios que han investigado la correlación del bajo deseo sexual, los trastornos de la excitación sexual y las alteraciones del orgasmo femenino, con mediciones de testosterona total, testosterona libre, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona no han arrojado resultados concluyentes; en estos estudios, la mayoría de las mujeres con niveles bajos de sulfato de dehidroepiandrosterona no tenían una función sexual baja, de tal manera que ningún nivel de andrógenos (por sí solo) predice una

función sexual femenina disminuida; de hecho, en estas investigaciones fue imposible determinar un punto de corte para los niveles de andrógenos que definiera y ayudara en el diagnóstico de insuficiencia androgénica femenina (23, 66, 69).

Los profesionales de la salud involucrados en el manejo de los trastornos de salud de la mujer han observado los beneficios de la terapia con andrógenos durante los últimos 80 años (70-73), acompañados de un sorprendente crecimiento en gran parte del siglo XX. A pesar de este uso clínico de la testosterona en mujeres durante más de ocho décadas, la terapia contemporánea con testosterona en mujeres sigue siendo malinterpretada, debatida y, a menudo, tergiversada en la comunidad médica, debido a intereses no claramente definidos (6, 66, 74), lo cual convierte esta terapia en una simple moda o en un gran emergente negocio.

En síntesis, se deja claro que no existe ninguna publicación respaldada con un nivel de evidencia I o grado de recomendación A, donde se sustenten los beneficios promocionados por los mercaderes de los implantes de testosterona, así como tampoco de sus probados beneficios en los cambios secundarios a la menopausia (74).

Se notan múltiples fallas en las publicaciones que avalan y promocionan los implantes de testosterona en mujeres; en parte, las investigaciones se han visto limitadas por la falta de métodos de laboratorio estandarizados para medir la testosterona, la no aleatorización, la heterogeneidad en las participantes, la falta de homogeneidad en los cuestionarios utilizados en los estudios, los conflictos de interés, los resultados confusos en los estudios y el imperante sesgo de selección.

En su reciente revisión, Uloko *et al.* (75) concluyen que la testosterona es una hormona vital en las mujeres para mantener la función y la salud sexual, siendo una opción para las mujeres posmenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo (*HSDD*); sin embargo, también enfatiza en los datos limitados sobre la eficacia en mujeres premenopáusicas, siendo necesaria más investigación sobre las fortalezas y debilidades del efecto a largo plazo de la terapia con testosterona en mujeres de todas las edades.

Pese a los desafíos expresados por las potenciales bondades del uso de testosterona en las mujeres, coincidimos con investigaciones como las de Schover (76), quien concluye que los suplementos de testosterona no deben prescribirse a mujeres con bajo deseo sexual, a menos que estudios a largo plazo puedan demostrar su eficacia y seguridad. Los tratamientos para el bajo deseo sexual en las mujeres deben abordar sus correlatos comunes: angustia en las relaciones, angustia emocional y dispareunia; en esta misma línea encajan otros autores (28, 59, 77-79).

Es urgente entender y aceptar que, a fuerza de testimonios, reportes de casos, publicaciones observacionales retrospectivas (con amplias limitaciones metodológicas), se pretenda convertir a los médicos en "traficantes de falsas panaceas"; la pirotecnia del abultado número de participantes no resuelve ni corrige los evidentes sesgos y titilantes fallas de los estudios, ni mucho menos los claros conflictos de interés. Es relevante recordarle a la comunidad médica que, en la actualidad, contamos con suficientes herramientas para aconsejar a las pacientes y advertirles que el uso sistemático e indiscriminado de los implantes de testosterona, puede derivar en peligrosas e irreversibles consecuencias en el corto y largo plazo. En tal sentido, el Invima (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia), el día 30 de mayo de 2023 ha emitido la alerta sanitaria: 150-2023, referente a la comercialización fraudulenta (sin registro sanitario) del producto Rejuvchip® - pellets de testosterona. Adicionalmente, recomienda notificar al Invima sobre la adquisición del producto mencionado con los datos suministrados por los pacientes y la forma de adquisición del producto fraudulento (80).

En las fortalezas de esta revisión, se deriva el hecho de que se hizo de forma sistemática e incluyó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos, también se incorporaron otras revisiones sistemáticas o metaanálisis, y se realizó en colaboración con expertos en el tema de la investigación. Adicionalmente, se utilizaron herramientas que detectan los sesgos, a fin de garantizar una selección de artículos y extracción de datos de alta calidad. La evaluación del riesgo de sesgo de las publicaciones seleccionadas se hizo

por triplicado para asegurar y garantizar tanto la calidad de cada estudio incluido, así como también del cuerpo de la evidencia. En las limitaciones se describen la naturaleza del diseño del estudio, pues se trata de una revisión sistémica, por otro lado, es una revisión limitada de la literatura, puesto que se incluyeron artículos donde se usaron implantes de testosterona en mujeres, de lo cual existen pocas publicaciones. De todo esto se desprende que se hace necesario el concurso de ensayos clínicos controlados aleatorizados y prospectivos donde se examinen y evalúen los efectos adversos de la terapia con los implantes de testosterona en mujeres.

Conclusiones

El uso de los implantes de testosterona en mujeres reporta mejoría en la función sexual femenina y se promociona que potencian el deseo sexual y modulan la respuesta a los estímulos sexuales, con una reducción de la angustia personal; sin embargo, los beneficios son superados por los riesgos y carecen de estudios bien diseñados que los respalden; además, la incidencia de efectos adversos irreversibles puede ser mucho más alta de lo que se ha informado.

La calidad de la evidencia es baja para recomendar el uso de los implantes de testosterona en mujeres, tanto a corto como a largo plazo, siendo mucho menos clara para el uso a largo plazo. Se hacen necesarios ensayos clínicos aleatorizados prospectivos doble ciego, con una duración del tratamiento más prolongado, para confirmar tanto la eficacia como el perfil de seguridad a largo plazo de los implantes de testosterona en mujeres; siendo también necesaria una estrecha vigilancia de los eventuales y potenciales efectos adversos cardiovasculares y metabólicos, entre otros.

En la declaración de posición de consenso global del año 2019, sobre la testosterona (16), se concluyó que la única indicación (basada en evidencia), para el uso de testosterona en mujeres, es para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en pacientes en la posmenopausia (en la presentación transdérmica). Por lo tanto, no se recomienda el uso de implantes de testosterona para ningún fin en la mujer, por

producir concentraciones suprafisiológicas y por carecer de evidencia con respecto a eficacia, seguridad y efectos adversos a largo plazo.

Los médicos deben tener cuidado al considerar el uso de los implantes de testosterona en mujeres con múltiples comorbilidades cardiovasculares o metabólicas. En la toma de decisiones compartida se debe firmar el consentimiento informado de las indicaciones de uso fuera de la ficha técnica (*"off-label"*). Al igual que con cualquier intervención en medicina, se deben discutir los beneficios y los riesgos potenciales de la terapia con testosterona antes de iniciar su uso, así como debatir las disposiciones para el control y la vigilancia de sus efectos.

Agradecimientos

Al personal de administrativo y de estadísticas de Hathor, Clínica Sexológica, a la señora Omaira De Ángel Bolaños y demás personas del corregimiento de Las Tinajas (Nueva Granada, Magdalena, Colombia), quienes fueron de fundamental ayuda para la elaboración de esta revisión sistemática. Se agradece también la participación de Lilian Orozco Santiago, Rodolfo Gómez Espitia, Franklin Espitia Ureche y Francisco José Espitia en la depuración y selección de las referencias incluidas en este estudio.

Contribución de los autores

El autor contribuyó en la concepción y el diseño del estudio; la recolección y el análisis de los estudios estuvo a cargo del grupo de asesores externos de Hathor, Clínica Sexológica; la planeación, escritura y revisión del manuscrito estuvo dirigida por el autor.

Implicaciones éticas

No hay implicaciones éticas por declarar; al ser una revisión sistemática de la literatura, esta es considerada una investigación sin riesgo.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- [1] Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 jun.;56(6):361-76. <https://doi.org/10.1097/00006254-200106000-00022>
- [2] Simpson ER, Davis SR. Minireview: aromatase and the regulation of estrogen biosynthesis--some new perspectives. *Endocrinology.* 2001 nov.;142(11):4589-94. <https://doi.org/10.1210/en.142.11.4589>
- [3] Labrie F, Luu-The V, Lin SX, Simard J, Labrie C, El-Alfy M, *et al.* Intracrinology: role of the family of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in human physiology and disease. *J Mol Endocrinol.* 2000 ag.;25(1):1-16. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0250001>
- [4] Subramanian A, Salhab M, Mokbel K. Oestrogen producing enzymes and mammary carcinogenesis: a review. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 sept.;111(2):191-202. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9788-0>
- [5] Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 jul.;90(7):3847-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0212>
- [6] Espitia De La Hoz FJ. Eficacia y seguridad de la testosterona en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres: ¿qué dice la evidencia? *Rev Int Androl.* 2023;21(1):100328. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2021.09.002>
- [7] Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013 ag. 12;173(15):1465-6. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6895>. Fe

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

- de errata en: *JAMA Intern Med.* 2013 ag. 12;173(15):1477.
- [8] Irwig MS, Fleseriu M, Jonklaas J, Tritos NA, Yuen KCJ, Correa R, *et al.* Off-label use and misuse of testosterone, growth hormone, thyroid hormone, and adrenal supplements: risks and costs of a growing problem. *Endocr Pract.* 2020 mzo.;26(3):340–53. <https://doi.org/10.4158/PS-2019-0540>
- [9] Glaser R, York AE, Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). *Maturitas.* 2011 abr.;68(4):355–61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.12.001>
- [10] Greenblatt RB, Suran RR. Indications for hormonal pellets in the therapy of endocrine and gynecic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 1949 febr.;57(2):294–301. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(49\)90429-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(49)90429-9)
- [11] Donovan GS. Low complication rates of testosterone and estradiol implants for androgen and estrogen replacement therapy in over 1 million procedures. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021 my. 27;12:20420188211015238. <https://doi.org/10.1177/20420188211015238>
- [12] Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas.* 2013 dic.;76(4):342–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.08.002>
- [13] Donovan G, Cotten M. Breast cancer incidence reduction in women treated with subcutaneous testosterone: Testosterone Therapy and Breast Cancer Incidence Study. *Eur J Breast Health.* 2021 mzo. 31;17(2):150–6. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2021.6213>
- [14] Glaser RL, York AE, Dimitrakakis C. Incidence of invasive breast cancer in women treated with testosterone implants: a prospective 10-year cohort study. *BMC Cancer.* 2019 dic. 30;19(1):1271. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6457-8>
- [15] Parish SJ, Simon JA, Davis SR, Giraldi A, Goldstein I, Goldstein SW, *et al.* International society for the study of women's sexual health clinical practice guideline for the use of systemic testosterone for hypoactive sexual desire disorder in women. *J Sex Med.* 2021 my.;18(5):849–67. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.009>
- [16] Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Perez SC, Islam RM, *et al.* Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 oct. 1;104(10):4660–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-01603>
- [17] Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc.* 2012 sept.;56(3):167–71.
- [18] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011 oct. 18;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- [19] Schuneman H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook [internet]. 2013 (citado 2022 oct. 21). <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
- [20] Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.pdf>
- [21] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 mzo. 29;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [22] Bancroft J. Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. *Fertil Steril.* 2002 abr.;77(supl. 4):S55–9. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02961-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02961-8)

- [23] Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005 jul. 6;294(1):91–6. <https://doi.org/10.1001/jama.294.1.91>
- [24] Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2012 abr.;9(4):1134–48. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02634.x>
- [25] Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 oct.;7(10):754–66. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30189-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30189-5)
- [26] Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 oct. 19;(4):CD004509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004509.pub2>
- [27] Snabes MC, Simes SM. Approved hormonal treatments for HSDD: an unmet medical need. *J Sex Med*. 2009 jul.;6(7):1846–9. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01294.x>
- [28] Krapf JM, Simon JA. A sex-specific dose-response curve for testosterone: could excessive testosterone limit sexual interaction in women? *Menopause*. 2017 abr.;24(4):462–70. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000863>
- [29] Donovitz GS. A personal prospective on testosterone therapy in women—what we know in 2022. *J Pers Med*. 2022 jul. 22;12(8):1194. <https://doi.org/10.3390/jpm12081194>
- [30] Grober ED, Garbens A, Božović A, Kulasingam V, Fanipour M, Diamandis EP. Accuracy of testosterone concentrations in compounded testosterone products. *J Sex Med*. 2015 jun.;12(6):1381–8. <https://doi.org/10.1111/jsm.12898>
- [31] Chen W, Thiboutot D, Zouboulis CC. Cutaneous androgen metabolism: basic research and clinical perspectives. *J Invest Dermatol*. 2002 nov.;119(5):992–1007. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2002.00613.x>
- [32] Kircik LH. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 sept.;22(13):1801–6. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1918100>
- [33] Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, Khairalseed T, Asi N, Undavalli C, *et al*. Clinical review: The benefits and harms of systemic testosterone therapy in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 oct.;99(10):3543–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2262>
- [34] Mesbah F, Bordbar H, Talaei Khozani T, Dehghani F, Mirkhani H. The non-preventive effects of human menopausal gonadotropins on ovarian tissues in Nandrolone decanoate-treated female rats: A histochemical and ultra-structural study. *Int J Reprod Biomed*. 2018 mzo.;16(3):159–74. <https://doi.org/10.29252/ijrm.16.3.159>
- [35] Andrade GHB, Simão VA, Souza BR, Chuffa LGA, Camargo ICC. Sex steroid receptors profiling is influenced by nandrolone decanoate in the ampulla of the fallopian tube: Post-treatment and post-recovery analyses. *Tissue Cell*. 2018 febr.;50:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2018.01.001>
- [36] de Almeida Chuffa LG, de Souza RB, Frei F, de Fátima Paccola Mesquita S, Camargo IC. Nandrolone decanoate and physical effort: histological and morphometrical assessment in adult rat uterus. *Anat Rec (Hoboken)*. 2011 febr.;294(2):335–41. <https://doi.org/10.1002/ar.21314>

- [37] Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961 nov.;21:1440–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-21-11-1440>
- [38] Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *J Psychosom Res.* 1993 sept.;37(6):615–9. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90056-L](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90056-L)
- [39] Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med.* 2005 dic. 15;353(24):2578–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp033496>
- [40] Hawryluk EB, English III JC. Female adolescent hair disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009 ag.;22(4):271–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2009.03.007>
- [41] Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000 ag.;21(4):347–62. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.4.0401>
- [42] Mihailidis J, Dermesropian R, Taxel P, Luthra P, Grant-Kels JM. Endocrine evaluation of hirsutism. *Int J Womens Dermatol.* 2015 jun. 4;1(2):90–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.04.003>
- [43] Taheri S, Zararsiz G, Karaburgu S, Borlu M, Ozgun MT, Karaca Z, *et al.* Is idiopathic hirsutism (IH) really idiopathic? mRNA expressions of skin steroidogenic enzymes in women with IH. *Eur J Endocrinol.* 2015 oct.;173(4):447–54. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0460>
- [44] Unluhizarci K, Hacıoglu A, Taheri S, Karaca Z, Kelestimur F. Idiopathic hirsutism: Is it really idiopathic or is it misnomer? *World J Clin Cases.* 2023 Jan 16;11(2):292–298. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i2.292>
- [45] Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril.* 1981 Sep;36(3):273–305. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)45728-6](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)45728-6)
- [46] Grimstad F, Boskey ER, Taghinia A, Estrada CR, Ganor O. The role of androgens in clitorophallus development and possible applications to transgender patients. *Andrology.* 2021 Nov;9(6):1719–1728. <https://doi.org/10.1111/andr.13016>
- [47] Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, *et al.* Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 jun.;95(6):2560–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2575>
- [48] Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 oct.;99(10):3489–510. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2260>
- [49] Espitia De La Hoz FJ. *Sexo ilimitado / El vuelo hacia una sexualidad más placentera.* Bogotá D.C.: Editorial Bolívar; 2015.
- [50] Dunsmoor-Su R, Fuller A, Voedisch A. Testosterone therapy in women: a clinical challenge. *Obstet Gynecol.* 2021 nov. 1;138(5):809–12. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004566>
- [51] Simon JA, Kapner MD. The saga of testosterone for menopausal women at the Food and Drug Administration (FDA). *J Sex Med.* 2020 abr.;17(4):826–9. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.01.009>
- [52] Kanakis GA, Tsameti CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas.* 2019 jul.;125:41–4. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.203>
- [53] Kelm RC, Adotama P, Stratton JS, Levin JI. Testosterone pellet-induced generalized drug eruption. *Cutis.* 2020 dic.;106(6):E15–6. <https://doi.org/10.12788/cutis.0158>
- [54] Heldt Manica LA, Cohen PR. Testosterone pellet associated dermatitis: report and review of testopel-related cutaneous adverse effects. *Cureus.* 2017 ag. 11;9(8):e1560. doi: 10.7759/cureus.1560.
- [55] Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L,

- et al.* Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril.* 2002 abr.;77(4):660–5. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)02969-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)02969-2)
- [56] Jang C, Boyle JA, Vincent A. Global consensus statement on testosterone therapy for women: an Australian perspective. *Med J Aust.* 2020 nov.;213(10):449–52.e1. <https://doi.org/10.5694/mja2.50837>
- [57] Dennis C. Brain development: the most important sexual organ. *Nature.* 2004 en. 29;427(6973):390–2. <https://doi.org/10.1038/427390a>
- [58] Pettigrew JA, Novick AM. Hypoactive sexual desire disorder in women: physiology, assessment, diagnosis, and treatment. *J Midwifery Women Health.* 2021 nov.;66(6):740–8. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13283>
- [59] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2017 febr.;107(2):475–82.e15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.028>
- [60] Espitia De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales).* 2020;20(1):71–85. <https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020>
- [61] Espitia de la Hoz FJ, Marega O, Orozco Gallego H. Manejo farmacológico de la disfunción sexual femenina en la postmenopausia, con tibolona y testosterona. *Rev Sexología.* 2016;5(2):9–18.
- [62] Donovan G, Schwartz E, Miller C, Barber M, Comite F, Janson K, *et al.* Testosterone insufficiency and treatment in women: international expert consensus. *MSP Medicina Salud Publica.* <https://medicinaysaludpublica.com/testosterone-insufficiency-and-treatment-in-women-international-expert-consensus/>
- [63] Bhasin S, Basaria S. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 abr.;25(2):251–70. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.12.002>
- [64] Jick SS, Hagberg KW. The risk of adverse outcomes in association with use of testosterone products: a cohort study using the UK-based general practice research database. *Br J Clin Pharmacol.* 2013 en.;75(1):260–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04326.x>
- [65] Davis SR. What is the position of testosterone in the care of women? *Climacteric.* 2019 oct.;22(5):427–8. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1635581>
- [66] Traish AM, Feeley RJ, Guay AT. Testosterone therapy in women with gynecological and sexual disorders: a triumph of clinical endocrinology from 1938 to 2008. *J Sex Med.* 2009 febr.;6(2):334–51. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01121.x>
- [67] Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. *J Endocrinol.* 2005 sept.;186(3):411–27. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06233>
- [68] Reis SL, Abdo CH. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(4):294–303. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(04\)11](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(04)11)
- [69] Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas.* 2009 jun. 20;63(2):152–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.02.011>
- [70] Aub JC. The use of testosterone. *N Engl J Med* 1940;222:877–81. <https://doi.org/10.1056/NEJM194005232222104>
- [71] Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in genetic disorders. *JAMA.* 1943;121(1):17–24. <https://doi.org/10.1001/jama.1943.02840010019004>

- [72] Salinger SL, Weber AA, Borth R. Proliferative effect of testosterone propionate on human vaginal epithelium. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1950;4(3):265–84. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0040265>
- [73] Morgentaler A, Traish A. The History of Testosterone and the Evolution of its Therapeutic Potential. *Sex Med Rev*. 2020 abr.;8(2):286–96. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.002>
- [74] Espitia De La Hoz FJ. *El sexo: arte y placer*. Bogotá D.C.: Editorial Bolívar; 2020.
- [75] Uloko M, Rahman F, Puri LI, Rubin RS. The clinical management of testosterone replacement therapy in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a review. *Int J Impot Res*. 2022 oct. 5. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00613-0>
- [76] Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril*. 2008 jul.;90(1):129–40. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.057>
- [77] Martínez–García A, Davis SR. Testosterone use in postmenopausal women. *Climacteric*. 2021 febr.;24(1):46–50. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1796961>
- [78] Acuña–San Martín MA., Gallardo–González RP. Implante de testosterona para la mujer, evaluación de seguridad y efectividad en esta vía de administración. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2021; 86(6):516–20. <https://doi.org/10.24875/RECHOG.M21000039>
- [79] Gouveia M, Sanches R, Andrade S, Carmona S, Ferreira C. O Papel da Testosterona na Melhoria do Desejo Sexual da Mulher Pós–Menopáusicas: Uma Revisão Baseada na Evidência [The Role of Testosterone in The Improvement of Sexual Desire in Postmenopausal Women: An Evidence–Based Clinical Review]. *Acta Med Port*. 2018 nov. 30;31(11):680–90. Portuguese. <https://doi.org/10.20344/amp.9277>
- [80] Ministerio de Salud y Protección Social. Alerta sanitaria: dirección de medicamentos y productos biológicos. Invima. https://app.invima.gov.co/alertas/ckfinder/userfiles/files/ALERTAS%20SANITARIAS/medicamentos_pbiologicos/2023/Mayo/Alerta%20sanitaria_150-2023_REJUVCHIP%C2%AE%20-%20PELLETS%20DE%20TESTOSTERONA.pdf



Medtronic Diabetes



Sistema MiniMed™ 780G

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



Sistema Guardian™ 4

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



i-Port Advance®

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


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



latam.medtronicacademy.com

Artículo original

Características clínicas y factores asociados a amputación en pacientes con enfermedad por pie diabético

Juan S. Matamoros  ^{1,2}, Sebastián Barragán Barreto ^{1,2}

¹Unidad Investigativa, Hospital Departamental de Villavicencio, Villavicencio (Meta), Colombia

²Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Matamoros JS, Barragán Barreto S. Características clínicas y factores asociados a amputación en pacientes con enfermedad por pie diabético. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e871. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.871>

Recibido: 21/Enero/2024

Aceptado: 13/Junio/2024

Publicado: 28/Junio/2024

Resumen

Introducción: la enfermedad por pie diabético es un desenlace indeseado en el curso de esta enfermedad y es necesario caracterizar clínicamente a los pacientes locales, además de conocer qué factores se asocian al requerimiento de amputación.

Objetivo: determinar las características clínicas y los factores asociados a amputación de los pacientes con enfermedad por pie diabético.

Metodología: este es un estudio retrospectivo de corte transversal basado en la revisión de 154 historias clínicas de pacientes que acudieron al servicio de Urgencias del Hospital Departamental de Villavicencio, en Colombia, en el periodo de julio del 2022 a junio del 2023. En este proceso se recopilaron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes, sitio de residencia, glicemia, hemoglobina glicosilada, creatinina, tipo y nivel de amputación.


Resultados: de los 154 pacientes incluidos, 84 (54,50%) fueron hombres; la edad promedio fue de 64,2 años; 41 pacientes (26,60%) tenían residencia rural; 76 (49,30%) fueron amputados, de los cuales, a 32 (20,70%) les amputaron un dedo, a 15 (9,70%) le realizaron la amputación a nivel transtibial y a 29 (18,80%) en supracondílea; 66 (42,80%) eran fumadores y 102 (66,20%) eran hipertensos. La HbA1c promedio fue del 10,1%, cifra que fue superior en el grupo de amputados con 11,30%. La creatinina promedio fue de 2,3 mg/dl y en el grupo de amputados fue de 3,5 mg/dl. El 72,30% de los pacientes amputados eran hipertensos, mostrando una relación significativa con el riesgo de amputación (OR 2,2, IC = 1,10-4,37, P = 0,0244). Además, se encontró una asociación positiva entre el antecedente de amputación y el riesgo de sufrir otra durante la hospitalización (OR 3,41, IC = 1,56-7,45, P = 0,002).

Conclusión: la enfermedad por pie diabético y la eventual amputación se relaciona con variables clínicas como la hipertensión y el antecedente de amputación, sumado a los resultados paraclínicos de los pacientes, como su control glicémico y sus niveles de creatinina.

Palabras clave: diabetes *mellitus*, complicaciones de la diabetes, diabetes *mellitus* tipo 2, pie diabético, factores de riesgo, amputación, creatinina, Colombia.

Destacados

- El estudio ofrece una caracterización detallada de los pacientes con enfermedad por pie diabético, identificando factores clínicos y sociodemográficos asociados a la amputación.
- La investigación destaca la alta prevalencia de la enfermedad por pie diabético en la población de Villavicencio, Colombia, subrayando la importancia epidemiológica de esta complicación.
- Se establece una conexión directa entre la hipertensión arterial, el tabaquismo, el control glicémico deficiente y los niveles elevados de creatinina, con la enfermedad por pie diabético y la necesidad de amputación.
- El estudio subraya la importancia de un enfoque integral en la atención de pacientes con enfermedad por pie diabético, abordando tanto aspectos clínicos como sociales. Además, se destaca la consideración ética en la recopilación y el análisis de los datos.

 **Correspondencia:** Juan Sebastián Matamoros, calle 23A #66-46, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia. Correo-e: sebasmatamoros5vf.sm@gmail.com

Clinical characteristics and factors associated with amputation in patients with diabetic foot disease

Abstract

Background: Diabetic foot disease is an undesirable outcome in the course of diabetes, and it is necessary to clinically characterize local patients and identify factors associated with the need for amputation.

Purpose: Determine the clinical characteristics and factors associated with amputation of patients with Diabetic Foot disease.

Methodology: This is a retrospective cross-sectional study, based on the review of 154 medical records of patients who were treated at the Emergency Service of the Departmental Hospital of Villavicencio, Colombia in the period from July 2022 to June 2023. The following data were collected: age, sex, clinical history, residence, blood glucose, glycosylated hemoglobin, creatinine, type and level of amputation.

Results: Of the 154 patients included, 84 (54.5%) were men, with an average age of 64.2 years, and 41 patients (26.6%) resided in rural areas. Seventy-six (49.3%) underwent amputations, with 32 (20.7%) having a toe amputation, 15 (9.7%) transtibial, and 29 (18.8%) supracondylar. Sixty-six (42.8%) were smokers, and 102 patients (66.2%) were hypertensive. The average HbA1c was 10.1%, higher in the amputated group at 11.3%. The average creatinine level was 2.3 mg/dl, with 3.5 mg/dl in the amputated group. Hypertension was present in 72.3% of the amputated patients, showing a significant association with the risk of amputation (OR 2.2, CI = 1.10 – 4.37, P = 0.0244). Additionally, there was a positive association between a history of amputation and the risk of another amputation during hospitalization (OR 3.41, CI = 1.56 – 7.45, P = 0.002).

Conclusion: Diabetic foot disease and eventual amputation is related to clinical variables such as hypertension and previous amputation associated to paraclinical variables of patients such as their glycemic control and creatinine levels.

Keywords: Diabetes *Mellitus*, Diabetes Complication, Diabetes *Mellitus* Type 2, Diabetic Foot, Risk Factor, Amputation, Creatinine, Colombia.

Highlights

- The study provides a detailed characterization of patients with diabetic foot disease, identifying clinical and sociodemographic factors associated with amputation.
- The research highlights the high prevalence of diabetic foot disease in the population of Villavicencio, Colombia, emphasizing the epidemiological significance of this complication.
- A direct connection is established between hypertension, smoking, poor glycemic control, and elevated creatinine levels with diabetic foot disease and the need for amputation.
- The study emphasizes the importance of a comprehensive approach in the care of patients with diabetic foot disease, addressing both clinical and social aspects. Additionally, it highlights ethical considerations in data collection and analysis.

Introducción

La diabetes *mellitus*, una enfermedad crónica de origen multifactorial, afecta a una considerable proporción de la población mundial y tiene distintos tipos, sin embargo, la más representativa es la diabetes tipo 2, dado que es responsable del 95% de los casos de diabetes a nivel global (1-2). Este subtipo en específico se caracteriza por la resistencia periférica a la insulina, conduciendo a un estado de hiperglucemia crónica. Su significativa prevalencia en América del Sur y en Colombia resalta la magnitud de este problema de salud pública, subrayando la importancia epidemiológica de la diabetes y sus complicaciones en estas regiones (3-4).

La diabetes tipo 2, además de sus implicaciones metabólicas, conlleva a un considerable aumento del riesgo de presencia de neuropatías y complicaciones vasculares. Esto subraya la urgencia de implementar estrategias específicas de prevención y manejo, para reducir la morbimortalidad asociada a esta condición (5-6). Estas implicaciones microvasculares o neuropáticas de la enfermedad por pie diabético, pueden convertirse en una complicación crónica y progresiva. A pesar de los avances en su descripción y manejo, sigue siendo un desafío clínico importante para el equipo que atiende a este grupo de pacientes.

La clasificación del pie diabético es esencial para una intervención adecuada y oportuna, donde los factores de riesgo como la hipertensión arterial, la edad, los hábitos de vida, el trauma menor en la extremidad inferior, la pérdida de sensibilidad protectora por neuropatía diabética y la historia clínica del paciente, se consideran en la evaluación como factores predisponentes para cursar con pie diabético (2). Estas herramientas de clasificación, como las propuestas por el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Pie Diabético, son cruciales para la identificación temprana del riesgo de úlceras y poder llevar a cabo medidas preventivas y de manejo específico (7).

A pesar de los esfuerzos en la prevención y el diagnóstico precoz del pie diabético, aún existen deficiencias en la identificación del grado de vascularización y sensibilidad, así como en la atención oportuna a aquellos pacientes que cursan adicionalmente con infección, utilizando de manera adecuada terapias como antibióticos sistémicos y tópicos, sumados al manejo quirúrgico integral e incluyendo desbridamiento, vendajes protectores y, en casos seleccionados, la amputación de la extremidad comprometida (8-10). Desde el punto de vista físico, la pérdida de extremidades afecta la movilidad, la funcionalidad y resulta en cambios en el estilo de vida y la capacidad funcional de los pacientes, por ende, abordar de manera integral estas dimensiones es esencial en la atención de individuos que han experimentado amputaciones (11). De manera que el presente estudio busca describir y conocer las características clínicas y los factores predisponentes para la amputación en los pacientes que consultan por enfermedad de pie diabético, conociendo el impacto a nivel físico como psicológico.

Materiales y métodos

A través de un modelo de estudio retrospectivo de corte transversal analítico, se tabularon los datos pertenecientes a los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Departamental de Villavicencio, en Colombia, durante el periodo del 1 de julio del 2022 al 30 de junio del 2023. Fueron incluidos pacientes diabéticos mayores de 18 años, quienes consultaron a la institución en el periodo establecido, que se les realizó al

ingreso una escala de Meggitt-Wagner, que como resultado tuvieran un puntaje de I en adelante y que tuvieran diagnóstico CIE-10 dentro de los establecidos para el análisis: CIE-10: (E102-E109), (E112-E119), (E132-E139) y (E142-E149). Se excluyeron a aquellos que tuvieran insuficiencia vascular o neurológica periférica no asociada a diabetes o con presencia de ulceraciones no asociadas a diabetes. Además, el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética en investigación institucional.

Para la obtención de las historias clínicas, se realizó una discriminación de estas en el sistema de información, utilizando diagnósticos alusivos a diabetes, complicaciones vasculares, metabólicas o neurológicas, presencia de ulceraciones o necrosis distal. Posteriormente, se delimitaron las fechas descritas que comprenden el periodo de un año, se obtuvieron en total 1402 historias clínicas, las cuales fueron analizadas por los investigadores, obteniendo un total de 154 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y que su historia clínica cumplía con los criterios de calidad, los cuales delimitaban que el documento debía contar con los siguientes datos: sexo, edad, diagnósticos, antecedentes (patológicos, toxicológicos), escala de Meggitt-Wagner y descripción de manejo quirúrgico o médico.

Para la obtención y el análisis de los datos, fueron diseñadas dos matrices de recopilación. La primera para establecer los antecedentes, las características clínicas y sociodemográficas de la población obtenida, incluyendo, edad, sexo, sitio de residencia, puntaje de la escala de Meggitt-Wagner de ingreso, antecedentes de tabaquismo, diabetes *mellitus* insulino requirente, hipertensión arterial, amputación y úlcera por pie diabético. La segunda matriz incluía variables paraclínicas como peso, hemoglobina glicosilada, glicemia de ingreso, creatinina sérica y nivel de la amputación. Se realizó una descripción de distribución de frecuencias de las variables incluidas, aplicadas a todos los pacientes y al subgrupo de pacientes amputados. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico de las medidas de asociación *odds ratio* para establecer la relación de los factores de riesgo, con el desenlace de amputación durante la hospitalización.

Resultados

De los 154 pacientes analizados, la edad promedio fue de 64,2 años, la mayoría residían en la ciudad de Villavicencio, Colombia, y el 26,60%

vivía en sitios rurales. En cuanto a la clasificación de Meggitt-Wagner, la mayoría de los pacientes puntuaron IV, y casi la mitad de los pacientes (49,30%) fueron llevados a amputación quirúrgica a cualquier nivel (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas

Características clínicas		
Edad		
37-93	64,2 promedio	
Sexo		
Masculino	N = 84	54,50%
Femenino	N = 70	45,50%
Residencia		
Villavicencio	N = 125	81,00%
Acacias	N = 4	2,61%
Restrepo	N = 3	1,96%
Villanueva	N = 2	1,30%
San José del Guaviare	N = 2	1,30%
Granada	N = 2	1,30%
Castilla La Nueva	N = 2	1,30%
Puerto Gaitán	N = 2	1,30%
Bogotá	N = 2	1,30%
Barranco Minas	N = 2	1,30%
Puerto Carreño	N = 1	0,65%
Risaralda	N = 1	0,65%
Barranca de Upía	N = 1	0,65%
Fuente de Oro	N = 1	0,65%
Guamal	N = 1	0,65%
Puerto Lleras	N = 1	0,65%
Medina	N = 1	0,65%
Villa Reina	N = 1	0,65%

Rural		
Sí	N = 41	26,60%
No	N = 113	73,30%
Meggitt-Wagner		
I	N = 3	1,94%
II	N = 15	9,70%
III	N = 56	36,36%
IV	N = 76	49,30%
V	N = 4	2,59%
Amputación durante hospitalización		
Sí	N = 76	49,30%
No	N = 78	50,70%
Antecedentes		
Fumador		
Sí	N = 66	42,80%
No	N = 88	57,14%
DMT2 con requerimiento de insulina		
Sí	N = 43	27,90%
No	N = 111	72,00%
Hipertensión arterial		
Sí	N = 102	66,20%
No	N = 52	33,70%
Evento cerebrovascular		
No	N = 150	97,40%
Sí	N = 4	2,60%
Amputación		
Sí	N = 36	23,30%
No	N = 118	76,60%
Úlcera por pie diabético		
No	N = 34	22,00%
Sí	N = 120	78,00%

Nota: DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a sus antecedentes, una gran proporción de pacientes refirieron tabaquismo (42,80%), la mayoría no eran insulino requirentes en el momento de ser evaluados (27,90%), la mayoría de ellos estaban diagnosticados con hipertensión arterial (66,42%), aproximadamente

1 de cada 5 había sido llevado a amputación previa y la misma proporción refirió ya haber cursado con úlcera por pie diabético, además, casi ningún paciente contaba con el antecedente de evento cerebrovascular (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas pacientes amputados

Características clínicas de pacientes amputados		
Edad		
37 -93	64,8 promedio	
Sexo		
Masculino	N = 39	51,30%
Femenino	N = 37	48,70%
Residencia		
Villavicencio	N = 61	80,00%
Acacias	N = 2	2,60%
Bogotá	N = 2	2,60%
Barranco Minas	N = 2	2,60%
Villanueva	N = 2	2,60%
Restrepo	N = 2	2,60%
Granada	N = 1	1,30%
Barranca de Upía	N = 1	1,30%
San José del Guaviare	N = 1	1,30%
Fuente de Oro	N = 1	1,30%
Puerto Gaitán	N = 1	1,30%
Rural		
Sí	N = 21	27,60%
No	N = 55	72,40%
Meggitt-Wagner		
V	N = 3	3,90%

IV	N = 59	77,60%
III	N = 14	18,40%
II	0	0,00%
I	0	0,00%
Antecedentes		
Fumador		
Sí	N = 37	48,70%
No	N = 39	51,30%
DMT2 con requerimiento de insulina		
Sí	N = 27	35,50%
No	N = 49	64,50%
Hipertensión arterial		
Sí	N = 55	72,30%
No	N = 21	27,40%
Evento cerebrovascular		
No	N = 74	97,30%
Sí	N = 2	2,70%
Amputación		
Sí	N = 26	34,20%
No	N = 50	65,80%
Úlcera por pie diabético		
No	N = 14	18,40%
Sí	N = 62	81,60%

Notas aclaratorias: DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

En los pacientes, se encontró un peso promedio de 70,4 kg, la mayoría tenían un mal control glucémico, teniendo en cuenta que la HbA1c promedio es de 10,10 %. Así, los pacientes con ingreso fueron principalmente hiperglucémicos, dado que en promedio la

primera glucemia de la hospitalización fue de 269 mg/dl. Adicionalmente, contaron con creatininas séricas elevadas, en promedio de 3,5 mg/dl. El nivel de amputación mayormente indicado fue de algún dedo del pie y la menos frecuente fue la transtibial (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Niveles de amputación

Niveles de amputación		
Sin amputación	N = 78	50,60%
Dedo	N = 32	20,70%
Transtibial	N = 15	9,70%
Supracondílea	N = 29	18,80%

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Paraclínicos

Paraclínicos	
Peso	70,4 kg
Hb1Ac	10,10 %
Glicemia ingreso	269 mg/dl
Creatinina	3,5 mg/dl

Fuente: elaboración propia.

En el subgrupo de pacientes amputados, se observaron niveles más elevados de HbA1c y creatinina, en comparación con los pacientes no amputados. El 72,30% de estos pacientes eran hipertensos y su relación con el riesgo de amputación fue significativa (OR 2,2, IC = 1,10–4,37, P = 0,0244), además, el 48,7% eran fumadores, proporciones mayores en comparación con el grupo completo de pacientes, sin embargo, no se asoció de manera significativa este antecedente con la amputación (OR 1,79,

IC = 0,94–3,42, P = 0,074). Por otra parte, sí se encontró una asociación positiva al evaluar el antecedente de amputación con el riesgo de esta durante la hospitalización (OR 3,41, IC = 1,56–7,45, P = 0,002). Las variables como el antecedente de úlcera previa y pacientes previamente insulino requirentes no mostraron una asociación significativa con el riesgo de amputación (OR 1,72, IC 95% = 0,79–3,76, P = 0,1692; OR 1,9, IC 95% = 0,96–4,09, P = 0,0628) (tabla 5).

Tabla 5. Comparación paraclínicos

Comparación de paraclínicos		
	No amputado	Amputado
Peso	70 kg	70,9 kg
HbA1c	9,60%	11,30%
Glicemia	270	265
Creatinina	2,3	4,71

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La enfermedad por pie diabético, aunque no es la primera complicación de la diabetes *mellitus*, sí es una condición que conlleva a la disminución en la calidad de vida de los pacientes, a un aumento sustancial de la morbimortalidad (12) y no es ajena a la población colombiana, específicamente la que atiende el Hospital Departamental de Villavicencio.

Los hallazgos en cuanto a la edad fueron similares a los de un estudio en Brasil, en el cual se describe que la enfermedad por pie diabético aparece después de los 60 años, sin embargo, no existe una asociación positiva cuando se evalúa el aumento de la edad con el aumento de complicaciones o el requerimiento de amputación. Los resultados también fueron concordantes en que el sexo masculino es ligeramente más susceptible de presentar enfermedad por pie diabético, así como sus complicaciones, como lo es la amputación (13).

Un estudio en China corroboró que antecedentes como la hipertensión arterial y el tabaquismo son de suma importancia, dado que estos son altamente prevalentes en pacientes con enfermedad por pie diabético y aún más en los pacientes que requieren amputación, datos similares se obtuvieron en este estudio, dado que al comparar los grupos se tuvo en cuenta la

asociación del antecedente de hipertensión al desenlace de amputación y e a la alta proporción de tabaquismo de los pacientes amputados (14).

Se encontró que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes residía en un lugar catalogado como rural, proporción que aumentó tan solo en un 1,1% en los pacientes amputados. Hallazgo que difiere con un estudio con una cohorte extensa que usó datos de pacientes beneficiarios de Medicare en Estados Unidos, en el que se describen qué pacientes rurales o con dificultades de acceso cuentan con peores desenlaces clínicos (15).

Un estudio observacional multicéntrico realizado en Nigeria describe que los pacientes más susceptibles a complicaciones y amputación son aquellos con clasificación de Meggitt-Wagner de IV o más. Hallazgo compatible con este estudio, en el que se encontró que en la población total incluida, un 49,30% contaba con Meggitt-Wagner de IV y, de los que fueron llevados a amputación, resultó ser de 81,50% los que se clasificaron con Meggitt-Wagner de IV o más (16).

Un estudio realizado en un hospital en Cuba describió un instrumento para evaluar el riesgo de presentar enfermedad por pie diabético en pacientes con diabetes, donde una de las variables hacía referencia a la presencia de úlceras o amputaciones previas, demostrando que contar con estos antecedentes configura un mayor

riesgo de presentar enfermedad por pie diabético. Relación que coincide con los resultados de este estudio, dada la presencia de la asociación positiva de amputación previa al riesgo de amputación durante la hospitalización evaluada (17).

Están descritos los instrumentos para predecir la amputación en pacientes admitidos por enfermedad por pie diabético, dentro de las variables se incluyen factores como los de la insulino terapia previa, dado que esta aumenta dicho riesgo, sin embargo, en este estudio se encontró que, en total, 66 pacientes (42,80%) contaban con insulino terapia y que de los pacientes amputados, 27 (35,50%) usaban este tipo de fármacos con una asociación que no demostró ser significativa (18).

Del total de pacientes incluidos, una gran proporción (49,30%) fueron llevados a amputación, cifra alejada de los resultados de un estudio observacional realizado en Estados Unidos, el cual recopiló datos de más de un millón de pacientes y determinó que el 10,50% de ellos requirió amputación. Es importante recalcar la diferencia de la población por estudio, ya que, desde la perspectiva asistencial, los pacientes atendidos en el Hospital Departamental de Villavicencio no son constantes o adherentes a manejos médicos y, así mismo, no se cuenta con una observación de la historia natural de la enfermedad, puesto que la mayoría de ellos no consultan con intención de identificación precoz de sus patologías, sino que, por el contrario, asisten a los centros de salud en presencia de complicaciones (19). Hecho que debe ser tenido en cuenta si se asocia a los costos en salud que potencialmente genera, acorde a un estudio de costos reciente, el cual demostró que la enfermedad por pie diabético es una condición de alto costo en salud, incluyendo el control ambulatorio, las estancias prolongadas y las múltiples intervenciones, hasta finalmente llegar al desenlace indeseado de amputación, costo que puede ser mitigado cuando se realiza un manejo óptimo, multidisciplinario y protocolizado, conducta que puede ser potencialmente implementada en el centro de salud en estudio, con el fin de no solo mejorar la vida de los pacientes, sino también los costos que estos pacientes generan en el sistema de salud nacional (20-21).

Se encontró que la gran mayoría de pacientes tenían un mal control glicémico, pues la HbA1c promedio fue del 10,10% y analizando los pacientes que requirieron amputación a cualquier nivel, esta fue del 11,30%, resultados similares obtuvieron investigadores en España, en una unidad de atención de pie diabético, y también un estudio de cohorte en Pakistán, en el que describen que los pacientes con enfermedad por pie diabético suelen tener un mal control glucémico y que, a peor control, mayor morbilidad por esta patología (22-23).

Un hallazgo importante del presente estudio es el nivel de creatinina sérica de los pacientes incluidos (en promedio 3,5 mg/dl). Un metaanálisis reciente describe que los pacientes que cursan con enfermedad por pie diabético, también tienen un grado mayor de nefropatía avanzada, evidenciado por los niveles elevados de creatinina sérica y disminución de la filtración glomerular (24). Estudios describen que los valores de creatinina son independientes cuando se evalúa el desenlace de amputación menor o mayor, sin embargo, en el presente estudio se encontró que los pacientes que fueron llevados a amputación tenían niveles de creatinina claramente superiores al grupo de pacientes no amputados, 4,71 mg/dl y 2,3 mg/dl, respectivamente (25).

Conclusión

El desafío del pie diabético en Villavicencio, Colombia, trasciende las estadísticas; es una realidad que impacta vidas y redefine la lucha diaria de quienes lo enfrentan. Este estudio no solo señala las áreas de posible intervención médica y la prevención de amputaciones, sino que invita a reflexionar sobre la importancia de un enfoque integral para la atención de estos pacientes, abordando aspectos tanto clínicos como sociales. La conexión entre el control deficiente de la glucosa y la amputación, junto con la relación entre elevación de creatinina y nefropatía avanzada, refuerza la importancia de la supervisión constante y el manejo efectivo de la diabetes, destacando el manejo de comorbilidades, como lo es la hipertensión arterial sumada a la prevención del pie diabético, como una prioridad clave para mejorar la calidad

de vida de los pacientes y evitar la tasa de amputación en ellos.

Agradecimientos

Se extiende un agradecimiento especial a la unidad investigativa del Hospital Departamental de Villavicencio, al tutor guía de este proyecto de investigación, el doctor Juan Carlos Flórez y al alma mater de los investigadores, la Fundación Universitaria Sanitas, dado que sin el apoyo de ellos no hubiera sido posible caracterizar la población con enfermedad por pie diabético en Villavicencio, Colombia.

Contribución de los autores

Juan Sebastián Matamoras Muñoz: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y escritura del borrador original; Sebastián Barragán: análisis formal, investigación y escritura.

Conflictos de interés

Los autores de este documento declaran abiertamente que no existen conflictos de interés en los momentos de creación, diseño y redacción de este producto investigativo.

Financiación

Este proyecto de investigación no recibió financiación de ningún tipo y los autores se mantuvieron independientes de cualquier fuente de recursos durante el desarrollo de este.

Implicaciones éticas

Según lo descrito en la metodología, durante la realización del estudio se desarrolló la búsqueda y la revisión de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de pie diabético, para posteriormente recopilar los datos. Al tener en cuenta que es un diseño retrospectivo y que no se realizarán intervenciones a ningún paciente, según el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, este artículo se categoriza como una investigación sin riesgo para los participantes, ya

que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Asimismo, el protocolo está diseñado para estar acorde con la Declaración de Helsinki y la Resolución 1995 de 1999, la cual normatiza el manejo de las historias clínicas a nivel nacional, teniéndola en cuenta como un documento médico legal. La confidencialidad de los datos es absoluta y nunca serán divulgados los datos de identificación de ninguno de los pacientes que fueron estudiados. No es necesario el diligenciamiento de consentimiento informado, dado que no será descrito un caso en específico y tampoco se realizarán intervenciones en pacientes.

Referencias

- [1] Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, *et al.* Comprehensive foot examination and risk assessment. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1679–85. <https://doi.org/10.2337/dc08-9021>
- [2] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ, Lipsky BA. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(S1):e3266. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
- [3] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. Epidemiología de la diabetes *mellitus* en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clín Investig Arterioscler.* 2016;28(5):245–56. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [4] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Av Diabetol.* 2010;26(2):95–100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
- [5] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, *et al.* Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes *mellitus*. *Diabetes*

- Care. 2007;30(1):162–72. <https://doi.org/10.2337/dc07-9917>
- [6] Cavender MA, Steg PhG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, *et al.* Impact of diabetes *mellitus* on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. *Circulation*. 2015;132(10):923–31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
- [7] Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination is a significant predictor of the risk of foot ulceration and amputation in patients with diabetes *mellitus*. *J Vasc Surg*. 2011;53(1):220–226.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.100>
- [8] Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):217. <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217>
- [9] Bus SA. Priorities in offloading the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(S1):54–9. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2240>
- [10] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):153–65. <https://doi.org/10.1111/nyas.13569>
- [11] Palestro CJ, Love C. Nuclear medicine and diabetic foot infections. *Semin Nucl Med*. 2009;39(1):52–65. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2008.08.006>
- [12] Craus S, Mula A, Coppini D V. The foot in diabetes – a reminder of an ever-present risk. *Clin Med*. 2023;23(3):228–33. <https://doi.org/10.7861/clinmed2022-0489>
- [13] da Fonseca Cerqueira MMB, Fraga Maia HMS, das Mercês MC, Santos da Natividade M, dos Santos Almeida O, Fernandes Santana E, *et al.* Complications related to diabetic foot ulcer and associated social vulnerability factors at a referral centre in Brazil. *J Wound Care*. 2022;31(11):946–60. <https://doi.org/10.12968/jowc.2022.31.11.946>
- [14] He A, Ding X, Huang J, Luo X, Meng J, Cao Y, *et al.* [Clinical characteristics and risk factors of lower extremity arterial disease in patients with diabetic foot ulcer]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2022;42(4):604–9. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2022.04.18>
- [15] Brennan MB, Powell WR, Kaiksoo F, Kramer J, Liu Y, Kind AJH, *et al.* Association of race, ethnicity, and rurality with major leg amputation or death among medicare beneficiaries hospitalized with diabetic foot ulcers. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e228399. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.8399>
- [16] Ugwu E, Adeleye O, Gezawa I, Okpe I, Enamino M, Ezeani I. Predictors of lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcer: findings from MEDFUN, a multi-center observational study. *J Foot Ankle Res*. 2019;12(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13047-019-0345-y>
- [17] Castañeira Jorge E, Vázquez Díaz O, García Herrera AL, Febles Sanabria R, García Cabrera Y, Salgado Mendoza A. Caracterización del riesgo de presentar pie diabético. Servicio Provincial de Angiología de Matanzas. 2014–2015. *Rev Méd Electrón*. 2018;40(5).
- [18] Piran N, Farhadian M, Soltanian AR, Borzouei S. Diabetic foot ulcers risk prediction in patients with type 2 diabetes using classifier based on associations rule mining. *Sci Rep*. 2024;14(1):635. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47576-w>
- [19] Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. A diabetic emergency one million feet long: disparities and burdens of illness among diabetic foot ulcer cases within emergency departments in the United States, 2006–2010. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134914>
- [20] Cullen K, Jones M, Sheehan C, Game F, Vedhara K, Fitzsimmons D. Development of a resource-use measure to capture costs of diabetic foot ulcers to the United Kingdom

- National Health Service, patients and society. *J Res Nurs.* 2023;28(8):565–78. <https://doi.org/10.1177/17449871231208108>
- [21] Frescos N, Stopher L, Jansen S, Kaminski MR. The financial burden of diabetes-related foot disease in Australia: a systematic review. *J Foot Ankle Res.* 2023;16(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13047-023-00688-y>
- [22] Rubio JA, Jiménez S, Álvarez J. Características clínicas y mortalidad de los pacientes atendidos en una unidad multidisciplinar de pie diabético. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(5):241–9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.012>
23. Riaz M, Miyan Z, Zaidi SI, Alvi SF, Fawwad A, Ahmadani MY, *et al.* Characteristics of a large cohort of patients with diabetes having at-risk feet and outcomes in patients with foot ulceration referred to a tertiary care diabetes unit. *Int Wound J.* 2016;13(5):594–9. <https://doi.org/10.1111/iwj.12289>
24. Jin L, Xu W. Renal function as risk factor for diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Int Wound J.* 2023;21(3):e14409. <https://doi.org/10.1111/iwj.14409>
25. Gong HP, Ren Y, Zha PP, Li Y, Raju B, Gao Y, *et al.* [Clinical characteristics of diabetic patients with initial and recurrent foot ulcers]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;53(6):969–75. <https://doi.org/10.12182/20220860105>

Original article

A Cross-sectional Study on Dietary Diversity and Diet Cost in Type 2 Diabetic Population

Geetha Santhosh  ¹, Kruti Rathore ¹

¹Mount Carmel College, Bengaluru, India

How to cite this article: Santhosh G, Rathore K. A cross-sectional study on dietary diversity and diet cost in Type 2 Diabetic population. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e814. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.814>

Submission: 20/April/2023

Acceptance: 15/June/2024

Published: 29/June/2024

Abstract

Background: Globally, Type 2 Diabetes Mellitus is considered a major public health disease, influenced by nutrition and lifestyle patterns. The majority of people worldwide consume nutritionally poor, cereal-based diets. Therefore, assessing dietary diversity, macronutrient intake, and food costs is essential for better diabetes management.

Objective: To compare the dietary diversity of the Type 2 diabetic population with estimated dietary costs and other relevant parameters.

Methodology: A descriptive cross-sectional study was conducted among 150 adult Type 2 adult diabetic population. A pre-structured questionnaire was used to elicit information on dietary diversity using the Individual Dietary Diversity Score (IDDS), Food Variety Score (FVS) and diet cost estimation using semi-quantitative food frequency questionnaire. FVS was associated with nutrition status, Glycated Haemoglobin (HbA1c), macronutrient consumption, socio economic status and the average daily diet cost of the study population.


Results: The majority of the population were overweight. 50% of the population had low dietary diversity and had uncontrolled diabetes with HbA1c of 7-8%. Dietary diversity influenced the nutritional status of diabetic people. There was no difference between socioeconomic and living status, HbA1c and FVS. Females had higher per day cost when compared to males. Mean per day increased with the increase in the macronutrient consumption.

Conclusion: Diabetic patients often have low dietary diversity, which affects their nutritional status. Therefore, dietary diversity, along with diet cost, is integral to the effective nutritional care of the diabetic population.

Keywords: diet diversity, macronutrients, nutritional status, socioeconomic status, diet cost, nutritional status, population, nutrients, public health, body mass index, adult.

Highlights

- Diabetic patients tend to have poor dietary diversity, making it important to assess this diversity for effective nutritional management.
- Higher macronutrient consumption was seen among population who had larger monetary diet cost.
- Regardless of socioeconomic class, the daily diet was not diverse. Interestingly, females had a higher daily diet cost, contradicting gender bias.
- The diversity in the food consumption directly influences diabetes management.

 **Corresponding author:** Geetha Santhosh, Department of Nutrition and Dietetics, Mount Carmel College, 58, Palace Rd, Abshot Layout, Vasanth Nagar, Bengaluru, Karnataka 560052, India. E- mail: geethasanthosh@mccblr.edu.in

Estudio transversal sobre la diversidad y el costo de la dieta en la población diabética de tipo 2

Resumen

Antecedentes: a nivel mundial, la diabetes mellitus tipo 2 se considera una importante enfermedad de salud pública, influenciada por los patrones de nutrición y estilo de vida. En todo el mundo, la mayoría de las personas consume una dieta nutricionalmente pobre, generalmente basada en cereales. Por lo tanto, es importante evaluar la diversidad dietética, el consumo de macronutrientes y el costo de los alimentos para un mejor control de la diabetes.

Objetivo: comparar la diversidad de la dieta de la población con diabetes tipo 2 con el costo de la dieta estimado y otros parámetros.

Metodología: se realizó un estudio descriptivo transversal entre 150 adultos con diabetes tipo 2. Se utilizó un cuestionario preestructurado para obtener información sobre la diversidad dietética mediante el puntaje de diversidad dietética individual (IDDS), el puntaje de variedad de alimentos (FVS) y la estimación del costo de la dieta mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de alimentos. FVS se asoció con el estado nutricional, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), el consumo de macronutrientes, el estado socioeconómico y el costo promedio diario de la dieta de la población de estudio.

Resultados: la mayoría de la población tenía sobrepeso. El 50 % de la población tenía baja diversidad dietética y diabetes no controlada con HbA1c de 7–8 %. La diversidad dietética influyó en el estado nutricional de las personas diabéticas. No hubo diferencias entre el nivel socioeconómico, el estado de vida, la HbA1c y la FVS. Las mujeres tuvieron un costo diario más alto en comparación con los hombres. La media diaria aumentó con el aumento del consumo de macronutrientes.

Conclusión: los pacientes diabéticos tienden a tener una baja diversidad dietética, lo que impacta su estado nutricional. Por lo tanto, la diversidad dietética junto con el costo de la dieta es parte integral de la atención nutricional eficaz de la población diabética.

Palabras clave: diversidad de dieta, macronutrientes, estado nutricional, nivel socioeconómico, costo de la dieta, estado nutricional, población, nutrientes, salud pública, índice de masa corporal, adulto.

Destacados

- Los pacientes diabéticos tienden a tener una dieta pobre en diversidad y, por lo tanto, es importante evaluar la diversidad dietética para un manejo nutricional efectivo.
- Se observó un mayor consumo de macronutrientes entre la población que tenía un mayor costo monetario de la dieta.
- Independientemente de la clase socioeconómica, el costo de la dieta por día no fue diverso. Las mujeres tenían un mayor costo por día, lo que contradice el sesgo de género en el consumo de alimentos.
- La diversidad en el consumo de alimentos influye directamente en la diabetes.

Introduction

Dietary diversity is a widely accepted strategy in the management of Non-Communicable Diseases (NCDs) like diabetes, hypertension, dyslipidaemia, and other lifestyle disorders in later stages of life. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) has affected many people globally and poses considerable socioeconomic issues. As per the global report on diabetes by the World Health Organization (WHO), 1.5 million deaths were attributed to diabetes in 2019, with 48% of these occurring before the age of 70. Diabetes also caused nearly 460,000 deaths from kidney disease, while raised blood glucose levels contributed to

20% of cardiovascular deaths. There was a 3% increase in age-standardized mortality rates from diabetes between 2000 and 2019. By 2025, it is anticipated that 80% of all new diabetes cases will occur in emerging countries. In poorer countries, T2DM affects 85–95% of the general population. Hence, dietary management becomes crucial for preventing diabetes, managing various health conditions and preventing the risk of associated complications [1].

The development of an effective diabetes management intervention requires assessment of the diet quality. Better dietary habits were found to have a wide range of benefits on health outcomes. All-cause mortality was reduced by

17–42%, cardiovascular disease (CVD) mortality was reduced by 18–53%, and CVD risks were reduced by 14–28% [2]. Inadequate consumption of fruits and vegetables is estimated to contribute to 5% of excess mortality globally. The importance of supporting individuals in achieving a healthy balanced diet has been reinstated in national and international policies. Dietary guidelines emphasize the importance of consumption of varied diets from different food groups [3].

There is an observed correlation where a more varied diet tends to result in higher diet costs. According to a study, participants who consumed all five food groups had 18% higher adjusted mean cost than those who consumed only three or fewer groups. In light of the global five-a-day campaign promoting fruit and vegetable diversity, public health initiatives must acknowledge that adopting diverse diets rich in fruits and vegetables may not be financially feasible for all consumers, potentially exacerbating socioeconomic disparities in diet [3].

Since there are few studies related to dietary diversity and diet cost in the diabetic population, this study focuses on exploring diet diversity with diet cost in the urban population. The study could be used to assess the impact of diet diversity on diabetes. Furthermore, it will assist policymakers and nutritionists in developing viable and long-term diet diversification strategies to aid in better diabetes management.

Material and Methods

Study design

A cross-sectional study was conducted on a total of 150 Type 2 diabetic population, aged 18–55 years, who attended diabetic centers in Narayan Nethralaya Eye Hospital Bangalore, India, from November 2021 to February 2022. The study was approved by the Institutional Human Ethical Committee, Mount Carmel College, Autonomous, Bengaluru (IHEC-MCC No. 007 M.Sc./2021–22). All the subjects were interviewed using a pre-structured questionnaire after informed consent.

Baseline information

Baseline information on age, gender, education level, occupation and family status were collected. As per the Kuppaswamy scale (2022), the socioeconomic status (SES) of the population was classified into the upper, upper middle, lower middle, upper lower and lower upper class [3]. Anthropometric measures such as weight (kg.) and height (in m.) were recorded using standardized procedures, and Body Mass Index (BMI) was calculated using the WHO Asian population classification. (Underweight: <18.5 kg/m², normal: 18.5–22.9 kg/m², overweight: 23–24.9 kg/m², Obese: >25 kg/m²) [4]. Fasting blood sugar (mg/dl), postprandial blood glucose level (mg/dl) and glycated hemoglobin (HbA1c %), were noted from their latest report in the hospital record (Table 1).

Dietary diversity

Dietary diversity was assessed using validated Food Variety Score (FVS) and Individual Diet Diversity Score (IDDS). A semi-quantitative food frequency questionnaire on consumption of food groups like cereals, pulses, vegetables, fruits, nuts, fats and oils, eggs, and meat was used to assess FVS. High scores were assigned to a higher frequency of consumption (rarely or never: 1, once a week: 2, 3 times a week: 3, 4–5 times a week: 4, once a day, 2 or more times a day: 6). To classify the FVS as “low” or “high”, the minimum and maximum scores were calculated for each food group and the overall score was estimated. Above the mid-point, the score qualified as “high FVS”, and below as “low FVS” [5]. Another standardized tool used to calculate dietary diversity was IDDS. The data of food items (meals and snacks) consumed the previous day during the day and night was collected with yes or no scores (yes – 1 and no– 0) [6].

Diet cost

The monetary diet cost was determined using a semi-quantitative food frequency questionnaire, where the data on the portion size of each food item consumed, along with the frequency of

consumption was collected. Per day consumption of each food item was calculated by cross multiplication of portion size with frequency of consumption. The retail price per food item from Karnataka state's list was utilized to calculate the daily consumption cost of each food item, representing the total expenditure on food per individual per day. The mean daily cost (in INR) was then determined [3].

Statistical analysis

The data analysis was done using IBM SPSS version 20.0. Categorical and continuous variables were expressed as frequency or percentages and mean \pm SD, respectively. Based on the analysis, a conclusion was drawn.

Results

Table 1. Baseline information

Characteristics	N (N= 150)	Percentage%
Gender		
Male	61	40.7
Female	89	59.3
Age (years)		
<25	5	3.3
25-35	22	14.6
35-45	15	10
45-55	45	30
>55	76	50.6
Education		
Profession or Honors	6	4
College degree	24	16
School certificate	104	69.3
Illiterate	16	10.7
Socio Economic Status (SES)		
Upper lower	15	10
Lower middle	27	18
Upper middle	77	51.3
Upper	21	20.7

Biochemical parameters		
FBS (mg/dl) *		
<110	23	15.3
110-126	50	33.3
>126	77	51.3
PPBS (mg/dl) *		
<180	33	22
180-199	76	50.7
>200	41	27.3
HbA1C (%) *		
4-7	32	21.3
7-8	79	52.7
>8	39	26

Note: *N= total number of participants, *FBS= Fasting Blood Sugar level, *PPBS= Post Prandial Blood Sugar level, *HbA1c= Glycated Hemoglobin

Source: own elaboration.

A total of 150 subjects with a mean age of 51 years participated in the study. Most of the study population were females (59.3%), had completed schooling (69.3%) and belonged to upper middle class (51.3%). More than half of the subjects had poor diabetic control with HbA1c of 7-8%, accompanied by post prandial blood glucose values greater than 180 mg/dL (Table 1).

Figure 1 shows that the majority of the population (67%) had medium Individual

Dietary Diversity Scores (IDDS), with only 33% achieving high IDDS, indicating consumption from eight out of fourteen food groups. None of the participants fell into the low diet diversity category. As detailed in Table 2, dietary diversity assessed by Food Variety Score (FVS) was generally low across all food groups, including vegetables (62%) and fruits (50.7%), except for energy-dense foods, where cereal consumption (45%) was relatively higher.

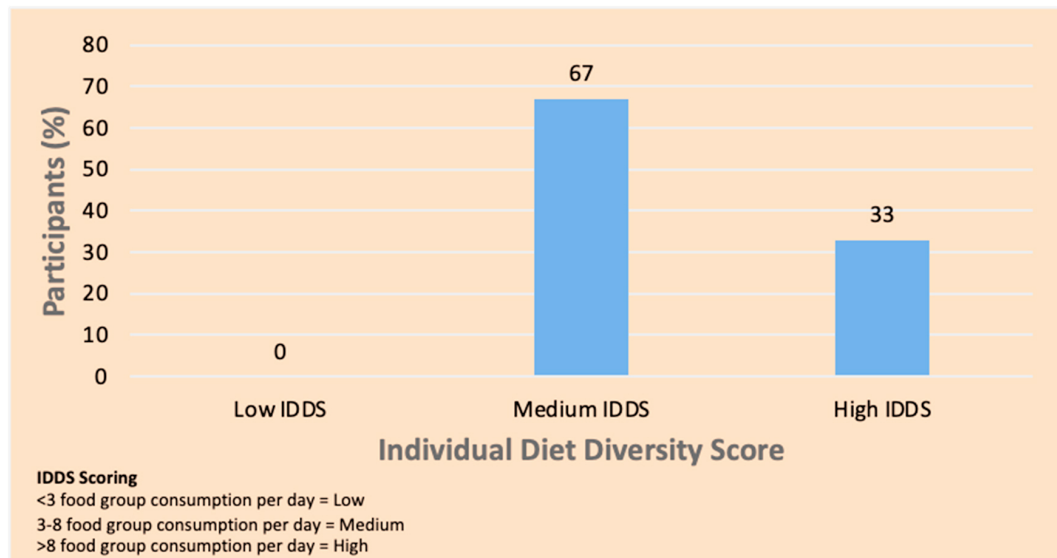


Figure 1. Distribution of Individual Diet Diversity Score (IDDS)

Note: *IDDS= Individual Diet Diversity Score

Source: own elaboration.

Table 2. Dietary diversity of food groups

Food group	Mean(min-max) ± (SD)	Low FVS n (%)	High FVS n (%)
Cereals	25.19 (12-60) ± 7.73	82 (54.7%)	68 (45.3%)
Pulses	12.05 (5-28) ±4.27	82 (54.7%)	68 (45.3%)
Fruits	20.39 (10-50) ±7.07	76 (50.7%)	74 (49.3%)
Vegetables	10.59 (4-18) ±2.93	93 (62%)	57 (38%)
Dairy	14.32 (6-31) ±4.32	76 (50.7%)	74 (49.3%)
Poultry and meat	8.23 (5-26) ±3.54	78 (52%)	72 (48%)
Energy dense foods	14.91 (12-50) ±4.98	75 (50%)	75 (50%)
Fried foods	5.75 (4-26) ±2.59	106 (70.7%)	44 (29.3%)
Beverages	17.73 (7-30) ±3.77	89 (59.3%)	61 (40.7%)
Overall	17.73 (7-30) ±26.60	74 (49.3%)	76 (50.7%)

Note: *n= number of participants, *FVS= Food Variety Score.

Source: own elaboration.

Table 3 depicts factors associated with diet diversity. The mean IDDS was higher for the participants with high FVS (8.37 ± 2.47). High FVS was observed in participants belonging to

upper-middle-class SES (59.5%), living with their spouse and children (55.4%) and with lower HbA1c (24.3%).

Table 3. IDDS, Sociodemographic Characteristics, BMI, and HbA1c Status in Low and High Diet Diversity Groups

Characteristics	*FVS	
	Low n=76 *n (%)	High n=74 *n (%)
*IDDS		
Mean \pm SD	7.26 \pm 2.13	8.37 \pm 2.47
7.81 \pm 2.36		
Lower	1 (1.3%)	0 (0%)
Upper lower	9 (11.8%)	8 (10.8%)
Lower middle	17 (22.4%)	9 (12.2%)
Upper middle	31 (40.8%)	44 (59.5%)
Upper	18 (23.7%)	13 (17.6%)
Alone	5 (6.6%)	3 (4.1%)
With spouse	11 (14.5%)	9 (12.2%)
Spouse and children	40 (52.6%)	41 (55.4%)
Joint family	20 (26.3%)	21 (28.4%)
Normal	19 (25%)	7 (9.5%)
Overweight	32 (42.1%)	38 (51.4%)
Obese	25 (32.9%)	29 (39.2%)
HbA1c (%)		
4-7	14 (18.4%)	18 (24.3%)
7-8	46 (60.5%)	33 (44.6%)
>8	16 (21.1%)	23 (31.1%)

Note: n= number of participants, FVS= Food Variety Score, IDDS=Individual Diet Diversity Score, SES= Socio Economic Status, BMI = Body Mass Index, HbA1c=Glycated Hemoglobin.

Source: own elaboration.

As indicated in Table 4, the mean per day cost was higher for females (INR 80.54± 44.76) and lower in middle SES group (INR 78.24±38.69).

Regarding Table 5, the per day cost increased with increased consumption of macronutrients.

Table 4. Factors influencing per day cost

Variable	Per day cost (INR) Mean ±SD
Low (<=124)	69.98± 34.33
High (>=124)	75.13 ±33.32
Male	68.16± 25.22
Female	80.54± 44.76
Upper lower class	71.09 ± 33.48
Lower middle class	78.24 ± 38.69
Upper middle class	73.38 ± 34.26
Upper class	66.02 ± 28.57

Note: FVS= Food Variety Score, SES= Socio Economic Status.

Source: own elaboration.

Table 5. Correlation of per day cost with macronutrients consumption

Macronutrients	Mean ±SD
Per day cost (INR)*	72.53 ±33.81
Energy (kcal)*	966.32 ±388.51
Carbohydrates (gram)	136.13 ±61.61
Protein(gram)	47.32 ±17.68
Fat (gram)	22.291±0.86

Note: INR: =Indian Rupee, Kcal=Kilo Calories

Source: own elaboration.

Discussion and conclusions

Diabetes presents a growing challenge in India, with a prevalence of 8.7% among individuals aged 20–70 years [7]. It affects an estimated 537 million adults worldwide between the age of 20 to 79 years. By 2030, 643 million people will have diabetes globally, increasing to 783 million by 2045 [8]. Many factors influence its management with diet diversity being a significant contributor. It evaluates the diet quality of individuals and households.

In our study, the majority of participants were aged 55 years or older. Similar results were found in a cross-sectional study on 194 patients with T2DM where it was established that 162 (83.5%) of the participants were 55 years old, females (53.6%) outnumbered males (46.4%), 8.2 percent were illiterate, 49.0% were homemakers, and 82% were middle class [9]. Another study included participants categorized into age groups: 18–44 years, 45–59 years, and 60 years or older, comprising 18.61%, 41.44%, and 39.95% of the total sample, respectively. Most respondents were married (86.44%) with a primary school education or lower (59.05%). In addition, 17.28% of the population were diabetic [10]. Socioeconomic status, living status and HbA1c did not impact diet diversity. In a systematic search of peer-reviewed literature for longitudinal studies, it was observed that reduced risk of T2DM was linked to greater dietary diversity across major food groups and diversity within the consumption of fruits and/or vegetables. Greater adiposity was associated with less healthy foods concluding that public health efforts should promote varied diets as a healthy eating strategy to prevent metabolic-related diseases [11]. Contrary results were seen in a study where high-socioeconomic status (P -value=0.046) were significantly correlated with adherence to dietary-recommendations [12]. Additionally, a study identified that single males, single females, and households headed by individuals with no secondary school education or aged over 75 years were more likely to experience lower levels of dietary diversity [13].

Similar results were observed in a study on FVS in T2DM population, which reported that dairy and fruits were the least frequently consumed

foods among five food groups. A significant number of individuals with Type 2 diabetes who did not adhere to national dietary guidelines were identified, highlighting the importance of promoting a well-balanced diet according to these guidelines through straightforward approaches, particularly among those with lower educational levels [14]. A study concluded that lower diet diversity score was associated with high fasting blood glucose. Therefore, it seems that increase in dietary diversity scores could prevent the prediabetes development to overt diabetes [15]. Contradictory findings were observed in a study where increased dietary diversity was positively linked with diabetes after adjusting for confounding factors. The study concluded that a more diverse diet could potentially be a risk factor for obesity among Algerian Type 2 diabetic patients [16].

Most of the study population had moderate dietary diversity, indicative that only 3–8 food groups were consumed. Interestingly, none of them had a low dietary diversity. The results were in line with a study where only one percent consumed three or fewer food groups, whereas roughly 40% had diets ranging from four to six major food groups, with a moderate dietary diversity [17]. A study on participants at risk of diabetes who consumed a diet low in DD indicated DD was not associated with nutritional status [18]. However, higher diet quality was associated with lower risk of T2D [19]. The mean IDDS score of 7.81 was contrary to a study in T2DM patients, where the mean IDDS was 5.6 ± 1.58 . Hence, it was concluded that efforts are required to ensure people have better access to knowledge about adequate nutrition [20].

Per-day diet cost was higher for almost all the food groups except for energy-dense food, fried foods, and beverages. The mean diet cost for the lower-income group was higher compared to the high-income group viz. INR 78.24 vs INR 68.02/-. The per day cost for females was high compared to males viz. (Indian Rupee) INR 80.54 vs INR 68.16/-. However, a contrary result was seen where the lowest income group had a mean diet cost of (dollar) \$1.37 lower than the diet cost in the highest income group (\$8.36 vs. \$9.73, $p < 0.001$), and the monetary value of the diet (\$/

day) was higher for men corresponding to higher quantity of food consumed [21]. Moreover, a study concluded on an average, the most affordable nutrient adequate diet exceeds the cost of adequate energy by a factor of 2.66, costing US\$1.35 per day to meet median requirements of healthy adult women in 2011 [22]. The calculation of individual diet costs can offer insights into economic factors influencing food choices, diet quality, and health outcomes [23].

In the present study, it was seen that nearly half of the diabetic population had moderate dietary diversity which is a concern. Irrespective of socioeconomic class, the per day cost was unaffected however the diet cost had an impact on the macronutrient consumption. The study provides sufficient evidence that a diverse diet influences diabetes and its management.

In conclusion, extending this study to diverse populations to evaluate unique dietary practices, diet diversity, and socio-economic factors in Colombia could enhance the management of diabetes burden and improve overall health outcomes. The study could further influence nutrition education and public health initiatives in Colombia. As suggested by a study, another practice that can be adapted to improve dietary diversity and impart education, is the recognition of importance of inclusion of nutritionally balanced traditional foods. Acknowledging and accepting this simple fact can help to develop and advance more effective and sustainable policy measures to enhance traditional food and nutritional diversity in contemporary diets for improving the health, livelihood, and well-being of the population [24]. Hence, it is crucial to recognize and consider dietary diversity with diet cost as an integral component in the management of diabetes.

Ethical statement

The study was approved by the Institutional Human Ethical Committee, Mount Carmel College, Autonomous, Bengaluru (IHEC-MCC No. 007 M.Sc./2021-22). All the subjects were interviewed using a pre-structured questionnaire after informed consent.

Conflict of Interest

None declared by the authors.

Funding

None declared by the authors.

Author's contributions

Kruti Rathore: Conceptualization, Data Curation, Analysis, Methodology, Resources, Writing (Original Draft), Writing (Reviewing and Editing); Geetha Santhosh: Conceptualization, Methodology, Validation, Supervision, Visualization, Writing (Reviewing and Editing).

References

- [1] World Health Organization. Diabetes [Internet]. WHO; 2023 April [Cited June 23, 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- [2] Pradeepa R, Mohan V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(11):2932–2938. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1627_21
- [3] Conklin AI, Monsivais P, Khaw K-T, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary Diversity, Diet Cost, and Incidence of Type 2 Diabetes in the United Kingdom: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2016;13(7):e1002085. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002085>
- [4] Sood P, Bindra S. Modified Kuppaswamy socioeconomic scale: 2022 update of India. *Int J Community Med Public Health.* 2022;9(10):3841–3844. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20222581>
- [5] Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>
- [6] Aneesh M, Patil RS. Diet diversity of urban households in India during the



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

- COVID-19 lockdown. *Nutr Health*. 2022 Dec;28(4):685–91. <https://doi.org/10.1177/02601060211019676>
- [7] Déré KAL, Djohan Y, Koffi KG, Manhan K, Nimaké AG, Tiahou GG. Individual Dietary Diversity Score for Diabetic and Hypertensive Patients in Cote d'Ivoire. *IJN*. 2016 Apr 8;2(1):38–47. <https://doi.org/10.14302/issn.2379-7835.ijn-16-943>
- [8] Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A. Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. *Curr Diab Rev*. 2024;20(1): e130423215752. <https://doi.org/10.2174/1573399819666230413094200>
- [9] World Health Organization. World Diabetes Day [Internet]. WHO;2019 [Cited June 23, 2024]. Available at: <https://www.who.int/india/campaigns/world-diabetes-day>
- [10] Zhang L, Chang H, Chen Y, Ruan W, Cai L, Song F, et al. Socio-Demographic Factors Associated with Rural Residents' Dietary Diversity and Dietary Pattern: A Cross-Sectional Study in Pingnan, China. *Nutrients*. 2023 Jan;15(13):2955. <https://doi.org/10.3390/nu15132955>
- [11] Yerrapragada DB, Rao CR, Karunakaran K, Lee HSE. Cognitive Dysfunction Among Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Karnataka, India. *Ochsner J*. 2019;19(3):227–34. <https://doi.org/10.31486/toj.18.0160>
- [12] Doglikuu BID, Abubakari A, Yaseri M, Shakibazadeh E, Djazayeri A, Mirzaei K. Association of household socioeconomic status, neighborhood support system and adherence to dietary recommendation among persons with T2DM, a facility-based cross-sectional study in Ghana. *BMC Public Health*. 2021 May 13;21(1):911. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10963-x>
- [13] Pullen R, Kent K, Sharman MJ, Schumacher TL, Brown LJ. A Comparison of Diet Quality in a Sample of Rural and Urban Australian Adults. *Nutrients*. 2021 Nov 13(11):4130. <https://doi.org/10.3390/nu13114130>
- [14] Mozaffari H, Hosseini Z, Lafrenière J, Conklin AI. The role of dietary diversity in preventing metabolic-related outcomes: Findings from a systematic review. *Obesity Reviews*. 2021;22(6): e13174. <https://doi.org/10.1111/obr.13174>
- [15] Gholizadeh F, Moludi J, Yagin NL, Alizadeh M, Nachvak SM, Abdollahzad H, et al. The relation of Dietary diversity score and food insecurity to metabolic syndrome features and glucose level among pre-diabetes subjects. *Primary Care Diabetes*. 2018 Aug 1;12(4):338–44. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.03.003>
- [16] Bounihi A, Saidi H, Bouazza A, Benbaibeche H, Azzouz M, Koceir EA. Dietary Diversity as a Risk Factor for Obesity in Algerian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Healthcare*. 2021 Sep;9(9):1229. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091229>
- [17] Tiew KF, Chan YM, Lye MS, Loke SC. Factors Associated with Dietary Diversity Score among Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Health Popul Nutr*. 2014 Dec;32(4):665–76.
- [18] Madlala SS, Hill J, Kunneke E, Kengne AP, Peer N, Faber M. Dietary Diversity and its Association with Nutritional Status, Cardiometabolic Risk Factors and Food Choices of Adults at Risk for Type 2 Diabetes Mellitus in Cape Town, South Africa. *Nutrients*. 2022;14(15):3191. <https://doi.org/10.3390/nu14153191>
- [19] de Oliveira O, Padhye NS, Bertoni AG, Jacobs DR Jr, Mozaffarian D. Everything in Moderation – Dietary Diversity and Quality, Central Obesity and Risk of Diabetes. *PLoS ONE* 10(10):e0141341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141341>
- [20] Aneesh M, Patil RS. Diet diversity of urban households in India during the COVID-19 lockdown. *Nutr Health*. 2022 Dec;28(4):685–91. <https://doi.org/10.1177/02601060211019676>
- [21] Monsivais P, Aggarwal A, Drewnowski A. Are socio-economic disparities in

- diet quality explained by diet cost? *J Epidemiol Community Health*. 2012 Jun 1;66(6):5305. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.122333>
- [22] Bai Y, Alemu R, Block SA, Headey D, Masters WA. Cost and affordability of nutritious diets at retail prices: Evidence from 177 countries. *Food Policy*. 2021 Feb 1;99:101983. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2020.101983>
- [23] Monsivais P, Perrigue MM, Adams SL, Drewnowski A. Measuring diet cost at the individual level: a comparison of three methods. *Eur. J. Clin. Nutr*, 2013;67:1220–1225.
- [24] Sarkar D, Walker-Swaney J, Shetty K. Food Diversity and Indigenous Food Systems to Combat Diet-Linked Chronic Diseases. *Current Developments in Nutrition*. 2020 Jan 1;4:3–11. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz099>

Revisión

Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes

Lina Lucía Briceño Rodríguez ¹, Camila Céspedes Salazar ², Catalina Forero Ronderos  ²

¹Programa de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Briceño Rodríguez LL, Céspedes Salazar C, Forero Ronderos C. Disruptores endocrinos y enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e872. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.872>

Recibido: 22/Enero/2024

Aceptado: 05/Mayo/2024

Publicado: 17/Junio/2024

Resumen

Contexto: la influencia del contacto con disruptores endocrinos, tanto en el periodo prenatal como posnatal, ha generado preocupación, debido a su posible relación con el desarrollo de enfermedades endocrinológicas en la población pediátrica.

Objetivo: recopilar la evidencia científica con respecto a la presentación de enfermedades endocrinológicas en niños y adolescentes como consecuencia de la exposición a disruptores endocrinos.

Metodología: en esta revisión narrativa se examinó la literatura publicada sobre este tema mediante la utilización de bases de datos electrónicas y búsquedas manuales en revistas especializadas. En total se seleccionaron 30 artículos.


Resultados: se encontró relación entre el contacto con estas sustancias y el desarrollo de enfermedades no transmisibles, tales como obesidad, diabetes, síndrome metabólico, trastornos del crecimiento y desarrollo, y alteraciones en la función tiroidea. Asimismo, se ha comprobado que la exposición a dichos compuestos puede generar repercusiones a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo.

Conclusión: hay que realizar investigaciones adicionales para abordar las brechas en el conocimiento actual y establecer una base científica robusta que respalde la toma de decisiones en salud pública.

Palabras clave: disruptores endocrinos, enfermedades del sistema endocrino, pediatría, niño, adolescente, contaminantes ambientales.

Destacados

- Existe una clara conexión entre la exposición a disruptores endocrinos y enfermedades no transmisibles como la obesidad, la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos del crecimiento, así como con alteraciones en la función tiroidea.
- La exposición a disruptores endocrinos se ha relacionado con efectos a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo.
- Se necesitan más estudios sobre los efectos a largo plazo, las interacciones y los posibles efectos acumulativos de la exposición a estas sustancias.
- Es necesario implementar medidas de protección y reducción contra estos compuestos.

 **Correspondencia:** Catalina Forero Ronderos, carrera 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Correo-e: catalina.forero@javeriana.edu.co

Endocrine diseases in infants and adolescents and the exposure to endocrine disruptors

Abstract

Background: The influence of contact with endocrine disruptors, both in the prenatal and postnatal periods, has generated concern due to its possible relationship with the development of endocrinological diseases in the pediatric population.

Purpose: Compile scientific evidence regarding the presentation of endocrinological diseases in children and adolescents as a consequence of exposure to endocrine disruptors.

Methodology: In this narrative review, we examine the literature published on this topic using electronic databases and handsearching of specialized journals. A total of 30 articles were selected.

Results: A relationship was found between contact with these substances and the development of non-communicable diseases, such as obesity, diabetes, metabolic syndrome, growth and development disorders, and alterations in thyroid function. It has also been shown that exposure to these compounds can have long-term impacts on endocrine and reproductive development.

Conclusions: Additional research needs to be conducted to address gaps in current knowledge and establish a robust scientific basis to support public health decision-making.

Keywords: endocrine disruptors, diseases of the endocrine system, pediatrics, child, adolescent, environmental pollutants.

Highlights

- There is a clear connection between exposure to endocrine disruptors and non-communicable diseases such as obesity, diabetes, metabolic syndrome and growth disorders, as well as alterations in thyroid function.
- Exposure to endocrine disruptors has also been related to long-term effects on endocrine and reproductive development.
- More studies are required regarding long-term effects, interactions and possible cumulative effects of exposure to these substances.
- Protective and reductive measures must be implemented against these compounds.

Introducción

Los disruptores endocrinos (DE) son sustancias químicas exógenas, ya sea individuales o una mezcla de ellas, que interfieren con diversos aspectos de la acción hormonal (1-2). Su relevancia a nivel mundial comenzó con la detección de efectos anormales en el desarrollo de peces, animales acuáticos y aves, debido a la contaminación industrial de alto nivel (3-4). Inicialmente, la exposición humana no tenía relevancia epidemiológica (3), sin embargo, en la actualidad existe una amplia literatura científica que aborda las consecuencias de estas sustancias (3).

Desafortunadamente, para el análisis e investigación de los complejos mecanismos de sus acciones en el cuerpo humano, hasta ahora solo se han puesto a disposición sistemas de modelos *in vitro*. Los estudios epidemiológicos han sido criticados a menudo porque la reproducibilidad de estos no siempre ha sido posible y garantizada

(4); además, la información proviene de estudios epidemiológicos y experimentales que han establecido una relación causal con múltiples trastornos orgánicos (4-5).

El sistema endocrino es un complejo de comunicación química, fundamental en todas las etapas de la vida, desde la gestación hasta la senescencia, que regula diversas funciones vitales como el metabolismo, la función inmunológica, la reproducción y el neurodesarrollo. La exposición a determinados factores en diferentes etapas de la vida puede tener un impacto significativo en su integridad y su correcto desarrollo (6). Esto a raíz de que los diferentes DE poseen efectos estrogénicos, antiestrogénicos, androgénicos, antiandrogénicos, entre otros (5). Por lo tanto, es de suma importancia comprender la interacción entre estas sustancias y la presentación de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes, dado que estas etapas abarcan momentos críticos de crecimiento y desarrollo.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos electrónicas como PubMed, Embase y ClinicalKey, con términos clave relacionados con la exposición prenatal y posnatal a DE y el desarrollo de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes. Se incluyeron estudios publicados en los últimos cinco años. Además, se hicieron búsquedas manuales en revistas especializadas y se consultaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, así como páginas oficiales gubernamentales y no gubernamentales para identificar estudios o información adicional pertinentes.

Los estudios seleccionados se incluyeron con base en los siguientes criterios de inclusión: (1) investigaciones que evaluaran la relación entre la exposición prenatal o posnatal a DE y el desarrollo de enfermedades endocrinas en niños y adolescentes; (2) estudios que proporcionaran información sobre los mecanismos subyacentes, los efectos a largo plazo y las interacciones de los DE en el desarrollo endocrino; (3) investigaciones que emplearan diseños de estudio adecuados, como estudios longitudinales, estudios de cohorte o estudios experimentales en modelos animales o de laboratorio. Se excluyeron los estudios que no cumplieron con los criterios de inclusión mencionados.

Finalmente, se seleccionaron 30 artículos como base sólida para el desarrollo del marco teórico y las conclusiones de esta revisión bibliográfica.

Disruptores endocrinos: fuentes de exposición, modo de acción y vías de absorción

Estos compuestos constituyen una amplia categoría sustancias presentes en nuestro entorno, ya sea de forma natural o sintética y, en la actualidad, se consideran una de las mayores preocupaciones para la salud pública (6). Diversas sociedades científicas, organizaciones no gubernamentales y agencias gubernamentales, como la Sociedad Endocrina, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio

Ambiente (PNUMA) y la Academia Americana de Pediatría, están reconociendo el papel de estos agentes y sus consecuencias en el cuerpo humano (3).

En la página del instituto de investigación *TEDX* (*The Endocrine Disruption Exchange*), quienes durante 16 años han evaluado e interpretado literatura científica de agentes químicos comunes con el objetivo de prevenir enfermedades en los seres humanos y animales, exponen una lista de aproximadamente 1500 potenciales DE.

En la tabla 1 se muestran las categorías más comunes de DE en nuestra vida cotidiana y sus principales fuentes, tales como: alimentos procesados, envases de alimentos plásticos, plastificantes, contenedores de almacenamiento, pesticidas, fungicidas, fragancias, cosméticos, agentes farmacéuticos, bloqueadores solares, artículos de higiene, textiles, automotores, cigarrillos y materiales utilizados para la construcción. Las investigaciones han revelado su presencia en tejidos como el suero, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), placenta, grasa y sangre del cordón umbilical, entre otros (7-8). Además, estos compuestos persisten en nuestro entorno durante largos periodos y después de la exposición prologada pueden acumularse en nuestro cuerpo. Se transmiten a través de diversas vías, incluyendo la ingesta, la inhalación, el contacto directo por la piel y la transmisión biológica a través de la leche materna o la placenta.

Entre los DE más frecuentemente mencionados se encuentran el bisfenol A (BPA), el perclorato, las dioxinas, los ftalatos, los fitoestrógenos, los bifenilos policlorados (PCB), los éteres de difenilo polibromados (PBDE), el triclosán, los compuestos de perfluoroalquilo, los metales pesados y las sustancias de polifluoroalquilo. Cada uno de estos disruptores tiene una fuente principal específica. Por ejemplo, el perclorato se encuentra comúnmente en propulsores sólidos de cohetes, fuegos artificiales y sistemas de despliegue de bolsas de aire. Los tiocianatos se encuentran en los cigarrillos, los fitoestrógenos están presentes en sustancias derivadas de la soja, los bifenilos policlorados se encuentran en pinturas y plásticos, y el bisfenol A se encuentra en plásticos, latas de comida y selladores dentales (4).

Tabla 1. Categorías más comunes de disruptores endocrinos de acuerdo con su naturaleza y acción, y sus principales fuentes

Naturaleza	Compuesto	Corte de dosis baja*	Acción	Presencia de artículos de la vida cotidiana
Químicos	Bisfenol A (BPA)	50 mg/kg/día	Unión a receptores de estrógeno: se une débilmente a receptores de hormonas tiroideas, receptor de peroxisomas y receptores de andrógenos	Plastificantes de botellas de agua, envases de alimentos, metal para latas, utensilios de cocina, tinta de papel
	Ftalatos	29 mg/kg/día	Efectos sobre la reproducción y el desarrollo	Cosméticos, protectores solares, juguetes, chupetes para niños, equipos médicos (jeringas, bolsas de sangre)
	Bifenilos policlorados	0,3 mg/kg/día	Alteración en la síntesis de hormonas tiroideas que afecta las vías del glutamato e imita el estrógeno	Equipos eléctricos industriales, disolventes/lubricantes, retardantes de llama, recubrimiento de superficies o plastificantes
	Dioxinas	1 µg/kg/día	Activación de receptor para hidrocarburos	Disolventes, lubricantes, retardantes de llama Resultan de procesos naturales como erupciones volcánicas o incendios forestales
	Dicloro difenil tricloroetano (organoclorado)	0,05 mg/kg/día	Actúa sobre nervios motores y sensitivos, y altera el transporte de sodio y potasio, afectando potenciales de membrana	Insecticidas o pesticidas
	Compuestos perfluorados	0,4 mg/kg/día	Bloqueo de la absorción de yoduro y alteración en la síntesis de hormonas tiroideas	Envases de alimentos, muebles, ropa, utensilios de cocina, antiadherentes y compuestos para retirar grasa o aceite
	Alquifenoles	Nonilfenol (15 mg/kg/día) Octilfenol (10 mg/kg/día)	Acción estrogénica y unión débil con receptores de estrógenos, receptor x de retinoide y de progesterona	Detergentes y limpiadores, también algunos productos de cuidado personal como champús, geles de ducha y limpiadores faciales
Biológicos	Fitoestrógenos	50 mg/kg/día	Se une a receptores de estrógenos actuando de manera agonista o antagonista	Legumbres, frutas, verduras, semillas, frutos secos, leche de soja, té verde, suplementos dietéticos, cremas, lociones

Nota: corte de dosis baja*: dosis por debajo de la dosis más baja a la que se ha medido un cambio biológico o daño.

Fuente: (9).

Como se puede observar en la figura 1, los DE ejercen una variedad de efectos según la fisiología endocrina (6) y se caracterizan por tener una amplia heterogeneidad con respecto al mecanismo de acción, sin embargo, tienen algunas características clave en común (8). Estos compuestos pueden interferir directamente con las vías de señalización que regulan la biosíntesis de esteroides y el metabolismo del cuerpo humano; al

interactuar, activar o antagonizar a los receptores de hormonas nucleares y transmembrana, así como al alterar la expresión de receptores hormonales y la transmisión de señales. Además, estas células pueden regular la síntesis hormonal, la distribución de hormonas, los niveles circulantes de hormonas, el metabolismo y el aclaramiento de estas, y el destino de las células que las producen o son sensibles a ellas (10).

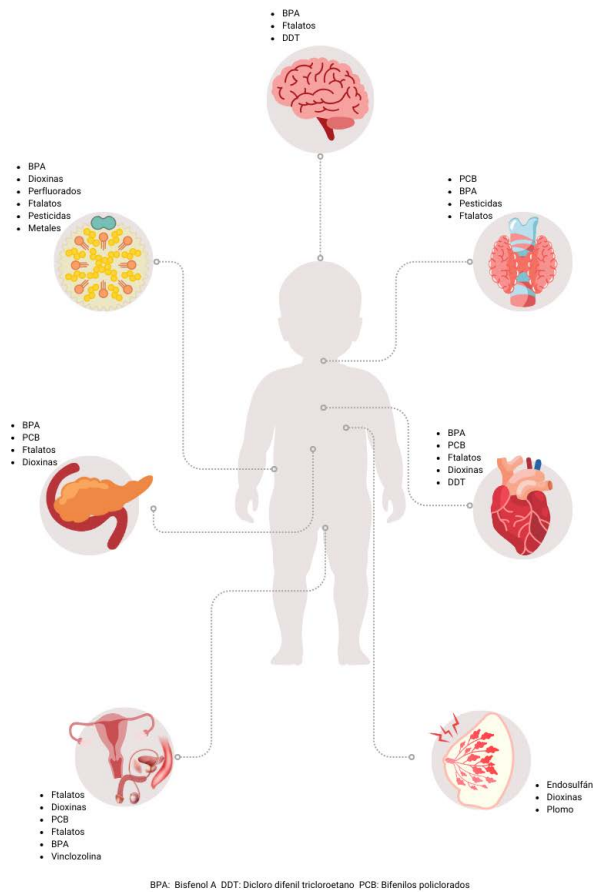


Figura 1. Órganos blanco de disruptores endocrinos

Nota: BPA: Bisfenol A; DDT: Dicloro difenil tricloroetano; PCB: Bifenilos policlorados.

Fuente: elaboración propia adaptada de (3).

Se ha demostrado en la literatura científica que, en las células, los DE pueden afectar específicamente a las mitocondrias, perturbando la bioenergética mitocondrial, la biogénesis y la dinámica de esta estructura. Como resultado, se puede generar una sobreproducción de radicales

libres de oxígeno, lo cual desencadena la activación de la vía mitocondrial de la apoptosis (4).

Además de los mencionados mecanismos, los DE también pueden provocar cambios epigenéticos, especialmente durante el desarrollo y la diferenciación celular, esto se debe a las

modificaciones en el ADN y las histonas, así como a la expresión de ARN no codificante (11).

Los efectos de la exposición pueden diferir dependiendo de la etapa en la que ocurra. Se han observado resultados críticos con respecto a la exposición durante el desarrollo fetal, la primera infancia y la pubertad, ya que en estas etapas ocurre la maduración metabólica, inmune, reproductiva, del neurodesarrollo, entre otras (12). Estos periodos críticos de exposición pueden dar lugar a trastornos endocrinos que afectan tanto a niños como a adultos.

Efectos de la exposición prenatal y posnatal a disruptores endocrinos en el desarrollo endocrino infantil

En el sistema endocrino, los DE pueden afectar diferentes ejes, interfiriendo con la función del hipotálamo y la hipófisis, así como de las diversas glándulas endocrinas periféricas, o alterando la homeostasis energética y el metabolismo endocrino, convirtiéndose en una amenaza grave y urgente para la salud pública. Sus efectos se clasifican en: neurohipotalámicos, de influencia en la función tiroidea, efecto en la grasa corporal y trastornos metabólicos, repercusiones reproductivas, alteraciones en el desarrollo sexual y su efecto en las glándulas adrenales (4). Se examinará detalladamente la evidencia existente para cada categoría.

Efectos neurohipotalámicos

Los DE pueden causar perturbaciones en los procesos neuroendocrinos que se originan en el hipotálamo y actuar sobre los receptores de las hormonas esteroideas y otras vías de señalización a nivel cerebral. El periodo crítico de exposición es importante, porque incluso las alteraciones menores en las hormonas pueden perturbar el resultado neurobiológico durante el desarrollo (5).

Entre los mecanismos fisiopatológicos descritos, los principales son los siguientes: alteración en la liberación hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH por su siglas en inglés); interrupción de los ritmos de expresión del gen del ciclo circadiano, tanto a

nivel hipofisiario como periférico; efectos en el desarrollo específico de género a nivel cerebral; y alteraciones en la regulación hipotalámica del consumo de energía y control del apetito (5).

Se han realizado estudios en animales, donde se han identificado efectos variables de la exposición de bisfenol A (BPA) en el ARNm de la corteza prefrontal. También se ha observado una disminución en la actividad de la aromatasa sin diferenciación en género, mientras que para la 5 α -reductasa 1, su disminución se presenta en mujeres. De igual manera, se ha relacionado la exposición a este agente con una respuesta de estrés atenuada y anormal. También se han detectado acciones estimulantes e inhibitorias de esta sustancia en los sistemas GnRH y la kisspeptina, que desempeñan un rol importante en el crecimiento y maduración sexual (13). Los efectos de la exposición de los bifenilos policlorados y ftalatos no han sido específicos, además, los DE se han asociado con cambios en los niveles de oxitocina y hormona antidiurética (5).

Efectos sobre la función tiroidea y su impacto en el desarrollo del cáncer de tiroides

Al considerar que las hormonas tiroideas tienen un papel crucial para regular el crecimiento y el desarrollo: el metabolismo, la homeostasis energética y el metabolismo del colesterol son mecanismos fundamentales para el desarrollo fetal (14). De igual manera, cualquier alteración en la señalización de estas hormonas puede desencadenar un desequilibrio en el metabolismo o alteración en la composición del peso corporal, teniendo un impacto significativo en la morbilidad (1, 14).

Al tener en cuenta que las hormonas tiroideas maternas son transportadas por la placenta al feto a partir de la sexta semana de gestación y que en el primer trimestre y en parte del segundo, el feto depende completamente del suministro de hormonas tiroideas maternas para su desarrollo, cualquier alteración en el eje como consecuencia de la exposición a los DE podría causar variaciones en su concentración. Varias investigaciones en animales y humanos han confirmado que estos

compuestos pueden detectarse en la placenta fetal y en diversos órganos fetales (14). Dentro de los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en relación con la tiroides, se encuentran los siguientes: interrupción en la funcionalidad del eje hipotálamo–hipófisis–tiroides y su capacidad secretora, inhibición de la absorción de yodo, alteración en la expresión de enzimas responsables del metabolismo de T4 y su unión a proteínas, interferencia en la biodisponibilidad de la hormona tiroidea y desarrollo de la autoinmunidad tiroidea. Igualmente, se describen acciones en las diferentes etapas de la fisiología tiroidea como la síntesis, la liberación, el transporte, el metabolismo y el aclaramiento, dependiente del tipo de sustancia con la que se tiene el contacto (16). Por ejemplo, el perclorato puede alterar el simportador de sodio/ioduro y, por ende, la absorción de yoduro en el tirocito, los tiocianatos alteran la absorción de yoduro, mientras que los fitoestrógenos inhiben la enzima tiroperoxidasa (TPO), lo que puede provocar bocio.

Por su parte, los bifenilos policlorados pueden actuar como agonistas o antagonistas de los receptores tiroideos, reduciendo los niveles de T4 circulante y provocando un hipotiroidismo relativo. También se ha identificado que un incremento en la expresión de la proteína ácida fibrilar glial provoca neurotoxicidad en los niños. En general, los bisfenoles A, sus análogos y derivados halogenados, perturban la función tiroidea a través de múltiples mecanismos (5), los cuales incluyen la interferencia con la actividad transcripcional de T3, la estimulación de la proliferación celular, la modulación de la biosíntesis de citoquinas y la inducción de la apoptosis (1). Además, se ha observado que estos compuestos compiten por receptores de hormonas tiroideas, alteran su absorción y causan disregulación en la expresión génica tiroidea. Se han encontrado asociaciones positivas, negativas o inexistentes entre los niveles de T4 y la exposición al BPA durante el embarazo; además, estudios prospectivos en cohortes indican que esta exposición puede afectar de manera específica, según el sexo, la concentración normal de hormonas tiroideas (1). Incluso, se ha demostrado que el BPA interfiere en la función tiroidea, al alterar los niveles de TSH

en la sangre, y este efecto puede ser el resultado de la acción directa del BPA en la glándula pituitaria por la vía de señalización de estrógenos o, posiblemente, por un aumento temporal en la producción de T3 o T4, activando los mecanismos de retroalimentación, con la posterior inhibición de la liberación de TSH (1). Con respecto a las dioxinas, existe evidencia de que inducen cambios en los niveles de TSH en el recién nacido y una alteración en la función tiroidea más adelante en la vida, después de la exposición *in utero* (14).

El cáncer de tiroides (CT) está en aumento a nivel mundial en niños y adolescentes, siendo estos últimos los más afectados, con una incidencia 10 veces mayor que los niños más pequeños. Las adolescentes presentan una tasa de incidencia predominante, con una relación hombre–mujer de 1:5. El más frecuente en la población infantil es el carcinoma papilar de tiroides (CPT), que representa el 90% o más de todos los casos. Por otro lado, el carcinoma folicular de tiroides (CFT) representa el 8–10% de los casos en niños, mientras que el cáncer de tiroides medular, los tumores pobremente diferenciados y los carcinomas anaplásicos son muy raros en pacientes jóvenes (15).

El tejido tiroideo y su eje parecen ser altamente susceptibles a la exposición tanto prenatal como posnatal a diferentes DE, lo que puede tener un impacto tanto funcional como anatómico. Se han identificado varios mecanismos que explican el mayor riesgo de carcinoma tiroideo en relación con la exposición a DE. En primer lugar, se sugiere que la interrupción del eje hipotálamo–pituitaria–tiroides (HPT) y otras vías de regulación de las hormonas tiroideas podrían ser responsables. En segundo lugar, se sugiere que el daño del ADN, la activación de factores de transcripción oncogénicos y las alteraciones epigenéticas podrían estar involucrados. Finalmente, se ha establecido una relación entre la exposición a DE y la generación de estrés oxidativo, con la consecuente producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés). Varios estudios han relacionado la exposición a éteres de difenilo polibromados, bifenilos policlorados, pesticidas y ftalatos con un mayor riesgo de carcinoma de tiroides (15).

Influencia en el tejido adiposo y trastornos metabólicos

En la actualidad, la asociación entre los DE y la epidemia mundial de obesidad ha ganado mayor relevancia, estudios experimentales definen que estos compuestos, también llamados obesógenos, son productos químicos xenobióticos que pueden interferir con el desarrollo normal y los procesos homeostáticos relacionados con la adipogénesis y el equilibrio energético (5, 17). Entre los mecanismos fisiopatológicos asociados a trastornos metabólicos y del tejido adiposo, se incluyen los siguientes: interrupción en el control hipotalámico del comportamiento alimentario, alteraciones en la adipogénesis y la regulación del tejido adiposo, efectos disruptivos directos en las células pancreáticas, interrupción de la señalización de insulina en órganos periféricos, modificaciones en la composición y función de la microbiota, y alteración en la expresión génica de diversas proteínas en las glándulas suprarrenales (16).

La exposición durante la gestación genera cambios dinámicos en el islote pancreático secundario a la acción de las hormonas del embarazo, reprogramando permanentemente las células beta y, por lo tanto, alterando su función a largo plazo. De hecho, se demostró que la exposición gestacional al BPA no solo induce la disfunción metabólica en la descendencia adulta, sino que las madres expuestas también exhibieron intolerancia a la glucosa más adelante en la vida (18). A futuro, la exposición temprana asociada al sedentarismo y una nutrición inadecuada puede aumentar la predisposición a la obesidad en ciertos individuos; además, la exposición a DE puede ser mayor durante etapas de vulnerabilidad, las cuales se caracterizan por un rápido crecimiento y desarrollo. La vía de exposición difiere de acuerdo con el grupo etario, por ejemplo, durante el periodo intrauterino, la exposición se da en relación con el entorno materno. Durante la infancia, puede ocurrir a través de la lactancia materna, los alimentos, las fórmulas infantiles y los productos de uso doméstico y, finalmente, durante la niñez y la pubertad, la exposición está relacionada con la dieta y otros factores ambientales (5, 12).

Estas deducciones se basan en estudios en ratones, donde se ha observado un aumento en la grasa corporal, así como en los niveles de leptina, adiponectina, IL-6 y triglicéridos. Los fitoestrógenos imitan la acción biológica de los estrógenos endógenos, al unirse a los receptores de estrógeno α y β que influyen en la lipogénesis. Otros disruptores como los ftalatos, el bisfenol A y algunos metales como el arsénico, se han asociado con adipogénesis, intolerancia a la glucosa y diabetes (17); mientras que las dioxinas, los compuestos fluorados y algunos pesticidas están emergiendo como posibles obesógenos, aunque aún se encuentran en proceso de investigación. Se ha estimado que el riesgo de obesidad, en escolares de entre 7 y 10 años, mantiene una relación con la exposición a fitoestrógenos y bisfenol A, a través de la dieta (19). Entre las posibles acciones obesogénicas atribuidas a los DE, se encuentran: la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y del receptor de retinoide X, la promoción de la adipogénesis, el aumento de la actividad enzimática de la 11β -hidroxiesteroide y de la deshidrogenasa tipo 1, el incremento de los niveles sanguíneos de insulina, leptina y adiponectina, la estimulación de la lipogénesis inducida por insulina, la alteración de las vías centrales de regulación de la energía, la reducción en la expresión de la hormona liberadora de tirotrópina (TSH) y de los receptores de melanocortina tipo 4 en el núcleo paraventricular del hipotálamo, así como la estimulación de las vías orexigénicas (5).

Los DE tienen la capacidad de inducir diabetes, ya que pueden perturbar el equilibrio de la glucosa, al afectar tanto a las células productoras de insulina como a las de glucagón. Además, cualquier sustancia que cause resistencia a la insulina, independientemente de su capacidad obesogénica o su acumulación en los adipocitos, puede considerarse de riesgo para el desarrollo del síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. Estos DE pueden actuar a través de diversos mecanismos, como la estimulación de receptores de proliferadores de peroxisomas, receptores de estrógenos y otros, así como la alteración de la microbiota intestinal que interactúa con el sistema inmunológico. Además, se ha observado que pueden inducir cambios epigenéticos y afectar

los niveles de vitamina D, la cual, aunque no se ha encontrado una evidencia significativa, se ha identificado con un mayor riesgo de diabetes *mellitus* (20). Estudios a nivel mundial sugieren que pueden promover la autoinmunidad y aumentar la susceptibilidad de las células al ataque autoinmune, sin embargo, los resultados han sido contradictorios. Asimismo, en el año 2015, el Consenso de Parma definió que la exposición a estos compuestos durante el periodo de desarrollo podría aumentar la susceptibilidad a la diabetes como a otras enfermedades metabólicas, sin embargo, se requiere de mayor investigación con respecto al papel de esta entidad (20).

Por otro lado, se ha observado que dosis bajas de dietilestilbestrol tienen una relación negativa con la señalización molecular que regula la producción de glucagón, a través de un mecanismo no genómico. Además, se ha comprobado que los compuestos orgánicos persistentes tienen efectos directos en la señalización de la insulina, lo que puede desencadenar resistencia a la insulina al promover la inflamación del tejido adiposo. Asimismo, la exposición al bisfenol A podría estar relacionada con el desarrollo de diabetes tipo 2 (5, 20) y, de igual manera, metales pesados como el arsénico y el mercurio pueden actuar como diabéticos (3). Por último, la ingesta de una dieta alta en grasas en combinación con la exposición a DE como el ftalato, el bisfenol, los bifenilos policlorados y el tetraclorodibenzo-p-dioxina produce alteraciones específicas en el entorno metabólico de la descendencia, con predominio en hombres de alteraciones en el metabolismo del colesterol, mientras que en mujeres se observa un efecto pronunciado en el metabolismo de la glucosa, debido a una reducción en la expresión del receptor de estrógeno y los genes diana de los estrógenos (5).

Repercusiones en el sistema reproductivo y desarrollo de caracteres sexuales secundarios

En relación con los mecanismos fisiopatológicos asociados con trastornos del sistema reproductivo en ambos sexos, se destaca la interrupción del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, sin embargo, los mecanismos difieren según el género: en las mujeres se observan

efectos disruptivos en varios componentes anatómicos del sistema reproductivo, interferencia a nivel de las células germinales, meiosis y formación de folículos, desregulación de la esteroidogénesis, inducción de apoptosis/atresia en la formación de folículos primordiales y primarios, y un aumento del reclutamiento folicular. Por otro lado, en los hombres se describe la interrupción de la programación embrionaria fisiológica y el desarrollo gonadal, la interrupción de la espermatogénesis y la interferencia en la disponibilidad de testosterona (5, 15).

En varios estudios se han identificado siete principales DE que se asocian con alteraciones en el sistema reproductivo, los cuales incluyen la vinclozolina, el dietilestilbestrol, el diclorodifenildicloroetileno, los bifenilos policlorados, los ftalatos, el bisfenol A y las dioxinas. Cada uno tiene un mecanismo de acción diferente y se relaciona con trastornos específicos, considerando el género. Se ha observado que el riesgo de exposición es mayor durante el desarrollo prenatal y posnatal temprano (7). Con respecto a los ftalatos, se ha identificado una relación con cambios en la pubertad en las mujeres, pero existe divergencia con respecto a la evidencia (5, 21).

En cuanto a los efectos descritos, hay alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, que afectan la producción, la secreción, la unión a portadores, el metabolismo y la excreción de hormonas endógenas. En este sentido, se ha descrito la presentación de pubertad precoz de origen central como resultado de la activación de la secreción de la *GnRH*, así como de la secreción endógena o la exposición a esteroides sexuales exógenos (5, 22-23).

En el caso de las mujeres, estudios epidemiológicos han detectado niveles más elevados de kisspeptina, donde estos péptidos son secretados por neuronas en los núcleos arcuato y anteroventral del hipotálamo, y desempeñan un papel crucial en la pubertad (24). Estos niveles elevados se han asociado con la exposición a ftalatos y diclorodifenildicloroetano. Por otro lado, se ha observado que la exposición al endosulfán, las dioxinas y el plomo se relaciona con retraso puberal, debido a sus propiedades antiestrogénicas y antiandrogénicas. Además,

resulta notable que sustancias aparentemente inofensivas como los aceites de lavanda y de árbol de té, presentes en lociones y cremas, puedan inducir ginecomastia prepuberal debido a sus efectos estrogénicos (5, 25–26). Adicionalmente, en un investigación realizada por Akin *et al.* (27), los investigadores reportaron que tanto el ftalato de di-2-etilhexilo (DEHP) como el mono (2-etilhexilo) ftalato (MEHP), se correlacionaron significativamente con la resistencia a la insulina y las alteraciones metabólicas en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). De igual manera, otros disruptores endocrinos ambientales, como el bisfenol A (BPA) y los éteres de difenilo polibromados (PBDE) interfieren con la biosíntesis y el metabolismo hormonal y causan desviaciones del control homeostático y la reproducción normales que influyen de manera significativa en la presentación de síndrome de ovario poliquístico (28).

En un estudio realizado en Michigan, Estados Unidos, se encontró una relación entre la exposición in utero de niñas cuyas madres residían cerca del altamente contaminado lago Michigan, afectado por desechos industriales. Se observó una relación proporcional entre las concentraciones séricas de diclorodifenildicloroetileno y bifenilos policlorados y la aparición temprana de la menarquia en las niñas. Además, se ha observado una asociación entre el uso de herbicidas y el inicio temprano de la maduración sexual en las niñas. Durante el estudio, se analizaron las concentraciones de diaminoclorotriazina (DACT) en la orina de las madres durante el embarazo y se encontró que las madres de las niñas que experimentaron la menarquia antes de los 11,5 años de edad tenían niveles más altos de DACT que las que comenzaron tras los 11,5 años de edad (29).

La diferenciación de las gónadas masculinas en humanos comienza tempranamente en el desarrollo embrionario, desencadenada por la expresión del gen SRY. Esto lleva a la formación de los cordones espermáticos y la producción de hormonas como la testosterona, esencial para el desarrollo de los genitales externos. Durante la vida fetal y los primeros meses después del nacimiento, ocurren etapas clave en el desarrollo reproductivo masculino, incluyendo la pubertad y la

diferenciación de células germinales. La pubertad marca la activación final de la espermatogénesis y la producción de esperma (2).

Dado su papel crítico en el proceso de masculinización, las células de Leydig son blancos importantes de los DE. Durante el primer trimestre del embarazo, es crucial para el proceso de masculinización en los fetos masculinos, el cual es iniciado por la hCG placentaria, a través del receptor hCG/LH. Entre los DE, las dioxinas y otros compuestos organoclorados, son seguramente los primeros y más amplios compuestos distribuidos con disrupción testicular demostrada (22). En estudios en seres humanos, se ha observado que el ácido acetilsalicílico (aspirina), que es un AINE, bloquea la respuesta de los andrógenos a la hCG. Por lo tanto, la exposición a AINE, que funciona como inhibidora de la ciclooxigenasa (COX), en momentos críticos durante la gestación puede afectar negativamente tanto la masculinización como el descenso testicular (2). Adicionalmente, se ha observado una asociación negativa entre la exposición intrauterina al diclorodifenildicloroetileno y las concentraciones séricas de LH y testosterona a los 14 años de edad, así como con la progresión de la pubertad. Por otro lado, en relación con la exposición intrauterina al endosulfán, se encontró que los niños que residían en áreas contaminadas presentaban puntuaciones más bajas de vello púbico y genital, según la escala de Tanner, niveles más bajos de testosterona sérica y concentraciones superiores de LH en suero, comparadas con los niños que vivían en áreas no contaminadas (29).

Repercusión en el crecimiento pre y posnatal

La barrera placentaria no garantiza una protección total contra el paso de sustancias dañinas, lo que implica que la exposición a factores ambientales puede tener efectos duraderos y reprogramar las respuestas fisiológicas normales, tanto durante el desarrollo intrauterino como después del nacimiento. En consecuencia, se han detectado bisfenol A, ftalatos, pesticidas y otros EDC en la placenta y el líquido amniótico, y se han relacionado con el deterioro del desarrollo fetal (24) donde los DE tienen la capacidad de interferir

con el adecuado funcionamiento de un regulador crucial del crecimiento prenatal, conocido como el sistema del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), además, bajo procesos de metilación pueden inducir cambios epigenéticos.

En las conclusiones de los estudios epidemiológicos existe variabilidad, donde se ha encontrado una relación entre la exposición a DE y la restricción del crecimiento fetal. En cuanto a la evidencia sobre la relación entre los DE y el compromiso en la altura posnatal, aún no existe evidencia significativa, pero se ha encontrado una relación entre la exposición a dichos disruptores y un rápido aumento de peso en la primera infancia (10).

Efectos sobre las glándulas adrenales

La glándula suprarrenal es sensible a los tóxicos, por su gran vascularización, su capacidad de absorción y almacenamiento de sustancias lipofílicas y concentraciones de enzimas de la familia CYP (5). Además, los mecanismos fisiopatológicos asociados con el deterioro en la función de las glándulas suprarrenales incluyen la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual provoca variaciones en los niveles de cortisol y aldosterona. También se observa una reprogramación de la adaptación al estrés, así como una alteración en la expresión génica de varias proteínas en las glándulas suprarrenales. Además, se produce interferencia en la biosíntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas, debido a la inhibición de enzimas clave en la esteroidogénesis (5, 15).

En cuanto a la evidencia clínica, se ha descrito que uno de los primeros DE es el etomidato, el cual inhibe la enzima CYP11b1 y puede llevar a la insuficiencia suprarrenal. Por otro lado, el mitotano, utilizado en el tratamiento del síndrome de Cushing, se relaciona con la inhibición directa de enzimas esteroidogénicas suprarrenales. Por su parte, el bifenilo policlorado 126 provoca un aumento en la biosíntesis de aldosterona, al incrementar la expresión de la enzima CYP11b2, necesaria para producir aldosterona. Asimismo, se ha informado que el plomo aumenta la síntesis de aldosterona al regular al alza la actividad de CYP11B2 y algunas clases de herbicidas

incrementan la expresión del gen CYP19, el cual codifica para la aromatasas, aumentando así la posibilidad de una mayor secreción de estrógeno a nivel suprarrenal (5).

Consideraciones para la salud pública y perspectivas futuras

La contaminación química es un problema mundial en crecimiento exponencial. Existe una subestimación con respecto a su contribución en la carga mundial de enfermedades. Los hallazgos de investigaciones recientes han arrojado luz sobre las posibles consecuencias de esta exposición en el desarrollo de enfermedades endocrinas, como el trastorno del espectro autista, la obesidad, la diabetes, las alteraciones en aparición de caracteres sexuales secundarios y los trastornos del crecimiento. Estos estudios han demostrado que el contacto con DE durante periodos críticos del desarrollo puede tener efectos en el sistema endocrino, alterando la regulación hormonal y el funcionamiento normal del organismo. Además, se ha observado que la exposición a estos compuestos puede generar modificaciones epigenéticas, lo que puede predisponer a los individuos a enfermedades endocrinas a lo largo de su vida (5, 11).

Aunque inicialmente mostraron beneficios (como la optimización de la producción agrícola, el aumento en la seguridad de artículos domésticos comunes y para el cuidado personal), el contacto permanente con los disruptores endocrinos trajo consigo aspectos negativos de la globalización e industrialización (7). La transición epidemiológica en América Latina ha creado la necesidad de instaurar regulaciones y políticas con respecto a las sustancias químicas y su peligro, teniendo como base a Estados Unidos y Canadá, ejemplos de la eficacia de la regulación política para reducir la exposición a DE.

Aunque existen avances significativos en esta área de investigación, todavía hay lagunas en el conocimiento actual que requieren atención e investigaciones más profundas. Por ejemplo, se necesita una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes mediante los cuales los DE afectan el desarrollo endocrino. Además, es

necesario investigar más a fondo los efectos a largo plazo de la exposición prenatal y posnatal a estos compuestos, así como las interacciones entre diferentes DE y cómo pueden influirse mutuamente en su acción. Para finalizar, es fundamental realizar investigaciones que exploren los posibles efectos acumulativos y sinérgicos de la exposición a múltiples DE, así como su interacción con factores genéticos y ambientales (11, 30).

Conclusiones

Esta revisión resalta la importancia de abordar la exposición prenatal y posnatal a DE en niños y adolescentes, relacionándola con el desarrollo de enfermedades endocrinas.

Se ha establecido una clara conexión entre la exposición a estos compuestos y enfermedades no transmisibles como obesidad, diabetes, síndrome metabólico y trastornos del crecimiento, así como alteraciones en la función tiroidea. Además, se ha evidenciado que esta exposición puede tener efectos a largo plazo en el desarrollo endocrino y reproductivo, con consecuencias significativas para la salud. Dada su emergencia como problema de salud pública, se requiere una atención urgente, coordinada y global para proteger la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades endocrinas. De esta manera, es imperativo implementar medidas de protección y reducir la exposición a estos compuestos. Asimismo, se necesita investigación adicional para abordar las lagunas en el conocimiento actual y proporcionar una base científica sólida para la toma de decisiones en salud pública, siendo crucial investigar los efectos a largo plazo, las interacciones entre diferentes DE y su acción mutua, así como los posibles efectos acumulativos y sinérgicos de la exposición a múltiples DE.

Contribuciones de las autoras

Lina Lucía Briceño Rodríguez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Camila Céspedes Salazar: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Catalina

Forero Ronderos: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición).

Implicaciones éticas

La presente revisión narrativa ha sido llevada a cabo con el objetivo de proporcionar una síntesis exhaustiva y equitativa de la literatura existente sobre el tema abordado. A pesar de no implicar la recopilación directa de datos de sujetos de investigación, reconocemos la relevancia de abordar cuestiones éticas inherentes a la revisión de la literatura y a la interpretación de estudios previos.

En primer lugar, es imperativo señalar que la selección de los estudios incluidos en esta revisión se basa en criterios predefinidos y metodologías transparentes. Hemos realizado esfuerzos diligentes para identificar y mitigar sesgos potenciales, así como para proporcionar una evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados.

Además, reconocemos la importancia de atribuir correctamente la autoría de los estudios revisados y citados en este artículo. Nos hemos esforzado por otorgar el debido reconocimiento a los autores originales y asegurar que sus contribuciones sean adecuadamente referenciadas.

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras de la presente revisión narrativa no han recibido financiación externa para el desarrollo de esta.

Conflictos de interés

Las autoras conocemos la política de confluencia de intereses de la revista y declaramos no tener algún conflicto de interés.

Referencias




- [1] Gorini F, Bustaffa E, Coi A, Iervasi G, Bianchi F. Bisphenols as environmental triggers of thyroid dysfunction: clues and

- evidence. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2654. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082654>
- [2] Stukenborg JB, Mitchell RT, Söder O. Endocrine disruptors and the male reproductive system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101567 <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101567>
- [3] Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40(1):241–58 <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.06.009>
- [4] La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, Goodson W, Browne P, Patisaul HB, *et al.* Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(1):45–57. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0273-8>
- [5] Anne B, Raphael R. Endocrine Disruptor Chemicals. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al.*, editores. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, Massachusetts, Estados Unidos: MDText.com, Inc.; 2000 [actualizado 2021 mzo. 16; citado 2023 may]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569327/>
- [6] Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009;30(4):293–342. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0002>
- [7] The Endocrine Disruption Exchange. Comprendiendo la disrupción endocrina [Internet]. Colorado, Estados Unidos: TEDX; 2023 [citado 2023 my. 23]. <https://endocrinedisruption.org/assets/media/documents/EDC%20Fact%20Sheet-Spanish%20Translation%2020180131.pdf>
- [8] Predieri B, Iughetti L, Bernasconi S, Street ME. Endocrine disrupting chemicals' effects in children: what we know and what we need to learn? *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11899. <https://doi.org/10.3390/ijms231911899>
- [9] Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, *et al.* Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev*. 2012;33(3):378–455. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
- [10] Kiess W, Häussler G, Vogel M. Endocrine-disrupting chemicals and child health. Vol. 35, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101516. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101516>
- [11] Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, *et al.* EDC-2: The Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):E1–150. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1010>
- [12] Perng W, Cantoral A, Soria-Contreras DC, Betanzos-Robledo L, Kordas K, Liu Y, *et al.* Exposición a químicos disruptores endócrinos obesogénicos y obesidad en niños y jóvenes de origen latino o hispano en Estados Unidos y Latinoamérica: una perspectiva del curso de la vida. *Obes Rev*. 2021;22(supl. 5):e13352. <https://doi.org/10.1111/obr.13352>
- [13] Pozo Román J, Márquez Rivera M, Muñoz Calvo MT. Pubertad precoz y retraso puberal. *Adolescencia*. 2017;5(1):23–49. <https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol5num1-2017/23-49%20Pubertad%20precoz%20y%20retraso%20puberal.pdf>
- [14] De Angelis M, Schramm KW. Perinatal effects of persistent organic pollutants on thyroid hormone concentration in placenta and breastmilk. *Mol Aspects Med*. 2022;87:100988. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.100988>
- [15] Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid dysregulation, and thyroid cancer in children and adolescents: proposed impending mechanisms. *Horm Res*

- Paediatr. 2023;96(1):44–53. <https://doi.org/10.1159/000524477>
- [16] Diamanti–Kandarakis E, Papalou O, Kandaraki E. Endocrine–disrupting chemicals and PCOS: A novel contributor in the etiology of the syndrome. En: Diamanti–Kandarakis E, editora. Polycystic ovary syndrome: challenging issues in the modern era of individualized medicine. Países Bajos: Elsevier; 2022. p. 227–44. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00015-8>
- [17] Saccardo Sarni RO, Kochi C, Suano–Souza FI. Childhood obesity: an ecological perspective. J Pediatr. 2022;98(supl. 1):S38–46. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.002>
- [18] SargisRM, SimmonsRA. Environmental neglect: endocrine disruptors as underappreciated but potentially modifiable diabetes risk factors. Diabetologia. 2019;62:1811–22. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4940-z>
- [19] Heras–González L, Espino D, Jimenez–Casquet MJ, Lopez–Moro A, Olea–Serrano F, Mariscal–Arcas M. Influence of BPA exposure, measured in saliva, on childhood weight. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1040583. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1040583>
- [2] Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, Ciancia S, Madeo SF, Lucaccioni L, *et al.* Endocrine disrupting chemicals and type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2937. <https://doi.org/10.3390/ijms21082937>
- [21] Baldo F, Barbi E, Tornese G. Delayed pubarche. Ital J Pediatr. 2021;47(1):180. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01134-0>
- [22] Cargnelutti F, Di Nisio A, Pallotti F, Spaziani M, Tarsitano MG, Paoli D, *et al.* Risk factors on testicular function in adolescents. J Endocrinol Invest. 2022;45(9):1625–39. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01769-8>
- [23] Jung MK, Choi HS, Suh J, Kwon A, Chae HW, Lee WJ, *et al.* The analysis of endocrine disruptors in patients with central precocious puberty. BMC Pediatr. 2019;19(1):323. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1703-4>
- [24] Lopez–Rodríguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine–disrupting chemicals and their effects on puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2021;35(5):101579. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101579>
- [25] Encarnação T, Pais AA, Campos MG, Burrows HD. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. Sci Prog. 2019;102(1):3–42. <https://doi.org/10.1177/0036850419826802>
- [26] Ramsey JT, Li Y, Arao Y, Naidu A, Coons LA, Diaz A, *et al.* Lavender products associated with premature thelarche and prepubertal gynecomastia: case reports and endocrine–disrupting chemical activities. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(11):5393–405. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01880>
- [27] Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Elmalı F. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome: Phthalates. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2020;12(4):393–400. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0037>
- [28] Luo Y, Nie Y, Tang L, Xu CC, Xu L. The correlation between UDP–glucuronosyltransferase polymorphisms and environmental endocrine disruptors levels in polycystic ovary syndrome patients. Medicine. 2020;99(11):e19444. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000019444>
- [29] Sakali AK, Bargiota A, Fatouros I, Jamurtas A, Macut D, Mastorakos G, *et al.* Effects on puberty of nutrition–mediated endocrine disruptors employed in agriculture. Nutrients. 2021;13(11):4184. <https://doi.org/10.3390/nu13114184>
- [30] Kumar M, Sarma DK, Shubham S, Kumawat M, Verma V, Prakash A, *et al.* Environmental endocrine–disrupting chemical exposure: role in non–communicable diseases. Front Public Health. 2020;8:553850. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.553850>

Revisión

Tiroides y envejecimiento

Rubén Hernando de Jesús Fuentes Trespalcacios ¹, Jorge Luis Suarez Guerrero ²

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

²Universidad Industrial de Santander (UIS), Bucaramanga, Colombia

Cómo citar: Fuentes Trespalcacios RHJ, Suarez Guerrero JL. Tiroides y envejecimiento. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e854. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.854>

Recibido: 06/Julio/2023

Aceptado: 11/Marzo/2024

Publicado: 26/Abril/2024

Resumen

Contexto: el envejecimiento trae consigo cambios fisiológicos y patológicos en diferentes órganos y sistemas, sin ser una excepción la tiroides.

Objetivo: realizar una revisión narrativa sobre patología tiroidea en el adulto mayor.

Metodología: se llevaron a cabo revisiones en bases de datos (Pubmed, Scielo), abarcando principalmente los últimos 15 años, con palabras clave como enfermedad de Graves, envejecimiento, vejez, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Resultados: la función tiroidea presenta cambios en el envejecimiento, propios de la fisiología, no obstante, en patología subclínica o francamente establecida, las manifestaciones clínicas del adulto mayor pueden variar respecto a otros grupos de edad.

Conclusiones: en el adulto mayor, resulta importante conocer los cambios fisiológicos y patológicos, siendo un reto diagnóstico, de ahí la importancia de identificarlos, tanto en hipotiroidismo como en hipertiroidismo, para realizar un correcto abordaje en este grupo poblacional. Es por ello que se presenta información relevante y puntos clave para el mejor abordaje de estos pacientes.

Palabras clave: anciano, bocio, enfermedad de Graves, envejecimiento, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hormonas tiroideas, tiroiditis, tirotoxicosis, vejez.

Destacados

- En el adulto mayor, las manifestaciones clínicas de las patologías tiroideas no son similares a la presentación de adultos o jóvenes.
- El impacto de la alteración de la función tiroidea en el adulto mayor se relaciona con cambios cognitivos y metabólicos.
- En el adulto mayor el hipotiroidismo es principalmente autoinmune.

 **Correspondencia:** Rubén Hernando de Jesús Fuentes Trespalcacios, carrera 31 #52b-43, piso 5, Sotomayor, Bucaramanga, Colombia. Correo-e: rubenchoft83@gmail.com

Thyroid and Aging

Abstract

Context: Aging brings with it physiological and pathological changes in different organs and systems, the thyroid being no exception.

Purpose: To carry out a narrative review on thyroid pathology in the elderly.

Methodology: Reviews were carried out in databases (Pubmed, Scielo) in the last 15 years, with keywords such as Graves' disease, aging, old age, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Results: Thyroid function presents changes in aging typical of physiology; however, in subclinical or frankly established pathology, the clinical manifestations of the elderly may vary compared to other age groups.

Conclusions: In the elderly, it is important to know the physiological changes, those frankly pathological, as well as those that are in the gray area, being a diagnostic challenge and hence the importance of identifying them, both in hypothyroidism and hyperthyroidism to make a correct diagnosis. approach in this population group. That is why relevant information and key points are presented for the best approach to these patients.

Keywords: Elderly, Goiter, Graves' disease, Aging, hypothyroidism, hyperthyroidism, Thyroid Hormones, Thyroiditis, Thyrotoxicosis, old age.

Highlights

- In the elderly, the clinical manifestations may differ from the presentation in young people and adults
- The impact of altered thyroid function in the elderly is related to effects as well as cognitive and metabolic changes
- In the elderly, hypothyroidism is mainly autoimmune.

Introducción

Los cambios corporales expresados en el ser humano tienen sus orígenes desde el mismo proceso de fecundación, los cuales van transformando estructura y función, y es lo que normalmente vemos en el ciclo de vida de las personas; no obstante, solemos familiarizar el envejecimiento con el estado añoso, generalmente relacionado con el periodo final de la vida de una persona. En Colombia, se ha considerado que un adulto mayor es aquella persona de los 60 años en adelante y es en esa edad que revisaremos lo que sucede a nivel de tiroides en términos de función endocrina. Antes de abordar el tema, es importante revisar las teorías actuales de envejecimiento, después del sistema endocrino en general y finalmente de la tiroides en particular (1), por lo que se ha planteado el desarrollo del presente artículo sobre patología tiroidea en el adulto mayor.

El envejecimiento es un fenómeno fisiológico heterogéneo asociado a una menor capacidad adaptativa a lo largo del tiempo, aunque no se relaciona per se con un estado patológico, no obstante, la vulnerabilidad del sistema favorece su aparición, así como el cambio en la homeostasis, la desaceleración del metabolismo

y la pérdida del rendimiento de los mecanismos, desde moleculares hasta sistémicos (2, 3, 4). Es por ello que la longevidad del ser humano ha permitido entender más estos cambios y aunque existen diversas teorías sobre el proceso de envejecimiento, se tienen algunas particularidades que lo caracterizan, que incluso indican que la senescencia y las patologías crónicas comparten sustratos comunes a nivel metabólico y celular, entre ellos estarían los procesos inflamatorios crónicos, el daño celular a nivel de organelos y material genético, el agotamiento de células madre, entre otros.

De las teorías del envejecimiento se han dilucidado las relacionadas con el componente genético, el metabólico y el fisiológico. Respecto al proceso natural de envejecimiento es cierto que los mecanismos celulares van fallando paulatinamente con la consecuente disminución en la capacidad de respuesta a estímulos estresores internos o externos, traduciéndose esto en una pérdida de la homeóstasis (2-9).

Materiales y métodos

Para la presente revisión narrativa se llevaron a cabo revisiones en las bases de datos Pubmed

y Scielo, abarcando principalmente los últimos 15 años, aunque se incluyeron referencias más antiguas consideradas relevantes para la revisión; de igual manera, se emplearon palabras clave, tanto en inglés como español, acorde a los términos DECS y MESH, entre ellas: envejecimiento, vejez, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tirotoxicosis y enfermedad de Graves.

Tiroides y envejecimiento

Con el envejecimiento, los diversos órganos experimentan cambios y la tiroides no es la excepción, viéndose afectada especialmente por los procesos inflamatorios, la disminución de neogénesis por pérdida de células madre, los trastornos hidroelectrolíticos, la pérdida de la homeostasia en la producción proteica, entre otros cambios que generan disfunción tiroidea paulatina y, con ello, afectación en su papel regulador del metabolismo, termogénesis e inmunidad. A continuación, se detallarán algunos de los elementos relacionados con los cambios heterogéneos de la función tiroidea en el adulto mayor (10-12), mientras que en la tabla 1 se resumen los siete pilares del envejecimiento.

Senescencia celular: la célula tiroidea (así como los demás tejidos) experimenta daños y alteraciones a nivel genómico y metabólico, siendo el acortamiento telomérico, así como la supresión del ciclo celular, la base para el envejecimiento

glandular. Estos efectos no se limitan a la célula en sí, sino que la expresión y la degradación proteica, a nivel de la matriz extracelular, inducen la senescencia en células vecinas, al tiempo que estimulan la respuesta inflamatoria, lo que conlleva a la disfunción celular tiroidea (10, 11, 13).

Inflamación: se relaciona principalmente con la inflamación crónica de bajo grado, pero persistente, la cual genera alteraciones homeostáticas sistémicas, afectando la función tiroidea y que a su vez los cambios en las hormonas tiroideas afectan el funcionamiento inmune, tanto celular como innato. Estos cambios se evidencian tanto en hipotiroidismo e hipertiroidismo primario, y relacionan la presencia de citoquinas, quimioquinas, ROS, entre otros componentes inflamatorios. Estos cambios tiroideos asociados a la edad no están totalmente dilucidados, dado que además del proceso inflamatorio existen otros factores biológicos, hábitos de vida y ambientales que inciden a nivel individual la funcionalidad de la glándula (9-11, 13).

Agotamiento de células madre: la célula madre pluripotencial en el adulto es la encargada de generar nuevas líneas adultas funcionales en los diferentes tejidos, y aunque a nivel tiroideo su presencia es controversial, se cree que su disminución poblacional es una de las causas de la disfunción tiroidea en el adulto mayor (10-11).

Tabla 1. Pilares del envejecimiento

Pilar	Característica
Metabolismo	Mayor desgaste de la maquinaria celular
Inflamación	Inflamación crónica de tipo celular y humoral
Epigenética	Cambios en metilación/acetilación del material genético y acortamiento telomérico
Estrés	Generación de radicales libres y presencia de sustancias proinflamatorias
Células madre	Disminución en las poblaciones de células madre del adulto
Proteostasis	Pérdida en la regulación dinámica y homeostasis de las proteínas
Daño macromolecular	Conlleva a daños estructurales celulares

Fuente: elaboración propia.

Envejecimiento y función tiroidea

La función hormonal suele ser un marcador variable a lo largo de la vida, existiendo procesos de retroalimentación que permiten la regulación de los ejes hormonales, y para el caso del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, se hace necesario tener puntos de referencia de TSH, T4 y T3 a lo largo de la vida entre diferentes grupos poblacionales, siendo el adulto mayor uno de gran interés clínico (12-14). Esto se convierte en un reto diagnóstico, especialmente en el adulto mayor, dados los cambios funcionales propios de la senectud, entre ellos los de tipo funcional y estructural tiroideos, porque si bien un poco más del 50% pueden tener función tiroidea normal, existe un porcentaje variable en quienes existe un subdiagnóstico de hipotiroidismo e hipertiroidismo, especialmente en sus estados subclínicos; por otro lado, se puede generar un sobrediagnóstico errado de patología tiroidea, por el mal uso de los rangos de laboratorio que deben ser ajustados para la edad (12, 14).

El impacto de la alteración de la función tiroidea en el adulto mayor se relaciona en algunos pacientes con cambios cognitivos, así como metabólicos. Cabe aclarar que la relación tiroides-cambios cognitivos sigue siendo controversial, por ejemplo: en el estudio NHANES III (15)

se reportaba una función cognitiva adecuada cuando los valores de T3 y TSH se encontraban en rangos normales, no obstante, otros estudios han reportado que no existe una relación entre cambios cognitivos y rangos normales o superiores de las hormonas tiroideas (12, 16-17). Respecto al metabolismo, estudios han demostrado que incrementos de la TSH se relacionan con una mayor prevalencia de enfermedades asociadas al síndrome metabólico, entre ellas la presencia de obesidad e hipercolesterolemia con TSH elevada (16, 18-19). La producción y la secreción de las hormonas tiroideas se modifican con el envejecimiento, entre otras, por la disminución del volumen glandular, la menor respuesta de TSH a TRH, así como por la absorción global del yoduro, una menor unión plasmática de T4 libre a las proteínas de transporte (globulina fijadora de tiroxina -TGB-, transtiretina -TTR- y albúmina), sin embargo, esta disminución se compensa con el menor metabolismo de la T4, dado por una baja degradación periférica o conversión de T4 en T3 mediante la acción de las desyodasas (D1, D2 y D3), principal vía metabólica, lo anterior explica por qué con el envejecimiento se incrementa la vida media de dicha hormona (20-24). En la tabla 2 se resumen algunos de los cambios tiroideos en el envejecimiento.

Tabla 2. Cambios tiroideos en el envejecimiento

1- Incremento en la formación de nódulos
2- Infiltración linfocitaria con presencia de tiroiditis crónica
3- Menor absorción y captación de yodo
4- Disminución en la síntesis de T4 y menor conversión a T3
5- Menor concentración plasmática de T3
6- Menor respuesta hipofisaria a la TRH
7- Disminución de la unión proteica y captación tisular de T4

Fuente: elaboración propia.

Hipotiroidismo en el adulto mayor

La prevalencia puede variar acorde a la población y, si se considera el hipotiroidismo global (incluyendo el subclínico), se ha estimado que hasta un 20% de los adultos mayores lo tienen, no obstante, solo hasta un 5% de los adultos mayores presentan la patología con necesidad de manejo.

Hipotiroidismo subclínico: respecto al hipotiroidismo subclínico, la mayoría de casos en adultos mayores permanecen con TSH en valores subclínicos, pero entre un 10% y un 50%, principalmente en población femenina, llegan a valores de TSH que indican necesidad de suplencia (22, 25–28). Respecto a la clasificación, se pueden determinar dos grandes grupos, aquellos que presentan hipotiroidismo subclínico leve y quienes están en rango de severo (28–29). Para el primer grupo (leve), el valor de TSH basal está entre 5 y 10 mUI/l (0,35–4,9 mUI/l), con una T4L normal (0,8–1,33 ng/dl), mientras que el hipotiroidismo subclínico severo tendrá un valor entre 10 y 20 mUI/l (0,35–4,9) con valores de T4L normales (12, 22, 25, 27–29). Se ha recomendado el comienzo de suplencia con levotiroxina en adultos mayores de 65 años en adelante con TSH superior a 10 mUI/l, asociado ello a anticuerpos antiperoxidasa positivos (Ac-TPO), trastornos cognitivos, depresión o alto riesgo de complicaciones cardiovasculares (12, 22, 28, 30–31).

Hipotiroidismo primario: en el adulto mayor, la etiología del hipotiroidismo primario tiene generalmente un sustrato autoinmune, siendo la tiroiditis de Hashimoto (con positividad para anticuerpos antiperoxidasa o antitiroglobulina) y la crónica atrófica, las más frecuentes y representativas (22–23).

Adicionalmente, existen otras causas como el hipotiroidismo posquirúrgico o la medicación que influyen en la función tiroidea (amiodarona, carbonatodelitio, sulfonamidas, manejo intermitente con levotiroxina por mala adherencia, entre otros) (tabla 3). De igual manera, el hipotiroidismo puede estar asociado a complicaciones en otros órganos, por ejemplo, la asociación entre nefropatía e hipotiroidismo puede ser secundaria a causas autoinmunes (generalmente en jóvenes y adultos) y no autoinmunes, independientes de la edad. En los adultos mayores, el daño tiroideo-riñón puede ser explicado por mecanismos no autoinmunes de doble vía, esto significa que la alteración de la función tiroidea puede generar daño renal indirecto y viceversa. El daño no autoinmune que genera el hipotiroidismo a nivel renal se asocia a una menor acción de las hormonas tiroideas en estos órganos, produciendo una disminución en la velocidad de filtración glomerular por vasoconstricción preglomerular secundaria a menor actividad de T3, asociada a un menor gasto cardiaco y una menor producción de péptido natriurético auricular, así como de eritropoyetina, la cual afecta la homeostasis sodio/agua, donde se reduce la expresión del gen de renina, modificando el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por su parte, la enfermedad renal crónica genera una afección a nivel de la tiroides y se ha evidenciado una menor conversión periférica de T4, un incremento del yodo inorgánico por menor secreción renal de yodo (facilitando la aparición del efecto Wolff-Chaikoff), un incremento en la pérdida renal de proteínas (entre ellas la albúmina, la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG) y la transferrina), e incluso alteraciones en el ritmo circadiano en la producción de la TSH (32–34). En la figura 1 se expone la relación entre hipotiroidismo y nefropatías.

Tabla 3. Hipotiroidismo por fármacos

Fármaco	Efecto secundario a nivel tiroideo
Bexaroteno	- Supresión en la producción de TSH, generando un hipotiroidismo central
Ipilimumab (inhibidor de CTLA4)	- Al ser un antígeno citotóxico, genera una inflamación destructiva de la hipófisis
Alemtuzumab	- Genera una activación de linfocitos B y T, produciendo una respuesta inflamatoria y con la posibilidad de tiroiditis autoinmune
Amiodarona	- Producción de anticuerpos antitiroideos estimulados por el fármaco (tirotoxicosis tipo 2 inducida por amiodarona) - Efecto tóxico sobre los folículos tiroideos por sus altos niveles de yoduro (tirotoxicosis tipo 1 inducida por amiodarona) - Inhibición de las desyodasas periféricas
Sulfonamida	- Inhibe la capacidad de unión del yodo en la diyodotirosina
Carbonato de litio	- Altera la estructura de la tiroglobulina
Metadona	- Incrementa la unión tiroxina-tiroglobulina
Furosemida	- Compite y puede desplazar la T4 de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG)
Heparina	- Aumenta los niveles séricos de ácidos grasos y puede desplazar la T4 de la globulina transportadora de hormona tiroidea
Propranolol	- Inhibe la desyodasa periférica, disminuyendo con ello la conversión de T4 a T3
Metimazol	- Bloquea la actividad de la tiroperoxidasa de incorporar el yodo en la tiroglobulina
Fenitoína	- Es un inductor enzimático, por ende, incrementa el metabolismo - Desplaza la T4 de la globulina transportadora de hormona tiroidea (TBG)

Fuente: elaboración propia.

En la tabla 3 se enlistaron ejemplos de medicamentos que afectan el eje tiroideo, desde el nivel central hasta el periférico (35-37).

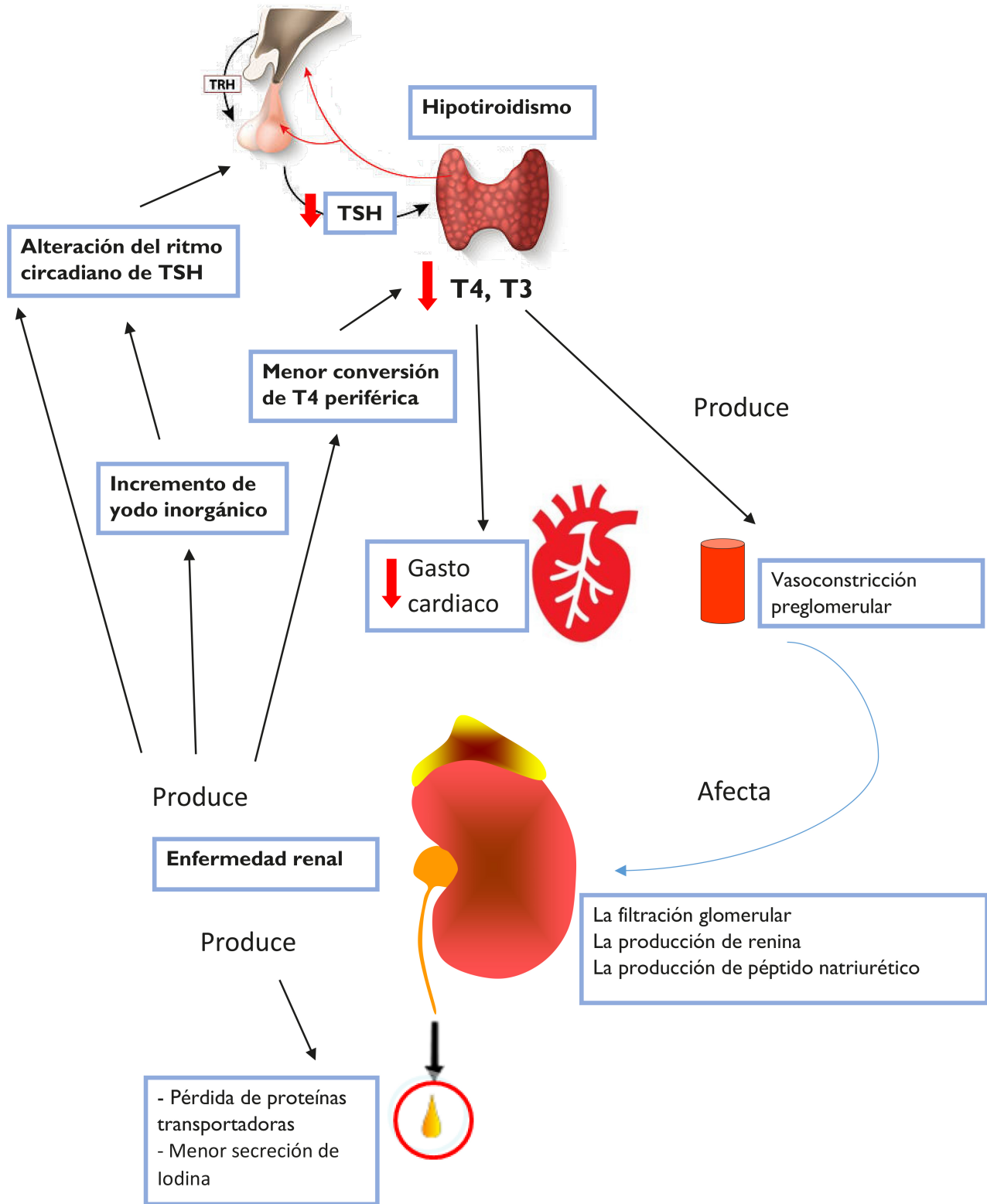


Figura 1. Asociación entre hipotiroidismo y nefropatías

Fuente: elaboración propia.

Los síntomas son inespecíficos, siendo la astenia, la intolerancia al frío, la sequedad en la piel y la debilidad los más frecuentes, aunque también pueden presentarse síntomas que comprometen el sistema nervioso (central y

periférico): la bradipsiquia o la alteración en los reflejos miotendinosos, generando con ello cierta dificultad en el diagnóstico clínico (12, 22, 24–25). En la tabla 4 se presentan las manifestaciones más frecuentes en hipotiroidismo.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas en hipotiroidismo

Sistema implicado	Manifestación
Nervioso	Bradipsiquia, parestesias, desorientación, depresión, intolerancia al frío, hipoacusia, psicosis, síndrome convulsivo
Miotendinosos	Hiporreflexia, calambres, debilidad muscular, síndrome de túnel del carpo
Gastrointestinales	Estreñimiento, anorexia, hiporexia, macroglosia, náuseas
Cardiovasculares	Disnea, bradicardia, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca, anemia
Tegumentarios	Edema, sequedad en la piel, cabello seco, caída del cabello, daño ungueal

Fuente: elaboración propia.

Dado que las manifestaciones clínicas son variables, es indispensable y mandatoria la determinación sérica de TSH y T4L. El diagnóstico de hipotiroidismo primario se realiza con la presencia de TSH > 10 mUI/l (0,35–4,9 mUI/l), con una T4L por debajo del rango inferior de referencia, aunque los rangos pueden variar según el laboratorio (22, 25, 27–29, 38–39). Cabe resaltar la importancia de la positividad de anticuerpos, principalmente de anticuerpos antiperoxidasas (Ac-TPO) y anticuerpos antitiroglobulina (Ac-TG) como etiología del hipotiroidismo (22, 29–30, 39).

En general, el manejo debe iniciarse a bajas dosis, generalmente a razón de 0,5 mcg/kg/día (24) e irse ajustando en un 10–15% de la dosis semanal, si el valor de TSH persiste elevado para el rango de edad (29); sin embargo, se puede considerar que en adultos mayores con cardiopatía el comienzo de suplencia con levotiroxina calculada es de 12,5–25 mcg/día, con incrementos graduales acordes al nivel de TSH y los síntomas (24, 40). Por otra parte, para aquellos sin riesgo cardiovascular, se les comienza a razón de 25–

50 mcg/día, aumentando de 10% a 15% la dosis, evaluando cada seis semanas y donde queda por definir la necesidad de titulación, hasta alcanzar la meta de 6 mUI/l de TSH (24, 40–41).

En la figura 2 se propone, de manera simplificada, un algoritmo diagnóstico y de manejo para el hipotiroidismo primario.

Hipertiroidismo en el adulto mayor

El hipertiroidismo en el adulto mayor presenta una prevalencia de 0,5–2,3%, siendo las mujeres las más afectadas, además, está asociado generalmente a la enfermedad de Graves y al bocio tóxico (uni o multinodular), no obstante, puede presentarse secundario a polifarmacia, hiperfunción tiroidea propia del adulto mayor, tumores funcionales hipofisarios, adenomas tóxicos o presencia de enfermedades no tiroideas (12, 23, 42–43).

Hipertiroidismo subclínico: el hipertiroidismo puede cursar con una fase subclínica, cuya prevalencia puede ir hasta un 3,9% (12) y cuya etiología puede ser exógena (por ejemplo: fármacos) o endógena (por ejemplo:

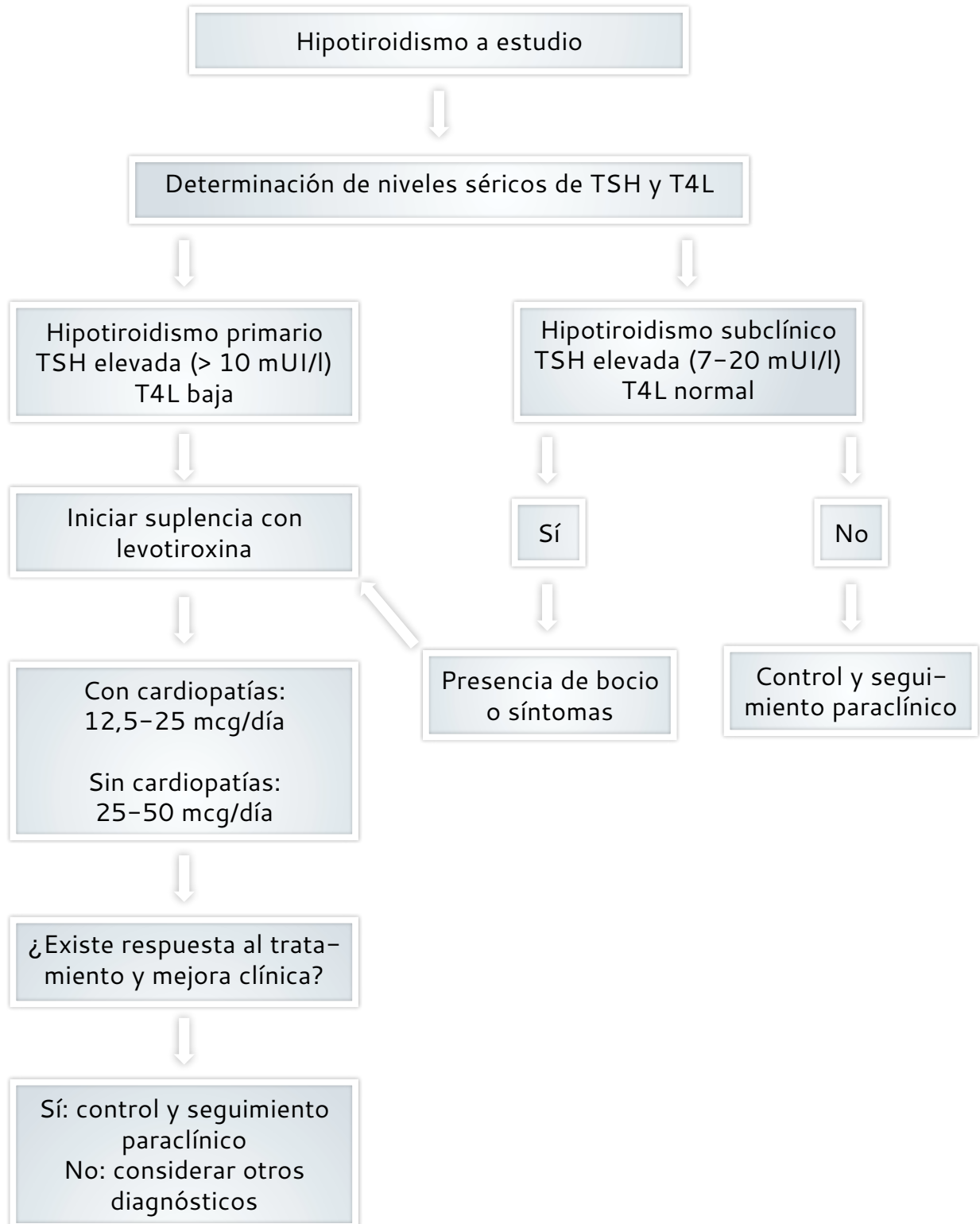


Figura 2. Algoritmo simplificado para el diagnóstico y el manejo del hipotiroidismo primario

Fuente: elaboración propia.

nódulos tóxicos), la cual se caracteriza por niveles de TSH por debajo del valor de referencia, generalmente menores a 0,4 mUI/l (0,35–4,9 mUI/l), con una T3 o T4L normal (12, 44–45). Es importante resaltar que en personas mayores de 65 años, con TSH persistente e inferior a 0,1 mUI/l, con cambios cardiovasculares (hipertrofia ventricular izquierda, taquicardia sostenida y fibrilación auricular) u osteoporosis asociada, deben recibir manejo con medicamentos orales antitiroideos, tipo metimazol (23, 44–45).

Hipertiroidismo: el hipertiroidismo primario se caracteriza por una supresión de TSH, el incremento de las hormonas tiroideas (T3 y T4) y su efecto en los tejidos diana (23, 38). La tirotoxicosis hace referencia a los cambios anatómo-funcionales secundarios al exceso de hormona tiroidea (42), donde las causas más frecuentes en adultos mayores son el bocio multinodular tóxico, la enfermedad de Graves–Basedow y el adenoma tóxico. Las principales causas del hipertiroidismo se indican a continuación:

- **La enfermedad de Graves–Basedow** corresponde hasta el 80% de las causas de hipertiroidismo; se caracteriza por el aumento de la función tiroidea secundaria a la presencia de inmunoglobulinas activadoras del receptor de TSH a nivel tiroideo, lo que conlleva a hiperplasia/ hipertrofia folicular, con un incremento en la producción de T3 y T4. (42–43, 46).
- **El bocio multinodular tóxico** se caracteriza por la presencia de múltiples nódulos con incremento en la funcionalidad. Este se puede producir a partir de un bocio multinodular no tóxico y es más frecuente en mujeres (42–43).
- **El adenoma tóxico** se trata de un nódulo tiroideo hiperfuncionante, generalmente benigno, que conlleva a la supresión de la TSH y a la aparición de manifestaciones clínicas vistas en hipertiroidismo. Su

etiología puede ser por presencia de nódulo(s) > 3 cm o mutaciones genéticas (en el gen TSHr o gen GS alpha) (47–48).

Respecto a las manifestaciones clínicas, pueden existir síntomas que difieren de la presentación en adultos, incluyendo las formas apáticas o apatéticas (tabla 6) o que muchas veces no son asociados clínicamente con la hiperfunción tiroidea, entre ellos los síntomas cardiovasculares aislados (taquicardia, angina o fibrilación auricular), los incrementos de la actividad simpática, los cambios cognitivos, así como del estado de ánimo, los temblores, la anorexia o la pérdida involuntaria de peso (23, 27–38, 43). En el adulto mayor existe un agravante, y es que pueden desarrollar crisis tirotóxicas, complicaciones cardiovasculares (arritmias, infartos, fibrilación) o aumento en la morbilidad de sus patologías de base (23–24, 38, 43). En la tabla 5 se revisan las principales manifestaciones clínicas en el hipertiroidismo.

Respecto a los parámetros bioquímicos, estos suelen variar discretamente según la literatura, no obstante, se considera diagnóstico cuando se tiene una TSH suprimida (< 0,1 mUI/l) con niveles de T4L alto. En algunos casos se deben repetir las pruebas para confirmar el diagnóstico; aunque también se recomienda la medición de la T3 para descartar la T3 toxicosis (12).

En el caso de ser asintomáticos, se aconseja un manejo expectante (12), pero en caso de sintomatología, se consideran dos campos de acción: el primero de ellos es la mejora temporal de síntomas derivados de la función tiroidea aumentada y, por el otro, definir el manejo radical (23). Respecto al manejo temporal, generalmente se emplean fármacos antitiroideos como el metimazol, y betabloqueantes no selectivos (23, 49). En casos de bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico, el yodo radioactivo o la cirugía son las terapias radicales propuestas en pacientes estabilizados; en casos seleccionados, la ablación con radiofrecuencia podría ayudar en el tratamiento de estas dos condiciones (12, 49).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas en hipertiroidismo

Sistema implicado	Manifestación
Nervioso	Ansiedad, depresión, temblor distal, letargia, agitación, confusión
Cardiovascular	Arritmias, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, taquicardia
Osteomuscular	Debilidad muscular, osteopenia, osteoporosis, fatiga
Tegumentario	Orbitopatía, diaforesis

Fuente: elaboración propia.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas en hipertiroidismo apatético

Manifestación	
Depresión	Bocio pequeño
Apatía	Pérdida de peso
Debilidad	Sequedad en piel
Taquicardia	Arritmias

Fuente: elaboración propia.

A continuación, se indica de manera general el manejo para las principales causas de hipertiroidismo:

- **Enfermedad de Graves-Basedow:** en esta enfermedad se abarcan tres opciones: antitiroideos, yodoterapia y cirugía. Generalmente se inicia manejo con metimazol, (por su amplio número de curaciones—hasta de un 50%—y ser una de las tres terapias menos agresivas) y luego de 1,5–2 años de tratamiento continuo, su dosis varía acorde a los niveles de T4L, así, por ejemplo, dosis de 5 a 10 mg día se indican con niveles de T4L entre 1,5 a 2 el valor de referencia, si sus niveles son de 2,7 a 3,7 ng/dl, la dosis será de 10 a 20 mg/día, y por encima de 3,7 ng/

dl pueden emplearse hasta 40 mg al día de metimazol; la duración del tratamiento varía en promedio entre 12 y 18 meses, pudiéndose extender, esto en el caso de bocio de grado I/II, y ante presencia de incremento de actividad adrenérgica, se asocia propanolol. En caso de no haber respuesta tras seis meses de manejo con antitiroideos orales, se procede a definir yodoterapia o manejo radical. El uso de I-131, que se emplea en pacientes que no desean o tienen contraindicaciones quirúrgicas, tiene como objetivo disminuir la producción de T3 y T4, donde cerca del 90% de los pacientes que reciben yodo radiactivo remiten antes del primer año de manejo. La cirugía se indica en aquellos

pacientes que no responden al manejo farmacológico, quienes son intolerantes al yodo, tienen indicación clara de manejo radical y que desean el acto quirúrgico (37, 46, 50).

- **Bocio multinodular tóxico:** si bien se pueden emplear dosis bajas de metimazol a largo plazo (10–20mg por cerca de dos años), el manejo principalmente es quirúrgico, dada la necesidad de corregir rápidamente el hipertiroidismo, disminuir el efecto de masa a nivel de cuello o por sospecha de carcinoma tiroidea asociado; no obstante, en aquellos pacientes que no deseen operarse o esté contraindicado, el bocio sea pequeño o la producción hormonal no sea tan alta, se considera la terapia con I-131 (37, 46, 50).
- **Adenoma tóxico:** debido a la presencia de áreas neoplásicas y al no ser derivado de enfermedad autoinmune, el manejo es quirúrgico vs. I-131, al igual que en el BMN tóxico. En caso de yodoterapia, las dosis son mayores que las usadas en la enfermedad de Graves, y, ante persistencia de hiperfunción, se puede plantear una segunda dosis vs. manejo quirúrgico. (37, 46, 50).

Conclusiones

La patología tiroidea benigna en el adulto mayor se convierte en un reto clínico y paraclínico, tanto para médicos generales como especialistas, dados los cambios propios del envejecimiento; es por ello que la sumatoria de manifestaciones clínicas con los valores de referencia de laboratorios se convierten en un punto clave para el diagnóstico, bien sea del hipotiroidismo o hipertiroidismo primario en este grupo poblacional.

Contribuciones de los autores

Rubén Hernando de Jesús Fuentes Trespalcios: conceptualización, análisis formal, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Jorge Luis Suarez Guerrero:

conceptualización, análisis formal, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para la realización del presente manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores no presentaron conflicto de interés alguno para la realización del presente manuscrito.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que en el manuscrito no hay implicaciones éticas que el lector deba considerar.

Referencias

- [1] Gao X, Yu X, Zhang C, Wang Y, Sun Y, Sun H, *et al.* Telomeres and mitochondrial metabolism: implications for cellular senescence and age-related diseases. *Stem Cell Rev Rep.* 2022;18(7):2315–27. <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10370-8>
- [2] Alvarado García AM, Salazar Maya ÁM. Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos.* 2014;25(2):57–62. <https://doi.org/10.4321/s1134-928x2014000200002>
- [3] Ortiz GG, Árias-Merino ED, Velásquez-Brizuela IE, Pacheco-Moisés FP, Flores-Alvarado LJ, Torres-Sánchez ED, *et al.* Envejecimiento y metabolismo: cambios y regulación. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición.* 2012;62(3):249–57.
- [4] Cordero Guillén MA; Medina Chávez H. Capítulo 3: Fisiología del envejecimiento. En: Rodríguez García RMC, Lazcano Botello GA, editores. *Práctica de la Geriatria.* 3.ª ed. España: McGraw Hill; 2015. p. 398–411.
- [5] Soriano-Amador C, Sánchez-Muniz FJ. Telómeros, telomerasa y envejecimiento:

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

- una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. *JONNPR*. 2021;6(8):991–1109. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4128>
- [6] Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(3):287–94. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im183l.pdf>
- [7] da Silva PFL, Schumacher B. Principles of the molecular and cellular mechanisms of aging. *J Invest Dermatol*. 2021;141(4):951–60. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.11.018>
- [8] Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet*. 2022;715–27. <https://doi.org/10.1038/s41576-022-00511-7>
- [9] Tyshkovskiy A, Ma S, Shindyapina AV, Tikhonov S, Lee SG, Bozaykut P, Castro JP, Seluanov A, Schork NJ, Gorbunova V, Dmitriev SE, Miller RA, Gladyshev VN. Distinct longevity mechanisms across and within species and their association with aging. *Cell* [Internet]. Junio de 2023; 186(13): 2929–2949. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.002>
- [10] Tabatabaie V, Surks MI. The aging thyroid. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20(5):455–9. <https://doi.org/10.1097/01.med.0000433055.99570.52>
- [11] Franceschi C, Ostan R, Mariotti S, Monti D, Vitale G. The aging thyroid: a reappraisal within the geroscience integrated perspective. *Endocr Rev*. 2019;40:1250–70. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00170>
- [12] Garcia Touchie H. Capítulo 17. Enfermedad tiroidea en la senectud. En: Asociación Colombiana de endocrinología, Diabetes y Metabolismo, editor. *Tratados de Tiroides*. 2.ª ed. Distribuna Editorial; 2021. p. 323–338.
- [13] Visser WE, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disorders in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):287–303. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.008>
- [14] Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2012;97(6):1962–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3047>
- [15] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al*. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2002;87(2):489–99. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- [16] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Puri G, Hankey GJ, Flicker L, *et al*. Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older men: the health in men study. *J Clin Endocrinol Amp Metab*. 2012;97(12):E2230–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2108>
- [17] Forti P, Olivelli V, Rietti E, Maltoni B, Pirazzoli G, Gatti R, *et al*. Serum thyroid-stimulating hormone as a predictor of cognitive impairment in an elderly cohort. *Gerontology*. 2011;58(1):41–9. <https://doi.org/10.1159/000324522>
- [18] Waring AC, Rodondi N, Harrison S, Kanaya AM, Simonsick EM, Miljkovic I, *et al*. Thyroid function and prevalent and incident metabolic syndrome in older adults: the health, ageing and body composition study. *Clin Endocrinol*. 2012;76(6):911–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04328.x>
- [19] Heima NE, Eekhoff EM, Oosterwerff MM, Lips PT, van Schoor NM, Simsek S. Thyroid function and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(1):59–65. <https://doi.org/10.1530/eje-12-0375>
- [20] Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5–11. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0092>

- [21] Yeap BB, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L, Golledge J, Norman PE, *et al.* Higher free thyroxine levels are associated with all-cause mortality in euthyroid older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):401-8. <https://doi.org/10.1530/eje-13-0306>
- [22] Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RG, Mooijaart SP, *et al.* Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *New Engl J Med.* 2017;376(26):2534-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603825>
- [23] Mammen JSR. Thyroid and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(2):229-43. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.10.008>
- [24] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [25] Calsolaro V, Niccolai F, Pasqualetti G, Tognini S, Magno S, Riccioni T, *et al.* Hypothyroidism in the elderly: who should be treated and how? *J Endocr Soc.* 2018;3(1):146-58. <https://doi.org/10.1210/js.2018-00207>
- [26] Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167(14):1533-8. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1533>
- [27] Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract.* 2018;24(4):369-74. <https://doi.org/10.4158/EP171796.RA>
- [28] Liberman C. Enfermedad tiroidea subclínica: revisión y enfoque clínico. *Rev Medica Clin Condes.* 2013;24(5):748-53. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70219-0](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70219-0)
- [29] Arroyo Bros J, Gil Lluís P, Llauradó Cabot G, Caixàs Pedragós A. Hipotiroidismo primario: consideraciones para una buena utilización del tratamiento con levotiroxina. *Medicina Clin.* 2011;136(5):207-14. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2009.05.022>
- [30] Olmedo Carrillo P, Santiago Fernández P, García Fuentes E, Ureña Fernández T, Gutiérrez Alcántara C, Sánchez-Malo C, *et al.* Definición de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y tiroglobulina en sujetos sanos del Distrito Sanitario de Jaén. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(8):417-23. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.002>
- [31] Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA.* 2019;322(2):153-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9052>
- [32] Reyes P, Flórez A, Rivera A. Hipotiroidismo y falla renal: reporte de caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2017;4(3):41-3. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.135>
- [33] Stoyanova VP, Martín Navarro JA, Mérida Herrero E, Gutiérrez Sánchez MJ. Deterioro de función renal asociado a hipotiroidismo. *Nefrología.* 2010;30(3):378-80.
- [34] Vargas F, Rodríguez-Gómez I, Vargas-Tendero P, Jimenez E, Montiel M. The renin-angiotensin system in thyroid disorders and its role in cardiovascular and renal manifestations. *J Endocrinol.* 2011;213(1):25-36. <https://doi.org/10.1530/joe-11-0349>
- [35] Brent GA, Koenig RJ. Capítulo 39: tiroides y fármacos antitiroideos. En: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12.ª ed. México: McGraw Hill; 2011. p. 1129-57.
- [36] Esteva E. Trastornos tiroideos: tratamiento. *Offarm.* 2010;29(6):61-7.
- [37] Corrales-Hernández JJ, Sánchez-Marcos AI, Recio-Córdova JM, Iglesias-López RA, Mories Álvarez MT. Tratamiento médico del hipertiroidismo. *Rev ORL.* 2019;11(3):8. <https://doi.org/10.14201/orl.20957>

- [38] Lanas A, Yevenes M, Ramírez G, Cepeda V, García N, Ávila D, *et al.* Hipertiroidismo en personas mayores de 65 años: serie de casos de un hospital universitario. *Rev Chil Endo Diab.* 2020;13(4):166–9.
- [39] Builes Barrera CA, Márquez Fernández JM, Gómez Baena RM, Cárdenas Gómez ML. Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Amp Metab.* 2017;2(4):20–4. <https://doi.org/10.53853/encr.2.4.46>
- [40] Borzì AM, Biondi A, Basile F, Vacante M. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in old people: A new old challenge. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Mar;132(5–6):161–167. <https://doi.org/10.1007/s00508-019-01579-8>
- [41] Duntas LH, Yen PM. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in the elderly. *Endocrine.* 2019;66(1):63–9. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02067-9>
- [42] Blanco Carrera C, Cabañas–Durán M, Tasende Fernández C, Rubio García JA. Tirotoxicosis e hipertiroidismo. *Medicine.* 2020;13(13):718–26. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.002>
- [43] Chaves W, Amador D, Tovar H. Prevalencia de la disfunción tiroidea en la población adulta mayor de consulta externa. *Acta Med Colomb.* 2018;43(1):24–30. <https://doi.org/10.36104/amc.2018.762>
- [44] Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2411–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1709318>
- [45] Esquivel Salgado MM, Olivares Luna AM, González Pedraza Avilés A. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico, deterioro cognitivo y su posible asociación en adultos mayores de una clínica de la Ciudad de México 2016. *Medicas UIS.* 2018;31(3):21–5. <https://doi.org/10.18273/revmed.v31n3-2018002>
- [46] Vargas–Uricoechea H, Sierra–Torres CH, Meza–Cabrera IA. Enfermedad Graves–Basedow: fisiopatología y diagnóstico. *Medicina.* 2013;35(1):41–66. <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/52>
- [47] Führer D. Constitutive TSH receptor activation as a hallmark of thyroid autonomy. *Endocrine.* 2020;68(2):274–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02270-z>
- [48] Kleinau G, Vassart G, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, *et al.* TSH receptor mutations and diseases. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al.* editores. *Endotext.* South Dartmouth, Massachusetts, Estados Unidos: MDText.com, Inc.; 2000.
- [49] Infante Amorós A, Turcios Tristá SE. Hipertiroidismo. *Rev Cubana Endocrinol.* 2012;23(3):213–20. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000300005&lng=es
- [50] Tamayo–Alonso P, García–Talavera P, Martín–Gómez E, Cañadas–Salazar J, Díaz–González L. Tratamiento con radioyodo de la patología tiroidea. *Rev ORL.* 2020;11(3):305–27. <https://dx.doi.org/10.14201/orl.21523>
- [51] Chaker L, Korevaar TI, Medici M, Uitterlinden AG, Hofman A, Dehghan A, *et al.* Thyroid function characteristics and determinants: The Rotterdam Study. *Thyroid.* 2016;26(9):1195–204. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0133>
- [52] Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, Heen AF, Feller M, Moutzouri E, *et al.* Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019;365:2006. <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>
- [53] Chiera M, Draghetti S, De Ronchi D, Scaramelli AR, Fabbri C, Fanelli G, *et al.* Hyperthyroidism and depression: a clinical case of atypical thyrotoxicosis manifestation. *Int Clin Psychopharmacol.* 2023;38(4):269–72. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000438>

¿Ya Tomaste tu Histotal?



**Fácil y cómoda
dosificación:
semanal, quincenal o mensual**



➤ **Caja x 4 ampollas bebibles de 25.000UI**

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO
Indicaciones Contraindicaciones y advertencias:
<http://www.euroetika.com/prescripcion-medica/>

 **EuroEtika**

Caso clínico

Variante no reportada del gen THR β en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas

Carlos E. Builes-Montaño ^{1,2}, Oriana F. Arroyo Ripoll ¹, Jorge E. Contreras Saldarriaga ¹

¹Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Cómo citar: Builes-Montaño CE, Arroyo Ripoll OF, Contreras Saldarriaga JE. Variante no reportada del gen THR β en un paciente con resistencia a hormonas tiroideas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e846. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.846>

Recibido: 14/Septiembre/2023

Aceptado: 25/Diciembre/2023

Publicado: 10/Mayo/2024

Resumen

Introducción: las variantes en el gen del receptor de hormona tiroidea beta son la principal causa del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT), donde la herencia es autosómica dominante y se caracteriza por un descenso en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas, además, las manifestaciones clínicas son variables con síntomas de hiper o de hipotiroidismo.

Objetivo: documentar una variante genética potencialmente patogénica del gen receptor de hormona tiroidea beta relacionada con síndrome de RHT no reportada en la literatura y proporcionar información sobre el abordaje diagnóstico.


Presentación del caso: masculino de 43 años con síntomas de hipertiroidismo a quien se le documentaron niveles elevados de T4 libre con una TSH inapropiadamente normal, resonancia magnética de silla turca simple y contrastada sin lesiones en la hipófisis y prueba de estímulo con TRH con respuesta adecuada, indicando un diagnóstico presuntivo de RHT, además, el estudio genético reveló una variante: c.1046_1047insCCTGGT (p.Val349_Ser350insLeuVal) en el gen THR- β . Se procedió al análisis bioinformático de la proteína, indicando ser patogénica con una confianza del 89,4%.

Discusión y conclusión: la sospecha diagnóstica está dada por la discrepancia en los valores de tirotropina, tiroxina y triyodotironina, por lo que realizó un abordaje diagnóstico completo que descartó la interferencia en los ensayos, anormalidades del transporte de las hormonas tiroideas y en la tirotropinoma; la prueba de estímulo con TRH orientó el diagnóstico y la prueba genética su confirmación. Así, reportamos una nueva mutación relacionada con el fenotipo de síndrome resistencia a las hormonas tiroideas, donde este caso demostró la importancia de hacer énfasis en la evaluación genética.

Palabras clave: hormonas tiroideas, mutación, síndrome de resistencia a hormonas tiroideas, tirotropina, tiroxina, triyodotironina, ADN, asesoramiento genético, receptor beta de hormona tiroidea.

Destacados

- El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es poco común y el diagnóstico diferencial se basa en los tirotropinomas, principalmente.
- En el perfil tiroideo se encuentran niveles elevados de T4 libre con una TSH inapropiadamente normal.
- Idealmente, el diagnóstico debería ser confirmado por estudio genético.
- La identificación del perfil genético en nuestra población permitirá conocer la asociación con el fenotipo y brindar un asesoramiento genético.
- El implemento de instrumentos bioinformáticos nos permite el análisis de la patogenidad en caso de variante de significado incierto.

 **Correspondencia:** Carlos Estaban Builes-Montaño, calle 78b #69-240, Departamento de Medicina Interna, sección de Endocrinología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. Correo-e: cbuiles@hptu.org.co

Unreported variant of the *THRβ* gene in a patient with resistance to thyroid hormone

Abstract

Introduction: Variants in the beta thyroid hormone receptor gene are the main cause of thyroid hormone resistance syndrome. The inheritance is autosomal dominant and is characterized by decreased sensitivity of tissues to thyroid hormones. The clinical manifestations are variable with symptoms of hyperthyroidism or hypothyroidism.

Purpose: To document a potentially pathogenic genetic variant of the thyroid hormone receptor beta gene related to RHT syndrome not reported in the literature and provide information on the diagnostic approach.

Case presentation: A 43-year-old man presented with symptoms of hyperthyroidism and who was found to have persistently elevated free T4 levels with an inappropriately normal TSH. Simple and contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the sella turca showed a pituitary gland without lesions. A TRH stimulation test was performed, obtaining an adequate response indicating a presumptive diagnosis of THR. The genetic study revealed a variant c.1046_1047insCCTGGT(p.Val349_Ser350insLeuVal) in the *THRβ* gene, the bioinformatic analysis of the protein was carried out, indicating that it was pathogenic with a confidence of 89.4%.

Discussion: The diagnostic suspicion is given by the discrepancy in the values of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine. A complete diagnostic approach must be carried out, ruling out interference in the tests, abnormalities in the transport of thyroid hormones and thyrotropinoma; The TRH stimulus test guides the diagnosis and the genetic test its confirmation.

Conclusion: We report a new mutation related to the thyroid hormone resistance syndrome phenotype. This case demonstrates the importance of emphasizing genetic evaluation.

Keywords: Thyroid Hormones, Mutation, Thyroid Hormone Resistance Syndrome, Thyrotropin, Thyroxine, Triiodothyronine, DNA, Genetic Counseling, thyroid hormone beta receptor.

Highlights

- Thyroid hormone resistance syndrome is rare; the differential diagnosis is mainly thyrotropinomas.
- Elevated free T4 levels with an inappropriately normal TSH are found in thyroid function tests
- Ideally, the diagnosis should be confirmed by genetic testing.
- The identification of the genetic profile in our population will allow us to know the association with the phenotype and provide genetic counseling.
- The implementation of bioinformatics tools allows us to analyze pathogenicity in the case of new variants of uncertain significance.

Introducción

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es un trastorno genético ocasionado por la reducción en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas, la herencia es autosómica dominante y solo se ha demostrado herencia autosómica recesiva en algunas familias (1-2); además, los informes estiman una prevalencia de 1 en 40.000 nacidos vivos (la cual puede variar entre grupos étnicos), actualmente la incidencia es realmente desconocida y la frecuencia entre sexos se ha reportado con la misma frecuencia (3).

La RHT se describió inicialmente en 1967 por Samuel Rafetoff, con dos hermanos nacidos de padres consanguíneos que presentaban

sordera congénita, bocio y retardo en la edad ósea con exceso de hormona tiroidea circulante en ausencia de hipertiroidismo, a quienes se les administraron dosis suprafisiológicas de tiroxina con la evidencia posterior de una TSH (hormona estimulante de la tiroides) suprimida de las manifestaciones clínicas (4).

La sintomatología varía y una gran cantidad de pacientes son asintomáticos, pero pueden presentar síntomas tanto de hipotiroidismo como de hipertiroidismo y, según el defecto genético, unos serán más predominantes que otros; asimismo, esta entidad está asociada a bocio en un 65-95% de los casos, déficit de atención con hiperactividad y deterioro cognitivo (5). La RHT se caracteriza por concentraciones elevadas de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina) con una TSH

normal o discretamente elevada, sin presencia de alguna otra enfermedad, medicamentos, alteraciones en el transporte o disfunción en el metabolismo de dichas hormonas (1, 6).

La alteración en la sensibilidad a la hormona tiroidea tiene varios mecanismos, dentro de los que se destacan los defectos en el transporte de la membrana celular, por ende, los niveles intracelulares de hormona tiroidea serán reducidos y son causados por mutaciones en las proteínas de transporte celular, como los transportadores MCT8 (transportador de monocarboxilato 8) y 10 (transportador de monocarboxilato 10), en el transporte de aniones orgánicos polipéptidos (OATP) o del polipéptido cotransportador de taurocolato de sodio (NCTP), los transportadores de aminoácidos LAT1 (*the human L-type amino acid transporter 1*) y LAT2 (*the human L-type amino acid transporter 2*) (7), los defectos en el metabolismo de la hormona tiroidea que pueden ser explicados por alteraciones en cualquiera de los factores involucrados en esta reacción de desyodación, como las mutaciones en el gen *SBP2* (la proteína 2 de unión a SECIS) que provocan una síntesis alterada las selenoproteínas, así como también mutaciones en el gen *DIO1* (*iodothyronine deiodinase 1*) (8) y los defectos sobre el mecanismo de acción de la hormona tiroidea, siendo este último la verdadera resistencia a las hormonas tiroideas, que está dado por la transferencia anormal de la hormona al núcleo, de mutaciones en el receptor de la hormona tiroidea (TR) o simplemente cofactores anormales que no permiten la acción genómica de la hormona tiroidea (3); se debe considerar que el gen *THRβ* (thyroid hormone receptor beta) se encuentra en el cromosoma 3p24.2 y es codificante para las isoformas TRβ-1 y TRβ-2 (9).

Se han identificado tres tipos de resistencia a hormonas tiroideas según la localización de la mutación en el receptor: defectos del gen *THRβ*, defectos en el gen *THRβ* (*thyroid hormone receptor alpha*) y cuando no tienen una mutación del gen TR identificable, este trastorno se ha denominado “no TR-RTH” y se cree que en algunos casos está causado por defectos en los cofactores de TR, que corresponden al 15% del total de los casos

(3, 10). Las mutaciones en el gen *THRβ* son las más frecuentes, correspondiendo al 85% del total de los casos y se deben a variantes heterocigotas; de estas el 28% son de novo (3).

El abordaje del diagnóstico de este síndrome es un desafío clínico, por lo que se reporta el caso de un paciente con síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas por una mutación del gen *THRβ*, no reportado previamente en la literatura.

Este caso tiene también como objetivo evidenciar el enfoque diagnóstico para sospechar de esta entidad, a partir de los hallazgos clínicos y de laboratorios, así como de la correcta interpretación de los laboratorios.

Presentación del caso

Paciente masculino de 43 años, residente en una zona urbana, con antecedente de tuberculosis en la niñez y amigdalitis a repetición (para lo cual realizaron amigdalectomía), consultó por cuadro de un año de evolución, caracterizado por sensación de masa en región anterior del cuello, fatiga, temblor fino distal, pérdida de peso no cuantificada, diaforesis de predominio matutino, irritabilidad y disminución en la concentración.

En el examen físico se encontró: peso de 63 kg, frecuencia cardiaca en 106 latidos por minuto, presión arterial de 130/70 mmHg (milímetro de mercurio) y frecuencia respiratoria, temperatura y saturación de oxígeno normales; además, le paciente presentó frente amplia, raíz nasal alta, pabellones auriculares bien implantados, tiroides palpable multinodular y de mayor tamaño del lado derecho, taquicardia y déficit cognitivo leve, sin otros hallazgos.

Inicialmente, se indicó la determinación de TSH y T4 libre, encontrando niveles elevados de T4 libre con una TSH normal, por lo que se planteó repetir para descartar cualquier error de medición de laboratorio. Al comprobar la persistencia en el tiempo del mismo perfil, se solicitaron fracciones libres y totales de las hormonas tiroideas, las cuales se encontraron por encima de los valores de referencia con TSH dentro del rango normal para el laboratorio (tabla 1).

Tabla 1. Perfil tiroideo (entre el primer y segundo perfil hay una diferencia de 3 meses)

Examen	Primero	Segundo	Valor de referencia
TSH	3,71 uUI/ml	3,65 uUI/ml	0,4–5,5
T4 Libre	3,3 ng/dl	3,1 ng/dl	0,8–2,0
T3 Libre	-	610 pg/dl	208–596
T4 Total	-	20,85 ng/dl	4,5–13
T3 Total	-	287 ng/dl	90–240

Fuente: elaboración propia.

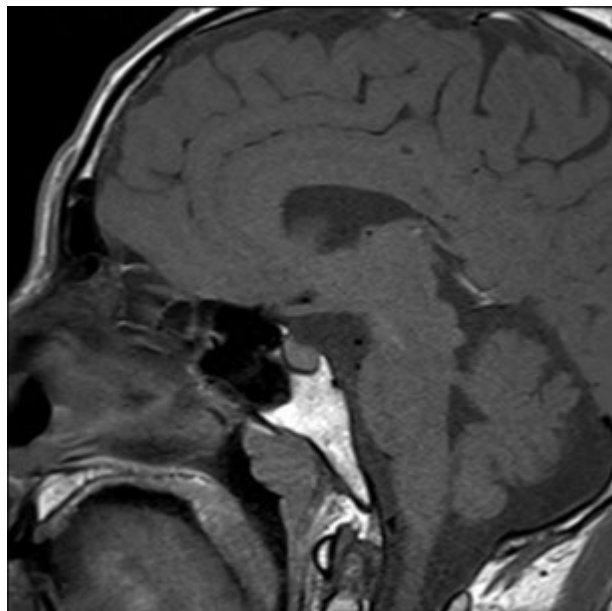
En los resultados del perfil tiroideo, este resultó compatible con un hipertiroidismo central versus una resistencia a las hormonas tiroideas, donde inicialmente se descartaron condiciones que pudiesen ocasionar defectos en el transporte de las hormonas tiroideas y, posteriormente, se evaluó el perfil hipofisario sin documentar alguna

alteración en otro de los ejes, en la tabla 2 se resumen estas mediciones. Luego, se procedió a la realización de un hemograma, el cual fue normal, además de obtener niveles de creatinina en 1,38 mg/dl y una resonancia magnética de silla turca en búsqueda de tumores hipofisarios, sin documentarse alguno (figura 1).

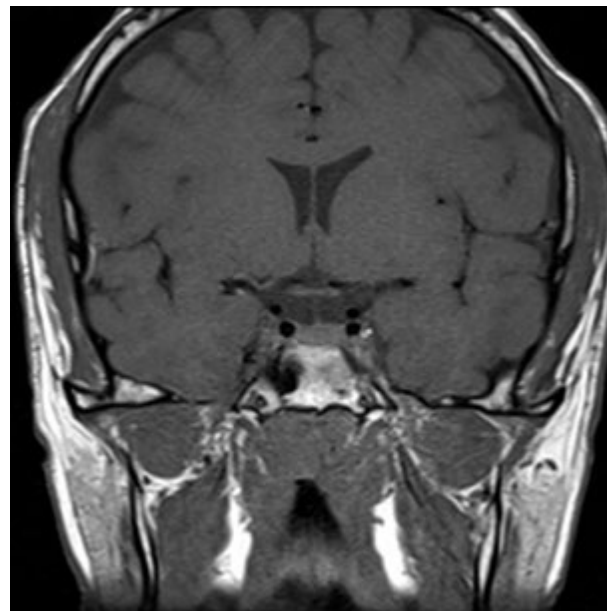
Tabla 2. Evaluación de la función hipofisaria

Laboratorio	Resultado - VR
Testosterona total	3,52 ng/ml
Somatomedina C	134,2 ng/ml (60–350)
Hormona de crecimiento	0,016 ng/ml
Prolactina	15,36 ng/ml
FSH - LH	No se la practicaron

Fuente: elaboración propia.



1A. Sagital



1B. Coronal

Figuras 1. RMN de silla turca simple y contrastada de 3 teslas (sin lesiones hipofisarias)

Fuente: imágenes tomadas de la RMN (resonancia magnética nuclear) de silla turca simple y contrastada del paciente.

Una vez descartado un adenoma hipofisario, se realizó entonces una prueba de estímulo con 200 mcg de TRH (hormona liberadora de tirotropina), mostrando una respuesta adecuada a esta hormona, los resultados se encuentran en el figura 2. Con la sospecha de una RHT, se realizó una secuenciación Sanger del gen *THRβ* y en el análisis molecular se identificó la presencia de la variante c.1046_1047insCCTGGT (p.Val349_Ser350insLeuVal), en el gen *THRβ* en heterocigosis, indicando una inserción de seis nucleótidos (CCTGGT) entre las posiciones c.1046 y c.1047, dando como resultado la

inserción de los aminoácidos leucina y valina entre las posiciones 349 y 350 del receptor beta de la hormona tiroidea. Esta variante fue informada como una de significado incierto y no ha sido reportada como relacionada con la resistencia a las hormonas tiroideas (según revisión realizada en HCMD Pro, ClinVar y LOVD). Posteriormente, se realizó un análisis bioinformático de la proteína de la variante p.Val349_Ser350insLeuVal, con el predictivo SIFT, documentando que esta variante podría ser patogénica, con una confianza del 89,4% (figura 3). Este es el primer reporte de esta variante relacionada con el fenotipo de una RHT.

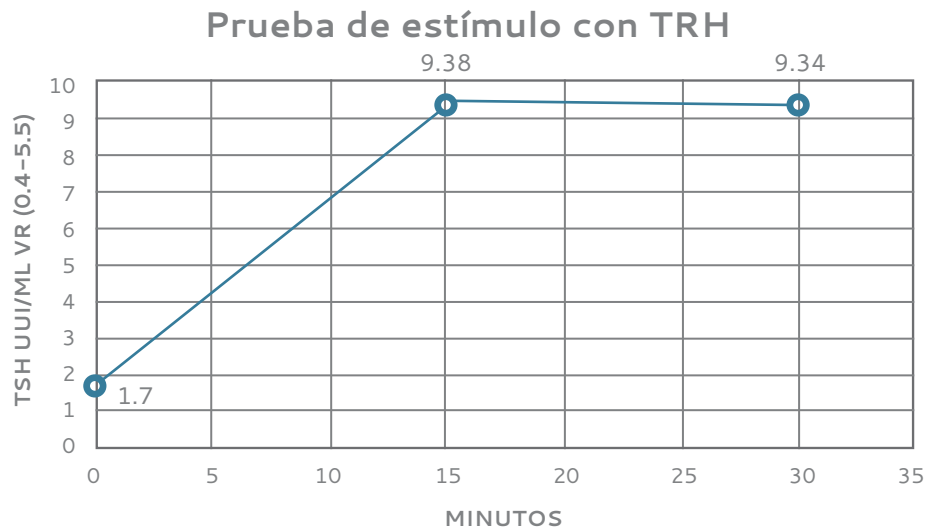


Figura 2. Prueba de estímulo con TRH (se administran 200 mcg de TRH IV)

Fuente: elaboración propia.

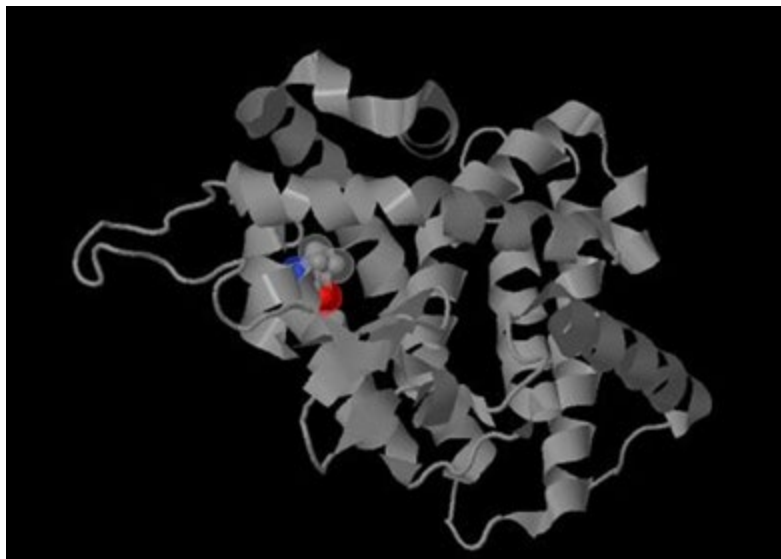


Figura 3. Análisis bioinformático de la proteína: variante p.Val349_Ser350insLeuVal

Nota: mutación probablemente patogénica con una confianza del 89,4%.

Fuente: elaboración propia mediante el *software* predictivo SIFT.

Una vez se realizó el diagnóstico, mediante junta médica en el Servicio de Endocrinología, se inició tratamiento con liotironina de 25µg cada 12 horas, levotiroxina de 75 µg al día y metoprolol de 100 mg al día, en el seguimiento no se buscaron concentraciones "normales" en las hormonas

tiroideas o TSH. Así, con la medicación instaurada el paciente se encontró sin taquicardia, sin cambios en el peso y sin síntomas de hipotiroidismo, igualmente, continúa con monitoreo clínico y paraclínico (en la figura 4 se aprecia el flujograma diagnóstico).

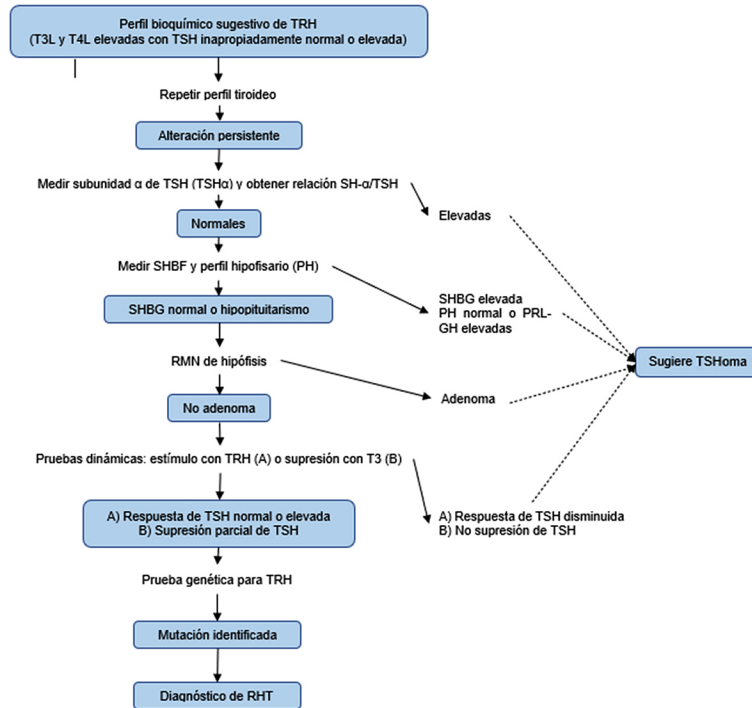


Figura 4. Flujograma diagnóstico

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas es una entidad de causa genética que suele ser mal diagnosticado y confundirse con otras patologías (11), donde su principal etiología son mutaciones en el gen de *THRβ*, principalmente heterocigotas. Estas mutaciones se suelen presentar en tres zonas “calientes” en la región c-terminal, que corresponden con el punto de unión a la T3 y localizado entre los aminoácidos 234–282, 310–353 y 429–461 de la proteína (12). A principios de la década del 2000, se identificaron trastornos adicionales causados por un transporte o metabolismo deficientes de la hormona tiroidea, lo que resultó en una reducción de la sensibilidad a la hormona tiroidea en los tejidos diana (8).

El principal reto en el diagnóstico diferencial de la RHT es distinguirla de los tumores hipofisarios productores de TSH, llamados tirotropinomas (1), estos tienen una incidencia de uno por cada millón

de habitantes (13–14) y ambas condiciones ocurren en pacientes de un rango de edad similar y de ambos sexos (15). Clínicamente, existen elementos que podrían sugerir el diagnóstico de un tirotropinoma, como la presencia de alteración visual, síntomas compresivos (cefalea y vómito, entre otros) o la coexistencia de otros síndromes de hipersecreción hormonal, como GH (hormona de crecimiento) y PRL (prolactina) (1, 16)

A nivel bioquímico, el primer paso para sospechar de RHT es la presencia de T3L y T4L elevadas, en conjunto con una TSH inapropiadamente normal o alta (1); sin embargo, antes de sospechar RHT en pacientes con este perfil bioquímico, se deben excluir otras causas más comunes que incluyen interferencia analítica, así como falsas elevaciones de las hormonas, secundario a ciertas terapias farmacológicas (15). También se deben descartar trastornos del transporte o metabolismo de hormonas tiroideas (15) que incluyen: tirotóxicemia disalbuminémica, exceso de globulina transportadora de hormonas

tiroideas o de transtiretina, y tratamiento con estrógenos. En estos casos se recomienda medir

las formas totales de T3 y T4 y compararlas con las fracciones libres (1) (tabla 3).

Tabla 3. Factores determinantes en la medición de hormonas tiroideas

Problema	Escenario	Conducta
Alteración cuantitativa de proteínas de unión	- Embarazo, estrógenos, enfermedad hepática	- Medición de libres (T4 L y T3 L)
Alteración cualitativa de proteínas de unión	- Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (FDH) - Hipertiroxinemia asociada a transtiretina	- Medición de hormonas por diálisis de equilibrio
Interferencia con TSH	- ACs HAA - ACs heterófilos - ACs vs. TSH (ejemplo: macro TSH)	-Medición por inmunosubstracción -Medición por dilución de la muestra
Interferencia con T3 y T4	- Heparinas - Biotina - ACs vs. HT, HAA o heterófilos - Proteínas de unión anormales - Enfermedades graves	-Medición de hormonas por diálisis de equilibrio -Medición de hormonas totales (T3 T y T4 T) totales

Fuente: adaptado de (15).

En caso de confirmarse la alteración ya mencionada en el perfil tiroideo y de forma persistente, se debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN), dado que el hallazgo de un macroadenoma hipofisario sugiere fuertemente el diagnóstico de un tumor productor de TRH (13-14), sin embargo, en los pacientes con RHT también pueden encontrarse hallazgos incidentales en las imágenes, lo que genera confusión diagnóstica (15). Adicionalmente, los niveles de TSH persistentemente elevados, ya sea en el contexto de incumplimiento crónico en el hipotiroidismo o después de la ablación tiroidea en RHT, da como resultado hiperplasia tirotrópica y agrandamiento de la hipófisis que suele ser reversible (15).

Existen otras pruebas que orientan el diagnóstico, por lo que se recomienda medir la subunidad alfa de TSH, excepto en mujeres posmenopáusicas. Una proporción alta de subunidad alfa / TSH sugiere fuertemente un tumor secretor de TSH (13-14), sin embargo, requiere de una cuidadosa interpretación, puesto que también se encuentra en tumores hipofisarios no funcionantes y secretores de GH (13-15), en nuestro caso no se tuvo disponibilidad de esta prueba de laboratorio. Otra opción disponible es la prueba de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales), la cual estará elevada en estados de tirotoxicosis, como es en el caso de los tirotropinomas, mientras que su valor será normal en ausencia de tirotoxicosis orientando a

RTH, en algunas ocasiones se pueden presentar falsos positivos en el caso de embarazos, toma de estrógenos y enfermedad hepática (14, 17–19).

Una vez confirmada la secreción inapropiada de TSH, incluso independiente de que sea de origen central o no (20), el paso siguiente es el uso de pruebas dinámicas dentro de las cuales está la prueba de estímulo con TRH (15, 21–22), donde el 80–90 % de los pacientes con tirotropinomas muestran una respuesta de TSH disminuida o ausente (14); por el contrario, en RTH, la respuesta de TSH se conserva o incluso se aumenta (23). Otras pruebas disponibles son: supresión con T3, aquí la producción de TSH permanece autónoma en los pacientes con tumores hipofisarios, mientras que en RTH se da una inhibición parcial de la secreción de TSH (14–15, 20, 23). En una serie de casos, todos los adenomas hipofisarios productores de TSH se identificaron con éxito mediante una prueba de supresión de T3 (22). Otra prueba que podría ser utilizada es la supresión con análogos de somatostatina, donde la administración aguda de octreotida reduce los niveles de TSH, T4L y T3L, tanto en pacientes con RTH como con tirotropinoma, pero la administración crónica de un análogo de somatostatina de acción prolongada mantiene niveles reducidos de la hormona tiroidea en los tirotropinomas, mientras que los sujetos con RTH son refractarios (24).

En el presente caso, se utilizó la prueba de estimulación con TRH por ser la más práctica y fácilmente disponible, obteniendo una respuesta adecuada a la estimulación, confirmando el diagnóstico de RTH.

Cabe mencionar que la presencia en el perfil tiroideo de un patrón anormal similar en familiares de primer grado sugiere fuertemente RTH (1, 15–16), razón por la cual es de suma importancia la solicitud de pruebas tiroideas a padres, hermanos o hijos; en este caso, el padre del paciente presentó bocio y le informaron que sufrió de una disfunción tiroidea, dato que lamentablemente no se pudo corroborar, ya que había fallecido años antes al diagnóstico del caso índice, actualmente el hijo del caso índice tiene pendiente el estudio molecular. Se ha considerado que no es necesaria

una prueba de supresión de T3 en pacientes con un patrón familiar de RTH-β, dado que en estas familias la evaluación mediante la medición de T4 libre y TSH en suero en familiares es suficiente para llegar a un diagnóstico (25–27).

Como fue mencionado previamente, la RTH se asocia con defectos del gen *THRβ* y su identificación mediante secuenciación génica confirma el diagnóstico, sin embargo, el 15% de los casos de RTH no están asociados con mutaciones en *THRβ*, por lo que la ausencia de una anomalía en este gen no excluye el diagnóstico (26).

Con este caso, reportamos por primera vez la variante c.1046_1047insCCTGGT (p.Val349_Ser350insLeuVal) en el gen *THRβ* en heterocigosis, que da como resultado la inserción de los aminoácidos leucina y valina entre la posición 349 y 350 del *THRβ*, si bien esta variante no ha sido descrita en ninguna de las bases de datos consultadas, la mayoría de las mutaciones en el gen *THRβ* que producen RHT se encuentran localizadas dentro de tres clústeres en el dominio de unión a la T3 (28–29). Estas áreas están enriquecidas con puntos calientes CpG (dinucleótido de citosina-guanina) en el extremo carboxi de *THRβ*, y las proteínas mutantes, por tanto, muestran una afinidad reducida por la T3 e incapacidad para disociarse de los correpresores o asociarse con los coactivadores en presencia de la hormona tiroidea, por lo tanto, el *THRβ* mutante mantiene la capacidad de unión al ADN y puede formar dímeros con TR (receptores tiroideos) o RXR (receptor retinoide X) normales, por lo que en los pacientes afectados, los TRE (elementos de respuesta de la hormona tiroidea) están ocupados por heterodímeros u homodímeros inactivos que contienen un *THRβ* mutante, incapaz de unirse a la T3 (30).

En este caso, la variante se encuentra dentro de la región del clúster 2 (exón 9), en la posición 349 y 350 del receptor, lo que motivó a realizar el análisis bioinformático de la proteína (variante p.Val349_Ser350insLeuVal), el cual confirmó que la variante es potencialmente patogénica.

Las pruebas genéticas del *THRβ* son fundamentales para confirmar el diagnóstico de RHT, debido a que se logran identificar mutaciones no reportadas previamente. Asimismo, el aporte

en su publicación da pie para la identificación de esta y que sirva, además, en otras personas que presenten la misma variante y puedan determinarla como patogénica.

En Brasil, se analizaron 30 sujetos con características clínicas y de laboratorio con RTH, en los cuales realizaron secuenciación del gen *THRβ* y a aquellos sin mutaciones, se investigó el gen de la albúmina (ALB), considerando como etiología hipertiroidismo disalbuminémico familiar (FDH), documentando en 17 pacientes mutaciones en el *THRβ*, donde 6 fueron clasificados como no TR-RTH, 4 tenían tirocitomas y finalmente 3 se diagnosticaron con una FDH (31). Se debe recordar que la discrepancia en las concentraciones de T3, T4 y TSH se observa con frecuencia en presencia de interferencia analítica, como fue mencionado previamente y en particular debido a la alteración de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas en el suero. La causa genética de discrepancia en el perfil tiroideo con mutación en *THRβ* se ha descrito en el 26% de los casos y la interferencia biológica debido a la variante de la proteína transportadora de hormona tiroidea en el 24% (32). Estos datos permiten resaltar que las pruebas moleculares genéticas son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial, brindando el correcto diagnóstico para planear el tratamiento. Asimismo, se ha incrementado el reporte de mutaciones *RTHβ* como causa de RTH, alteraciones que previamente no se conocían y que tienen un fenotipo clínico diferente (28, 33).

En Colombia se han caracterizado clínica y molecularmente dos familias, en las cuales se identificó una mutación sin sentido en el exón 8 del gen *THRβ*, con el consecuente cambio de una valina por leucina en el codón 264. En el caso del paciente en mención, fue una inserción de estos mismos aminoácidos en la proteína y otra mutación del exón 10, en la cual una citosina en el nucleótido 1609 llevó a un cambio en el marco de lectura y finalmente a un codón de parada en la posición 442 (11).

Hasta la fecha se han descrito un total de 172 variantes patogénicas de *THRβ*, que afectan la región codificante del gen, donde el 88% son de sentido erróneo, el 3% son sin sentido, el 6% son de cambio de marco de lectura y el 3%

son pequeñas deleciones/inserciones; donde los exones con el mayor número de variantes resultan ser 10 y 11 (30). Hay cuatro variantes que han sido clasificadas como benignas y 16 como variantes de significado incierto (VUS), cabe mencionar que la mala interpretación de estas últimas puede conducir a una inadecuada gestión del paciente, por lo tanto, es importante hacer esfuerzos en la clasificación de una VUS como una variante deletérea versus un polimorfismo benigno, esto puede demorar meses o años desde el momento de la identificación de la variante, de ahí la importancia de los análisis de predicción *in silico* de estas VUS (30).

La importancia de este caso se basa en el conocimiento a largo plazo de otros casos de RTH que estén en relación con la misma variante y así identificar diferencias clínicas fenotípicas.

Conclusión

La RTH es una entidad poco frecuente de causa genética, principalmente debido a mutaciones en *THRβ*, que requiere de una alta sospecha clínica basada en síntomas y con un perfil tiroideo sugestivo de secreción inapropiada de TSH. Para llegar a este diagnóstico, es importante inicialmente tener en cuenta factores que pueden influir en los resultados de las hormonas tiroideas que pueden explicar un perfil tiroideo no concordante, cabe mencionar que el diagnóstico diferencial principal es con tumores productores de TSH.

Con este caso se pudo demostrar la importancia de hacer énfasis en la evaluación genética y así mismo determinar la frecuencia de estas variantes, para implementar un tratamiento adecuado y la respectiva asesoría genética, además, se destaca la importancia de reportar esta nueva variante en Colombia y América Latina.

Contribución de los autores

Oriana Fiorella Arroyo Ripoll: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Jorge Eduardo Contreras Saldarriaga:

conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Carlos Esteban Builes Montaño: conceptualización, investigación, metodología, visualización, software, supervisión, visualización, revisión y edición.

Implicaciones éticas

Previo consentimiento informado del paciente, este reporte fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Pablo Tobón Uribe y fue considerado como un estudio de riesgo mínimo.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron ningún tipo de financiación para el desarrollo de este escrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Gutiérrez Restrepo J, Montoya escobar JF. Síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas: reporte de un caso. *Med Lab.* 2013;19:161-71.
- [2] Flórez Romero A, Hurtado Amézquita Y, León Muñoz L, Réverend Lizcano C. Resistencia a la hormona tiroidea: revisión de la literatura. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(1):e741. <https://doi.org/10.53853/encr.10.1.741>
- [3] Pappa T, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone beta: a focused review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:656551. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.656551>
- [4] Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ

refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967;27(2):279-94. <https://dx.doi.org/10.1210/jcem-27-2-279>

- [5] Olateju TO, Vanderpump MPJ. Thyroid hormone resistance. *Ann Clin Biochem.* 2006;43(Pt 6):431-40. <https://doi.org/10.1258/000456306778904678>
- [6] Kiess W, Werther G. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism. Hormone replacement strategies in paediatric and adolescent endocrine disorders. Preface. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 jun.;29(3):313-4. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.012>
- [7] Persani L, Campi I. Syndromes of resistance to thyroid hormone action. *Exp Suppl.* 2019;111:55-84. https://doi.org/10.1007/978-3-030-25905-1_5
- [8] Refetoff S, Bassett JHD, Beck-Peccoz P, Bernal J, Brent G, Chatterjee K, *et al.* Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):768-70. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3393>
- [9] Mooradian AD. Age-related resistance to thyroid hormone action. *Drugs Aging.* 2019 nov. 1;36(11):1007-14. <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00711-7>
- [10] Rivas AM, Lado-Abeal J. Thyroid hormone resistance and its management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016 dic. 11;29(2):209-11. <https://doi.org/10.1080/08998280.2016.11929421>
- [11] Durán P, Mejía L, Lozano MC, Salguero F, Laverde G, Lattig MC. Resistencia a la hormona tiroidea en dos familias colombianas: identificación y caracterización de mutaciones en el receptor beta de la hormona tiroidea. *Medicina.* 2013;35(1):7-16. <https://revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/view/45>
- [12] Censi S, Barollo S, Watutantrige-Fernando S, Manso J, Ferrara AM, Mian C. A novel




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

- thyroid hormone receptor beta mutation (G357R) in a family with resistance to thyroid hormone beta: extending the borders of the “hot” region in the *THRB* gene. *Thyroid*. 2019;29(3):449–51. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0201>
- [13] Valdes Socin H, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, *et al.* The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433–42. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
- [14] Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597–606. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
- [15] Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):673–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04023.x>
- [16] Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123–34. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.001>
- [17] Beck-Peccoz P, Giavoli C, Lania A. A 2019 update on TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(12):1401–6. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01066-x>
- [18] Tjörnstrand A, Nyström HF. Diagnosis of endocrine disease: diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R183–97. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1029>
- [19] Bourebaba N, Ngo TH, Śmieszek A, Bourebaba L, Marycz K. Sex hormone binding globulin as a potential drug candidate for liver-related metabolic disorders treatment. *Biomed Pharmacother*. 2022;153. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113261>
- [20] Ohba K. An update on the pathophysiology and diagnosis of inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126611>
- [21] Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev*. 1996;17(6):610–38. <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
- [22] Macchia E, Lombardi M, Raffaelli V, Piaggi P, Macchia L, Scattina I, *et al.* Clinical and genetic characteristics of a large monocentric series of patients affected by thyroid hormone (Th) resistance and suggestions for differential diagnosis in patients without mutation of Th receptor β . *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(6):921–8. <https://doi.org/10.1111/cen.12556>
- [23] Briet C, Suteau V, Illouz F, Rodien P. Thyrotropin-secreting tumor “TSH-PitNET”: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(4). <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.01.004>
- [24] Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, Zanardelli M, Fugazzola L, Verga U, *et al.* Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):176–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02192.x>
- [25] Sun H, Cao L, Zheng R, Xie S, Liu C. Update on resistance to thyroid hormone syndrome β . *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00929-x>
- [26] Singh, B.K., Yen, P.M. A clinician’s guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol* 3, 8 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
- [27] Santos Mata MA, Ariza Jimenez AB, Macias Lopez F, de la Camara Moraño C. Thyroid hormone resistance: multicentric case series study. *Horm Metab Res*. 2022;54(2):67–75. <https://doi.org/10.1055/a-1725-8533>

- [28] Moran C, Chatterjee K. Resistance to thyroid hormone due to defective thyroid receptor alpha. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):647–57. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.07.007>
- [29] Bernal J. [Thyroid hormone resistance syndromes]. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(4):185–96. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2011.02.001>
- [30] Concolino P, Costella A, Paragliola RM. Mutational landscape of resistance to thyroid hormone beta (RTH β). *Mol Diagn Ther.* 2019;23(3):353–68. <https://doi.org/10.1007/s40291-019-00399-w>
- [31] Ramos LS, Kizys MML, Kunii IS, Spinola-Castro AM, Nesi-França S, Guerra RA, *et al.* Assessing the clinical and molecular diagnosis of inherited forms of impaired sensitivity to thyroid hormone from a single tertiary center. *Endocrine.* 2018;62(3):628–38. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1673-6>
- [32] Dieu X, Sueur G, Moal V, Boux de Casson F, Bouzamondo N, Bouhours N, *et al.* Apparent resistance to thyroid hormones: from biological interference to genetics. *Ann Endocrinol (París).* 2019;80(5–6):280–5. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2019.06.005>
- [33] Tagami T. An overview of thyroid function tests in subjects with resistance to thyroid hormone and related disorders. *Endocr J.* 2021;68(5):509–17. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0059>

Caso clínico

Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario

Julián Barbosa Arana ¹, José Luis Torres-Grajales ²

¹Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

Cómo citar: Barbosa Arana J, Torres-Grajales JL. Hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria a la terapia con inhibidores de punto de control inmunitario: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e817. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.817>

Recibido: 27/Mayo/2023

Aceptado: 04/Noviembre/2023

Publicado: 16/Mayo/2023

Resumen

Introducción: los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son anticuerpos monoclonales con acción en contra de neoplasias sólidas y hematológicas (linfoma) de uso creciente, razón por la cual se han venido documentando diferentes efectos adversos, incluyendo la afectación del sistema endocrino. A continuación, se reporta el caso de un paciente tratado con anti-PD-1 que desarrolló una endocrinopatía.

Objetivo: presentar el caso de un paciente que presentó una endocrinopatía (hipofisitis) con compromiso adrenal secundario asociado al uso de IPCI, en una clínica de Medellín, Colombia.


Presentación del caso: paciente masculino de 75 años con antecedente de carcinoma escamocelular de pulmón mal diferenciado y sin invasión linfovascular, en tratamiento con nivolumab, que luego de seis meses de tratamiento consulta por dolor abdominal y múltiples episodios eméticos; al examen físico se encontraba hipotenso y se documentó una hiponatremia hipotónica con cortisol disminuido en dos muestras. Se solicitó un perfil hipofisiario que mostró una ACTH disminuida, prolactina y LH bajas con TSH y T4 libre normales, adicionalmente se realizó una resonancia de hipófisis que no mostró alteraciones estructurales, por lo que se concluyó que se trataba de una hipofisitis con insuficiencia adrenal secundaria.

Discusión y conclusión: la terapia con IPCI ofrece un gran avance en el tratamiento del cáncer y el incremento en su uso permite observar y describir sus efectos adversos, de manera que se puedan entender sus mecanismos y posibles factores de riesgo. Este es el primer caso reportado en el país de hipofisitis secundaria a anti-PD-1 sin combinación con anti-CTLA-4. Es importante tener en cuenta cuáles son los posibles efectos adversos que pueden presentar los pacientes en tratamiento con inmunoterapia y tener un alto índice de sospecha clínica para realizar las pruebas adecuadas para una identificación temprana.

Palabras clave: hipofisitis, inmunoterapia, adrenal, nivolumab, inhibidores de puntos de control inmunitario, efectos adversos endocrinos.

Destacados

- La hipofisitis por nivolumab es una entidad poco frecuente que tiene una presentación clínica inespecífica, por lo que se debe tener un alto índice de sospecha clínica y poner en contexto la duración con la terapia y el momento de inicio de los síntomas.
- Existen otros efectos adversos endocrinológicos asociados a la terapia con inhibidores de los puntos de control inmunitario, por lo que se recomienda realizar una medición basal de pruebas de función tiroidea, entre otras.
- Los efectos adversos endocrinológicos son potencialmente graves e incluso mortales, sin embargo, se debe realizar un reemplazo hormonal, pero no se recomienda la suspensión de la inmunoterapia.

 **Correspondencia:** Julián Barbosa Arana, carrera 20 # 2 sur - 185, Clínica El Rosario, sede Tesoro, El Poblado, Medellín, Colombia. Correo-e: jebarbosaa@gmail.com

Hypophysitis with adrenal insufficiency secondary to immune checkpoint inhibitors therapy

Abstract

Background: Checkpoint inhibitors are monoclonal antibodies with action against solid and hematologic neoplasia with increasing use, which is why there have been reports of adverse events including endocrine system compromise. We report the case of a patient treated with anti PD-1 who developed an endocrinopathy.

Purpose: To present the case of a patient with an endocrinopathy (hypophysitis) with secondary adrenal compromise associated with the use of checkpoint inhibitor therapy in a clinic in the city of Medellín, Colombia.

Case presentation: 75-year-old male patient with a history of poorly differentiated squamocellular carcinoma of the lung, without lymphovascular invasion, treated with nivolumab, who after 6 months of treatment seeks consultation due to abdominal pain and several emetic episodes. On physical examination, the patient was hypotensive, and hypotonic hyponatremia was documented with decreased morning and afternoon cortisol. A pituitary profile was requested, showing decreased ACTH, prolactin, and luteinizing hormone with a normal TSH. Additionally, a sella turcica MRI was performed without evidence of structural damage, which is why it was concluded to be hypophysitis with a secondary adrenal insufficiency.

Discussion and conclusion: Checkpoint inhibitor therapy offers a great advance in cancer treatment, and its increasing use allows us to watch and describe its adverse effects, making it possible to understand its mechanisms and possible risk factors. This is the first case of hypophysitis secondary to anti PD-1 alone without CTLA-4 reported in the country.

It is important to consider the possible adverse effects that patients undergoing immunotherapy treatment may experience, and to have a high index of clinical suspicion to perform appropriate tests for early identification.

Keywords: hypophysitis, immunotherapy, adrenal, nivolumab, immune checkpoint inhibitors, endocrine side effects.

Highlights

- Hypophysitis due to nivolumab is a rare entity, with a non-specific clinical presentation; a high index of clinical suspicion must be had and the duration of therapy and the time of onset of symptoms should be put into context.
- There are other endocrinological adverse effects associated with immune checkpoint inhibitors therapy, so it is recommended to perform a baseline measurement of thyroid function tests, among others.
- Endocrinological adverse effects are potentially serious and even fatal; however, hormone replacement should be performed but discontinuation of immunotherapy is not recommended.

Introducción

Los inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI) son anticuerpos monoclonales dirigidos al bloqueo de diferentes puntos en la regulación del sistema inmune, los cuales permiten que este pueda actuar en contra de neoplasias sólidas y hematológicas, además, estos actúan a través de dos vías: la del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y la del ligando 1 de muerte programada (PD-1 y PD-L1) (1). Gracias a su perfil favorable de toxicidad y a su actividad antitumoral, su uso se ha expandido, incluyéndose en el tratamiento de distintos tipos de cáncer como melanoma, cáncer de pulmón, gástrico y mama, entre otros.

Al tener esto en cuenta, se han documentado efectos adversos relacionados con su mecanismo

de acción, denominados eventos adversos asociados al sistema inmune (*irAEs*, según sus siglas en inglés) (2), que dada la ubicuidad de la regulación por el sistema inmune, se presenta una alteración en el balance este, resultando en la afectación de tejidos o sistemas que se encuentren sanos, como el hepático o el endocrino.

Aunque la mayoría de *irAEs* suelen ser leves, como los gastrointestinales (diarrea, colitis), algunos pueden amenazar la vida, como la insuficiencia suprarrenal o la hipofisitis (3); esta última condición suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con ipilimumab (vía de señalización de CTLA-4), que cuando se compara con aquellos que reciben anti-PD-1 o anti-PD-L1 (4-6). La toxicidad suele clasificarse de acuerdo con lo indicado

por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, donde se gradúa de 1 a 5 de acuerdo con su gravedad, siendo 1–2 una toxicidad leve y sin necesidad de hospitalización, 3–4 una toxicidad moderada a grave con requerimiento de manejo intrahospitalario y 5 la muerte del paciente (7).

A continuación se describe el caso de un paciente con diagnóstico de carcinoma escamocelular mal diferenciado de pulmón, en tratamiento con nivolumab, y quien consultó por dolor abdominal y vómito. Al paciente se le documentó una hipofisitis que se manifestó como una insuficiencia suprarrenal secundaria y como hipoprolactinemia.

Presentación del caso

Paciente masculino de 75 años con antecedente de carcinoma escamocelular de pulmón mal diferenciado, sin invasión linfovascular, a quien se le realizó lobectomía en el año 2018 y que tiene tratamiento con quimioterapia con posterior recidiva en el año 2021, por lo que requirió radiocirugía y posteriormente tratamiento con

nivolumab. De base, el paciente tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial y prediabetes, todas adecuadamente controladas.

Después de seis meses de tratamiento, el paciente consultó al servicio de urgencias por un cuadro clínico de un día de evolución consistente en dolor abdominal, múltiples episodios eméticos y malestar general.

Al ingreso, el paciente presentó una presión arterial sistólica limítrofe (105/88 mmHg), taquicardia (110 latidos por minuto) y signos de deshidratación; los exámenes mostraron una hiponatremia hipovolémica e hipoosmolar, además de hipoglucemia (tabla 1), con persistencia de varios episodios eméticos, a pesar del tratamiento adecuado, por lo que se consideró la posibilidad diagnóstica de una insuficiencia suprarrenal y, al segundo día de hospitalización, se realizaron las pruebas correspondientes. Previamente, el paciente tenía un cortisol basal normal que fue medido al comienzo del tratamiento con nivolumab y al interrogatorio negaba haber recibido dosis ambulatorias de esteroides.

Tabla 1. Resultados de laboratorio

Fecha	Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Día 1	Sodio	122 mEq/l	136–145 mEq/l
	Osmolalidad	253 mOsm/kg	275–295 mOsm/kg
Día 2	Sodio	113 mEq/l	136–145 mEq/l
	Glucosa	45 mg/dl	74–106 mg/dl
	Cortisol AM	0,32 mcg/dl	3,70–19,40 mcg/dl
	Cortisol PM	0,28 mcg/dl	3–16 mcg/dl
	TSH	2,35 mUI/l	0,3–7 mUI/l
	T4 libre (tiroxina)	1,16 ng/dl	0,90–2,30 ng/dl
Día 3	ACTH	< 5 pg/ml	5–46 pg/ml
	Testosterona total	235 ng/dl	347–1197 ng/dl
	IGF-I	186 ng/ml	35–216 ng/ml
	Prolactina	< 1,40 ng/ml	4,6–21,40 ng/dl
	LH	1,14 mUI/ml	1,70–8,60 mUI/ml

Nota: TSH: hormona estimulante de la tiroides; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; IGF-I: factor de crecimiento similar a la insulina 1; LH: hormona luteinizante.

Fuente: elaboración propia.

Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de hipófisis que solo identificó un quiste de la hendidura de Rathke, sin otras alteraciones ni aumento en el realce de la glándula (figura 1).

Estos hallazgos fueron sugestivos de hipofisitis con compromiso de los ejes corticotropo, lactotropo y gonadal, excluyendo el compromiso del eje tirotrópico y somatotropo.

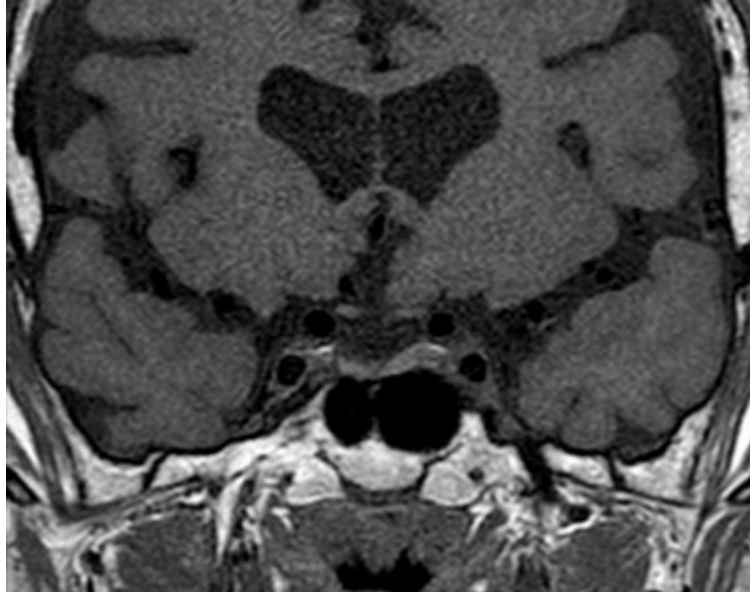


Figura 1. RMN de hipófisis contrastada, secuencia T1 que no mostró lesiones compresivas que explicaran las alteraciones hipofisarias

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento

Al paciente se le inició tratamiento con hidrocortisona debido a la intensidad de sus síntomas, con lo cual su sodio mejoró a niveles normales y no se volvieron a presentar episodios eméticos, ni dolor abdominal. Posteriormente, se hizo transición a prednisolona de 5 mg en la mañana, una vez al día, y fludrocortisona de 0,1 mg, una vez al día.

Seguimiento

Al momento de la redacción de este caso clínico, el paciente continúa en seguimiento por Endocrinología y Medicina Interna, con un adecuado control de electrolitos, un nivel bajo de prolactina (1,7 ng/ml) y no ha vuelto a tener síntomas relacionados con insuficiencia suprarrenal secundaria a hipofisitis; por su parte, Oncología suspendió el tratamiento con nivolumab luego de encontrar una respuesta oncológica

completa en una tomografía por emisión de positrones de control.

Discusión

La terapia con IPCI ofrece un gran avance dentro de las opciones de tratamiento para pacientes con cáncer y su uso crece cada día más. Es por esto que ha crecido en la literatura la descripción de efectos adversos asociados al sistema inmune (*irAE*), al tener en cuenta que estos medicamentos favorecen una activación de la respuesta inmunitaria contra el cáncer (7), afectando así tejido sano por homología de receptores. Los *irAE* endocrinológicos ocurren con menor frecuencia y cuando se presentan suelen asociarse más a los medicamentos que actúan sobre el receptor CTLA-4 que sobre los receptores PD-1/PD-L1 (8); se cree que esto ocurre dado que la modulación a través del

receptor CTLA-4 sucede en etapas más tempranas de la respuesta inmune a través de las células T de memoria, mientras que la vía PD-1/PD-L1 limita la actividad de las células T, una vez que ya se ha instaurado una respuesta inflamatoria (9). Estos hallazgos sugieren que existe una mayor expresión de receptores CTLA-4 en el tejido hipofisiario, lo cual aumenta la susceptibilidad a presentar daño luego de la administración de estos medicamentos (6). Hasta la fecha, los reportes en la literatura muestran una incidencia entre el 11% y el 17,2% de los pacientes que reciben anti-CTLA-4 (ipilimumab) (4, 10).

Por otro lado, la hipofisitis asociada a anti-PD-1/PD-L1 es incluso aún más rara, ocurriendo en < 1% de los pacientes que reciben esta terapia, de acuerdo con lo reportado en los estudios de seguridad en pacientes con cáncer avanzado (11), siendo más frecuentes las alteraciones tiroideas, bien sea hipo o hipertiroidismo (12). En una cohorte de pacientes con hipofisitis, se compararon los casos presentados luego de la terapia con anti-PD-1 (nivolumab/pembrolizumab), versus aquellos que la presentaron luego de la terapia con ipilimumab, encontrando que es un evento raro en el primer grupo de pacientes (0,5%), mientras que en el segundo grupo fue un evento más frecuente (13,6%) (4).

Además, los casos de hipofisitis en el grupo de pacientes con ipilimumab se presentaron más tempranamente durante el tratamiento, con una mediana de 9,3 semanas comparado con 25,8 semanas en el grupo de nivolumab/ipilimumab (4).

También se ha descrito una menor frecuencia de irAE en hombres al compararse con mujeres, esto se debe a que estas suelen tener respuestas inmunes más fuertes y sostenidas; sin embargo, se ha encontrado que los casos de hipofisitis se presentan con mayor frecuencia en hombres, aunque sin ser significativo (10, 13).

La presentación clínica depende usualmente del eje hormonal comprometido y suele ser inespecífica, comúnmente la fatiga o la cefalea predominan, pero en general los síntomas son diversos e incluyen náuseas, amenorrea o disfunción sexual (13). Asimismo, la cefalea suele presentarse con mayor frecuencia en pacientes con terapia combinada PD-L1 y CTLA-4 (46,8%),

siendo rara en pacientes con monoterapia (13). También son raros los casos en los que se presentan alteraciones visuales o diabetes insípida (14), por lo que cuando se presentan, sugieren un efecto compresivo de masa y debería estudiarse la posible presencia de metástasis (15).

La RMN de hipófisis simple o contrastada puede en ocasiones mostrar un aumento del tamaño de la hipófisis con un realce heterogéneo, sin embargo, esto suele ser un hallazgo temprano, por lo que es posible tener una imagen normal, sin que esto excluya el diagnóstico de hipofisitis (16).

Cuando existe la sospecha clínica, deben evaluarse todos los ejes hipofisiarios. En caso de que se documente una alteración bioquímica o se sospeche un efecto de masa, debería realizarse una resonancia simple y contrastada de hipófisis (15).

Inicialmente en los primeros reportes de casos de hipofisitis se suspendió el tratamiento con IPCI, sin embargo, esto no se ha traducido en mejores desenlaces para los pacientes, por lo que el tratamiento se enfoca en la reposición del déficit hormonal que se presente, pero hasta el momento no hay un consenso claro (17). Un punto importante que se debe definir dentro del tratamiento es el uso de esteroides, estos (dentro de sus propiedades en el sistema endocrino) tienen un efecto inmunomodulador (dosis altas) y un efecto de reposición de cortisol (dosis bajas). En un estudio observacional de pacientes con melanoma e hipofisitis inducida por ipilimumab, tratados con dosis altas de glucocorticoides, no se documentaron mejores desenlaces o disminución de la mortalidad que cuando se comparó con dosis bajas (reposición) (18), por lo que las recomendaciones se basan únicamente en reemplazar los déficits hormonales, siempre que no haya una contraindicación para ello (12).

La dosis de reemplazo hormonal con corticoides suele ser entre 15 y 20 mg de hidrocortisona al día o una dosis equivalente, y en aquellos que presenten una crisis adrenal, hiponatremia o hipoglucemia refractarias, se debe dar una dosis de estrés inicial, decreciente en días posteriores en función de la evolución. Se les debe educar a los pacientes sobre las dosis de estrés que requieren en días de enfermedad, así como

informar al momento de consultar a un servicio de urgencias en situaciones agudas (19).

El déficit hormonal cuando se afecta el eje corticotropo suele ser crónico en la mayoría de los casos (bajo reporte de casos con recuperación), mientras que la afectación del eje tirotrópico puede ser transitoria, por lo que es necesario continuar un monitoreo de TSH y T4 libre para evaluar la recuperación de este (19).

Según la gravedad del impacto de la hipofisitis y sus posibles secuelas, es importante tener una

alta sospecha clínica para la identificación de tales eventos adversos. En algunos trabajos recientes se recomienda hacer pruebas de cribado en todos los pacientes en quienes se planea iniciar terapia con IPCI y se debe continuar con un monitoreo de estos, durante y después de la terapia (figura 2) (14); sin embargo, esto es solo una sugerencia de algunos autores y aún no hay unanimidad respecto a una recomendación concreta, por lo que debe primar el juicio clínico.

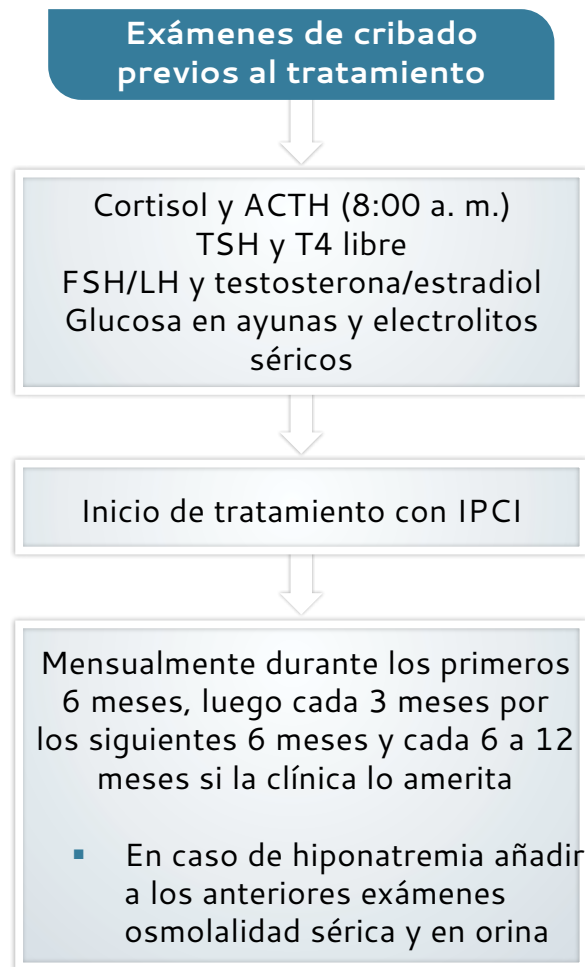


Figura 2. Exámenes de cribado bioquímico que se sugieren realizar antes de la inmunoterapia, durante el tratamiento y de acuerdo con la evolución clínica

Nota: ACTH: hormona adrenocorticotrópica; TSH: hormona estimulante de la tiroides; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; IPCI: inhibidores de puntos de control inmunitario.

Fuente: elaboración propia con base en (14, 15).

Conclusiones

El caso que se reportó es un ejemplo de un evento muy raro de hipofisitis inducida por nivolumab, el cual se manifestó como una insuficiencia suprarrenal secundaria con compromiso adicional del eje lactotropeo en un paciente, durante su tratamiento con inmunoterapia. Al realizar una búsqueda en la literatura se encontró que este es el primer caso descrito de hipofisitis inducida por nivolumab en el país y el segundo en el hemisferio occidental (3), previamente se había descrito otro caso de hipofisitis por anti-PD-1 en la literatura local (20), pero por pembrolizumab, con características clínicas similares al aquí reportado. El caso que se presentó es consistente entonces con la descripción de otros casos de hipofisitis que se manifiestan antes de 30 semanas en pacientes tratados con anti-PD-1/PD-L1 y que suelen darse más en hombres, contrario a la hipofisitis autoinmune que suele ser más frecuente en mujeres (21).

Es importante continuar contribuyendo con la descripción de estos casos en la literatura, para sensibilizar a todos los que brindan atención a pacientes que reciben inmunoterapia, incluso en pacientes que reciben medicamentos que, como en este caso, tienen una menor cantidad de reportes en la literatura.

Contribución de los autores

Julián Barbosa-Arana: conceptualización, investigación, metodología, análisis formal y escritura del borrador original; José Luis Torres-Grajales: supervisión, conceptualización, investigación, metodología, análisis formal y escritura del borrador original.

Implicaciones éticas

De acuerdo con el artículo 11 de la Resolución 008430 de octubre de 1993, el presente reporte de caso cumple con el inciso A, al ser una investigación sin riesgo.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no hubo ninguna fuente de financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en este caso clínico.

Referencias

- [1] Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(4):254-67. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00600-w>
- [2] Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, *et al.* Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management, and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(9):563-80. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0218-0>
- [3] Chang J, Tran J, Kamel D, Basu A. Nivolumab-induced hypophysitis leading to hypopituitarism and secondary empty sella syndrome in a patient with non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):e228135. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228135>
- [4] Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, *et al.* Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019 sept. 1;181(3):211-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0238>
- [5] Prete A, Salvatori R. Hypophysitis [Internet]. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al.*, editores. *Endotext.* South Dartmouth, Massachusetts: MDTText.com,






- Inc.; 2021 [citado: 2023 abr. 17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519842/>
- [6] García-Ramos A, Saldarriaga-Betancur S, González-Arango J, Estupiñán V, Monsalve C, Aguilar-Londoño C, *et al.* Hipofisitis y adrenalitis asociada al uso de inhibidores del punto de control inmunitario. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2022;9(3):e744. <https://doi.org/10.53853/encr.9.3.744>
- [7] U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Estados Unidos: National Cancer Institute; 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- [8] Lu J, Li L, Lan Y, Liang Y, Meng H. Immune checkpoint inhibitor-associated pituitary-adrenal dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2019;8(18):7503-15. <https://doi.org/10.1002/cam4.2661>
- [9] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol.* 2012 abr. 1;24(2):207-12. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
- [10] Zhai Y, Ye X, Hu F, Xu J, Guo X, Zhuang Y, *et al.* Endocrine toxicity of immune checkpoint inhibitors: a real-world study leveraging US Food and Drug Administration adverse events reporting system. *J Immunother Cancer.* 2019 nov. 6;7(1):286. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0754-2>
- [11] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 jun. 28;366(26):2455-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200694>
- [12] Mortensen MJ, Oatman O, Azadi A, Fonkem E, Yuen KC. An update on immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. *US Endocrinol.* 2020;16(2):117-24. <https://doi.org/10.17925/USE.2020.16.2.117>
- [13] Fernandes S, Varlamov EV, McCartney S, Flaseriu M. A novel etiology of hypophysitis: immune checkpoint inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 sept. 1;49(3):387-99. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.002>
- [14] Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Flaseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary.* 2010 mzo. 1;13(1):29-38. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0193-z>
- [15] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine toxicity of cancer immunotherapy targeting immune checkpoints. *Endocr Rev.* 2019 febr. 1;40(1):17-65. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00006>
- [16] Min L, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Ott PA, Luke JJ, Donahue H, *et al.* Systemic high-dose corticosteroid treatment does not improve the outcome of ipilimumab-related hypophysitis: a retrospective cohort study. *Clin Cancer Res.* 2015 febr. 16;21(4):749-55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2353>
- [17] Guaraldi F, Giordano R, Grottoli S, Ghizzoni L, Arvat E, Ghigo E. Pituitary autoimmunity. En: Savino W, Guaraldi F, editores. *Endocrine Immunology.* Karger; 2017. p. 48-68. <https://karger.com/books/book/113/chapter/5054982/Pituitary-Autoimmunity>
- [18] Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, *et al.* High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer.* 2018;124(18):3706-14. <https://doi.org/10.1002/cncr.31629>
- [19] Flaseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, *et al.* Hormonal replacement in hypopituitarism in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2016 nov. 1;101(11):3888–921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
20. Rojas Melo LJ, Ojeda Rodríguez KH, Kerguelen Villadiego AL, Parra Prieto DA. Hipofisitis e insuficiencia suprarrenal secundaria asociada a pembrolizumab. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2021;8(4):e726. <https://doi.org/10.53853/encr.8.4.726>
21. Prudêncio Jacques J, Pinto Valadares L, Castelo Moura A, Fernandes Oliveira MR, Naves LA. Frequency and clinical characteristics of hypophysitis and hypopituitarism in patients undergoing immunotherapy – A systematic review. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1091185. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1091185>

Página del residente

Caso clínico

Parálisis periódica hipocalémica como debut de enfermedad de Graves: caso clínico

Andrea Holguín-Cardona¹  , Edgar Alfonso Peñaranda-Parada¹ ,
Daniel Ricardo Santiago-Ausecha¹ , Jhon Sánchez-Mejía¹ 

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Holguín-Cardona A, Peñaranda-Parada EA, Santiago-Ausecha DR, Sánchez-Mejía J. Parálisis periódica hipocalémica como debut de enfermedad de Graves: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e864. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.864>

Recibido: 18/Diciembre/2023

Aceptado: 14/Junio/2024

Publicado: 28/Junio/2024

Resumen

Introducción: la enfermedad de Graves puede asociarse a parálisis periódica hipocalémica (PPHC). Dadas las interesantes particularidades de esta asociación para la práctica y el aprendizaje médico, se decide compartir el presente caso.

Objetivo: reportar los hallazgos clínicos y de laboratorios de un paciente que consulta por debilidad generalizada, secundaria a una PPHC como debut de enfermedad de Graves, sin otras manifestaciones de tirotoxicosis.

Presentación del caso: paciente masculino de 44 años que asiste por urgencias por cuadriparesia flácida, quien previamente se automedicó con dexametasona por lumbalgia. Se evidenció potasio sérico de 1,9 mmol/l, TSH < 0,005 μ UI/ml, antiTRAb positivos y bocio difuso hipercaptante, por lo que se diagnosticó con PPHC secundaria a enfermedad de Graves. El paciente presentó mejoría con la reposición hidroelectrolítica y el uso de betabloqueadores y anti-tiroideos.


Discusión: el hipertiroidismo se asocia con múltiples manifestaciones sistémicas como la PPHC, la cual, a pesar de ser un hallazgo infrecuente en la enfermedad de Graves, fue la única manifestación clínica del paciente. Es poco frecuente que pacientes con PPHC debuten con parálisis y sin signos de hipertiroidismo, dado que el mecanismo exacto de la PPHC en tirotoxicosis aún no es claro. En este caso, surge la hipótesis que la automedicación del esteroide pudo haber empeorado la hipocalemia.

Conclusión: la PPHC, aunque infrecuente, es una causa de debilidad generalizada, donde un alto índice de sospecha clínica será clave para la solicitud oportuna de electrolitos, junto con la búsqueda sistemática de enfermedades que se asocian a hipocalemia y debilidad, como la enfermedad de Graves.

Palabras clave: hipocalemia, parálisis periódica, tirotoxicosis, hipertiroidismo, enfermedad de graves, anti-tiroideos, aprendizaje.

Destacados

- La parálisis periódica hipocalémica, aunque infrecuente, es una causa que debe estudiarse en el paciente que acude a urgencias por debilidad generalizada.
- En un paciente con hipocalemia de causa no clara, debe buscarse hipertiroidismo y enfermedad de Graves en el diagnóstico diferencial.
- La reposición hidroelectrolítica oportuna junto con el tratamiento anti-tiroideo, previenen las complicaciones de la parálisis periódica hipocalémica asociada a la enfermedad de Graves.

 **Correspondencia:** Andrea Holguín Cardona, avenida carrera 30 #45-03, bloque 471, quinto piso, oficina de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: anholguinc@unal.edu.co

Periodic hypokalemic paralysis as a debut of Graves' disease: Case report

Abstract

Introduction: Graves' disease is associated with Periodic Hypokalemic Paralysis (PPHC). Given the interesting particularities of this association in medical practice and learning, we have shared the present case.

Purpose: To report the clinical and laboratory findings of a patient who presented with generalized weakness secondary to PPHC as the debut of Graves' disease, without other manifestations of thyrotoxicosis.

Case presentation: A 44-year-old male patient consulted the emergency department for flaccid quadriparesis, previously self-medicated with dexamethasone for lower back pain. Serum potassium of 1.9 mmol/L, TSH level < 0.005 μ UI/mL, positive antiTRAb, and diffuse hypercapillary goiter. PPHC secondary to Graves' disease was diagnosed. The patient improved with hydroelectrolyte replacement and use of Beta blockers and antithyroid drugs.

Discussion: Hyperthyroidism is associated with multiple systemic manifestations, such as PPHC, which, despite being an infrequent finding in Graves' disease, was the only clinical manifestation in the patient. Patients with PPHC rarely present with paralysis and no signs of hyperthyroidism. However, the exact mechanism of action of PPHC in thyrotoxicosis remains unclear. In this case, it is hypothesized that self-medication with steroids may have worsened the hypokalemia.

Conclusion: Although infrequent, PPHC causes generalized weakness. A high index of clinical suspicion is key to the timely ordering of electrolytes, along with the systematic search for diseases that are associated with hypokalemia and weakness, such as Graves' disease.

Keywords: Hypokalemia, Periodic Paralysis, Thyrotoxicosis, Hyperthyroidism, Graves' disease, Antithyroidism, Learning.

Highlights

- Periodic hypokalemic paralysis, though rare, is a cause that should be considered in the patient presenting to the emergency department with generalized weakness.
- In a patient with unexplained hypokalemia, hyperthyroidism and Graves' disease should be included in the differential diagnosis.
- Timely hydration and electrolyte repletion, in combination with anti-thyroid treatment, can prevent the complications of periodic hypokalemic paralysis associated with Graves' disease.

Introducción

A diferencia de otras enfermedades tiroideas, la parálisis periódica hipocalémica (PPHC) es más común en hombres que en mujeres y también ha sido reportada con mayor prevalencia en la población asiática (1). Por otra parte, la causa más común de hipertiroidismo es la enfermedad de Graves, la cual es también la etiología más común de la PPHC (2).

El principal punto de interés y análisis médico de este caso clínico es que el paciente no cursó con la clínica habitual de hipertiroidismo, sino que debutó con las manifestaciones musculoesqueléticas propias de la hipocalémia. Lo anterior constituyó un reto diagnóstico y de razonamiento clínico, como elementos fundamentales para definir el tratamiento oportuno y evitar complicaciones

mortales como las arritmias (3). Por lo tanto, la identificación (tanto de la hipocalémia como sus desencadenantes específicos) es de profunda importancia clínica en el paciente que consulta a los servicios hospitalarios.

Se han propuesto varios mecanismos para entender la fisiopatología que subyace a la PPHC, los cuales están ilustrados en la figura 1 y que son resumidos a continuación:

- Hipersensibilidad tisular a la estimulación beta-adrenérgica que actúa de forma sinérgica con la hormona tiroidea, para aumentar la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa sobre la membrana musculoesquelética. Lo anterior aumenta el ingreso de potasio a la célula (4), a su vez, este mecanismo puede exacerbarse por la acción de hormonas como la

adrenalina y la insulina, lo que se ha descrito tras la ingesta de comidas ricas en carbohidratos (5).

- Mutaciones en el gen KCNJ18 que codifica el canal Kir2.6, el cual es el encargado de transportar potasio hacia el espacio intracelular en la fibra musculoesquelética (1, 6) y cuya transcripción está regulada por la hormona tiroidea (7).
- Se ha sugerido también algún rol de la testosterona en la PPHC, dada su

mayor frecuencia en hombres y que se ha demostrado en modelos animales que esta hormona aumenta la actividad de la bomba sodio-potasio ATPasa (8-9).

- Por otra parte, se han descrito aproximadamente 10 reportes de casos en la literatura con PPHC tirotóxica, desencadenados por la administración de corticoides (10); en el momento se desconoce el mecanismo exacto de su fisiopatología.

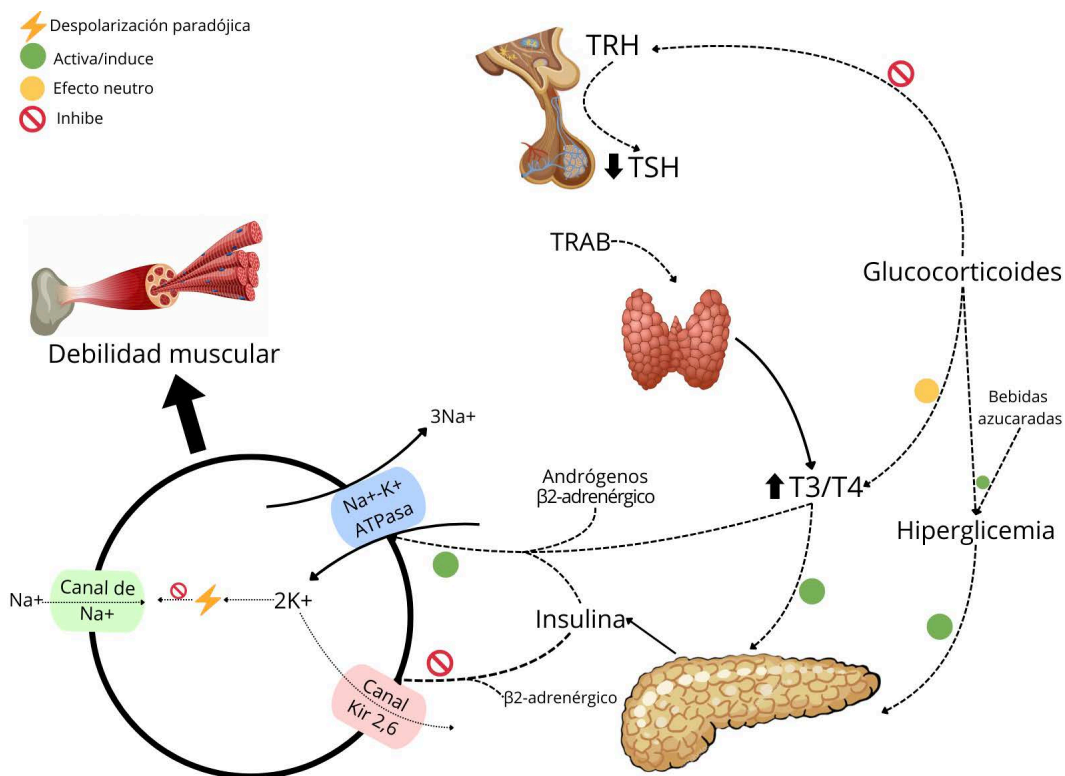


Figura 1. Fisiopatología de la parálisis tirotóxica hipocalémica

Nota: TRAB: anticuerpos contra el receptor de TSH, TRH: hormona liberadora de tirotropina, TSH: hormona estimulante de tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Dadas todas las particularidades de interés clínico, fisiopatológico y terapéutico, se comparte el caso con la comunidad académica, seguros del aprendizaje de la PPHC como manifestación inicial de la enfermedad de Graves.

Presentación del caso

En el mes de julio del año 2023, ingresa al servicio de urgencias del Hospital de Kennedy, Subred Sur Occidente E. S. E. en la ciudad de

Bogotá, Colombia, un paciente masculino de 44 años, sin antecedentes patológicos personales ni familiares (incluyendo enfermedades tiroideas conocidas), por un cuadro clínico de diez días de evolución, consistente en parestesias y dolor muscular generalizados. Tres horas previas a la consulta, presentó pérdida súbita de la fuerza en las cuatro extremidades y que no estuvo relacionada con traumatismos, sin alteración del nivel de consciencia, sin pérdida del control de esfínteres, picos febriles, vómito, diarrea, ni otros síntomas asociados. El paciente había consultado previamente a una farmacia por dolor lumbar, donde le administraron por vía intramuscular 75 mg de diclofenaco y 8 mg de dexametasona en dosis única, además refería que en el último mes había consumido diariamente bebidas con alto contenido de azúcar.

Al examen físico de ingreso, se encontró lo siguiente: pulso de 78 latidos por minuto, temperatura de 36,6 °C, presión arterial de 120/88 mmHg, saturación de oxígeno al 92% al aire ambiente; mucosas anictéricas, extremidades eutróficas sin edemas, pulsos periféricos presentes y simétricos; fuerza con flexión cervical 3/5, extensión cervical 5/5, miembro superior derecho 2/5 para la abducción del hombro, 3/5 para la flexión y extensión de codo, 3/5 para movimientos de muñeca y prensión de dedos; miembro superior izquierdo 2/5 generalizado; miembro inferior derecho flexión de cadera 2/5, extensión y flexión de rodilla 2/5, planti y dorsiflexión 3/5; miembro inferior izquierdo: flexión de cadera 2/5, extensión y flexión de rodilla 4/5, plantiflexión 4/5, dorsiflexión 3/5; tono y trefismo conservados. RMT: ++/++++ generalizados, respuesta plantar flexora bilateral; sensibilidad superficial profunda y cortical sin alteraciones.

Se solicitaron exámenes paraclínicos, tanto iniciales como de seguimiento, cuyos resultados se observan en la tabla 1. Se complementaron estudios con proteína C reactiva de alta precisión: 0,420 mg/dl (rango normal: 0,000–0,500 mg/dl); cloro en suero 105,6 mmol/l, calcio en suero 8,94 mg/dl, glicemia 100 mg/dl, albúmina 3,41 g/dl, creatinfosfoquinasa 136 U/l.

Además, en la tomografía de cráneo simple con adecuada diferenciación cortico-subcortical no se

evidencian hemorragias, el sistema ventricular y las cisternas de la base son permeables y la línea media es central.

Dada la hipocalemia, se ordenó electrocardiograma de superficie con presencia de taquicardia sinusal y presencia de ondas U, además de gases arteriales (altura de Bogotá 2600 m s. n. m.) con pH de 7,44, PaCO₂ de 30 mmHg, PaO₂ de 65 mmHg, HCO₃ de 19,9 y lactato de 1,8 mmol/l, sin alteraciones de la oxigenación ni la perfusión.

Debido a que el paciente persistía con incapacidad para movilizar extremidades y se evidenciaban extrasístoles en el visoscopio, se decidió trasladarlo a sala de reanimación, donde se implantó un acceso venoso central y se inició reposición de potasio a 8 mEq/h y sulfato de magnesio a 2 g intravenosos cada 12 horas, con posterior recuperación de la fuerza a 4+/5 de forma generalizada y desaparición de onda U en electrocardiograma, además del reporte del control de potasio en 4,89 mmol/l, por lo que se indicó traslado a sala de observación con reposición basal de potasio de forma endovenosa.

Ante la falta de evidencia clínica de pérdidas intestinales, cutáneas y urinarias, y el no consumo de medicamentos diuréticos que explicaran la hipocalemia grave, se consideraron patologías endocrinológicas como el hipertiroidismo, por lo que se solicitó función tiroidea con reporte de TSH menor a 0,005 µUI/ml (valor normal 0,27–4,20 µUI/ml) y T4L de 5,14 ng/dl (valor normal 0,92–1,68 ng/dl). Dado lo anterior, se consideró PPHC y se inició manejo con metimazol de 10 mg vía oral cada 24 horas, con relación a miopatía tirotóxica aguda.

Para complementar el estudio del hipertiroidismo se solicitó ecografía de tiroides, la cual reportó glándula tiroides heterogénea aumentada de tamaño de predominio derecho, sin presencias de masas o nódulos, y gammagrafía de tiroides con índice de atrapamiento de 26 (valor normal: 2,5–4,5) con bocio difuso hipercaptante (figura 2). Adicionalmente, se solicitaron anticuerpos antitiroideos: antiTPO > 1000 U (Pos > 100 U), TRAb de 7,3 UI/l (Pos > 2 UI/l) y AntiTg de 23 U/ml (Pos > 100 U/ml), por lo que se concluyó que el paciente cursaba con enfermedad de Graves. La evolución clínica fue satisfactoria

con el tratamiento antitiroideo y, finalmente, se dio egreso al doceavo día de hospitalización con metimazol de 15 mg vía oral cada 24 horas,

propranolol de 40 mg vía oral cada 12 horas y seguimiento ambulatorio por las especialidades de Medicina Interna y Endocrinología.



Figura 2. Gammagrafía de tiroides del paciente, vista anterior: bocio difuso hipercaptante
Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Resultado de los estudios de laboratorio realizados

Laboratorios de ingreso		Laboratorios durante el seguimiento	
Leucocitos (células/ul)	2200	Leucocitos	4480
Neutrófilos (células/ul)	1580	Neutrófilos	2320
Linfocitos (células/ul)	620	Linfocitos	1320
Hemoglobina (g/dl)	15,7	Hemoglobina	14,2
Plaquetas (células/ul)	262.000	Plaquetas	138.000
Creatinina (mg/dl)	0,8	Cortisol am (5,27-22,45)	18,8 ug/dl
BUN (mg/dl)	15,1	Anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (0-100 unidades)	> 1000 unidades

Sodio (mmol/l)	139	Anticuerpos antitiroglobulina (< 100 UI/ml)	23 UI/ml
Potasio (mmol/l)	1,99	Anticuerpos antirreceptores de TSH (< 1,8 IU/l)	7,3 IU/l
TSH (uUI/ml)	< 0,0005	TSH (uUI/ml)	0,005
T4L (ng/dl)	5,14	T4L (ng/dl)	4,29

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Característicamente, el estado clínico de hipertiroidismo se asocia con múltiples manifestaciones sistémicas: cardiovasculares, gastrointestinales, hematológicas, neuropsiquiátricas, en piel y anexos, metabólicas y musculoesqueléticas (11-12). Entre estas últimas destacamos la PPHC, lo cual es un hallazgo infrecuente en el hipertiroidismo y la tirotoxicosis, siendo aún menos usual en la población latina, sin embargo, fue la única manifestación clínica en el paciente.

En lo reportado en la literatura es infrecuente que los pacientes con PPHC debuten solo con la parálisis y sin manifestaciones de hipertiroidismo. En un reporte de 19 pacientes, todos de ellos hombres y de procedencia asiática, 12 (63%) habían presentado al menos alguna manifestación clínica asociada a tirotoxicosis en los días previos a la consulta, entre ellas: pérdida de peso, palpitaciones, intolerancia al calor, entre otros; mientras que la hipocalemia estaba presente en el 100% de los casos, donde el 80% de ellos cursaron también con hipomagnesemia (13). De los casos reportados en Colombia hasta el momento (ocho en total), el 89% de ellos cursaron con clínica de hipertiroidismo previo a los síntomas de debilidad muscular (14-21).

El mecanismo exacto de la PPHC en hipertiroidismo aún no es claro, se ha propuesto que es secundario a un desplazamiento intracelular del potasio, por aumento de la actividad de la

enzima Na⁺/K⁺ ATPasa en el músculo esquelético, a partir de la estimulación directa por hormonas tiroideas, catecolaminas, insulina y andrógenos. Además, se describen en la literatura, reportes de PPHC asociado a tirotoxicosis e inducido por esteroides, pero aun así, sería un desencadenante infrecuente (10, 22-23).

En el actual caso, puede surgir la hipótesis de forma retrospectiva, que la automedicación del corticoide en el paciente días previos a la consulta podría haber perpetuado o empeorado la hipocalemia, aunque el mecanismo exacto no está claro, se han postulado varias hipótesis: pérdidas renales, hiperinsulinemia con aumento en la actividad de la bomba sodio/potasio ATPasa e ingreso de potasio al interior celular, aumento en la expresión de receptores beta-2 en la membrana celular, lo cual, sumado al estado hiperadrenérgico, aumenta aún más la actividad de dicho transportador (bomba sodio/potasio ATPasa), así como la regulación positiva en la transcripción génica de la bomba sodio/potasio ATPasa que es mediada por los corticoides. Cabe anotar que el grado de hipocalemia puede variar según el corticoide usado (según su potencia mineralocorticoide) y según la susceptibilidad genética del paciente (10, 24-25); al tiempo que enmascararía los síntomas de hipertiroidismo al generar una reducción rápida y significativa de los valores de TSH sérica y la liberación de yodo tiroideo (24).

Es de resaltar que el alto consumo de bebidas azucaradas del paciente en el último mes, pudo contribuir como un elemento desencadenante de la crisis de PPHC, al aumentar el ingreso de potasio a la célula por acción de la insulina (20).

Ya se ha descrito que la parálisis tirotóxica hipocalémica tiene una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, con una relación 20:1, en parte por la influencia activadora de la testosterona sobre la bomba sodio/potasio ATPasa, pero también se ha descrito una retroalimentación negativa de los estrógenos sobre dicha enzima (14).

Finalmente, entre las causas de hipertiroidismo, la más común es la enfermedad de Graves (26), la cual se caracteriza por síntomas de tirotoxicosis en presencia de anticuerpos contra el receptor de tirotropina (TRAb), los cuales ejercen una función estimulante sobre la glándula, aumentando así la producción hormonal y el tamaño de la glándula (27). Llamativamente, en este paciente, no solo los TRAb fueron positivos, sino también los anticuerpos antiTPO, lo cual, según lo descrito en la literatura, podría asociarse con el desarrollo de tiroiditis autoinmune crónica (enfermedad de Hashimoto) y que podría eventualmente alternar con periodos de hiper e hipofuncionamiento glandular (28-30).

El tratamiento de la parálisis tirotóxica hipocalémica consiste en reposición parenteral de potasio de forma prudente en cantidad y velocidad de infusión, dado que puede ser más un problema de redistribución a nivel intracelular que un déficit real (21), y hasta un 60% de los pacientes pueden presentar hiperkalemia de rebote, algunos de ellos con arritmias posinfusión (23, 31).

Dado que estos pacientes también se encuentran en un estado hiperadrenérgico, pueden usarse betabloqueadores, los cuales disminuyen la incidencia de hipercalemia de rebote. Igualmente, deben limitarse los desencadenantes como el consumo copioso de carbohidratos y controlar la causa del estado hipertiroideo (24).

Conclusión

Dado que la PPHC no es una causa común de consulta al hospital, el médico debe contemplar esta posibilidad como parte del diagnóstico diferencial en el enfoque clínico del paciente que acude por debilidad generalizada. Asimismo, mediante un alto índice de sospecha, se deben solicitar electrolitos completos en ese escenario clínico para ampliar la cobertura diagnóstica. Adicionalmente y como rutina, en el paciente con PPHC se deben solicitar pruebas de función tiroidea, porque como lo demuestra este reporte de caso y la revisión de la literatura, en ocasiones la PPHC constituye el debut clínico del hipertiroidismo y la enfermedad de Graves, especialmente en aquellos pacientes con hipocalemia de etiología no clara. La reposición hidroelectrolítica y el tratamiento antitiroideo deben ser prescritos de forma inmediata ante las manifestaciones de debilidad e hipocalemia, por el alto riesgo de arritmias y morbimortalidad que conllevan.

Contribución de los autores

Andrea Holguín-Cardona: conceptualización, análisis formal, investigación, validación, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Edgar Alfonso Peñaranda-Parada: conceptualización, metodología, supervisión, validación, escritura (revisión y edición); Daniel Ricardo Santiago-Ausecha: conceptualización, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Jhon Sánchez Mejía: conceptualización, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no contaron con financiación para la escritura y publicación de este caso.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en el desarrollo y publicación de este caso.

Implicaciones éticas

Se tiene el consentimiento informado del paciente para el uso de la información expuesta en el presente caso para fines científicos, académicos y profesionales. Adicionalmente, los autores no declaran ninguna implicación ética en el desarrollo y publicación de este caso.

Referencias

- [1] Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(6):985–8. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012010046>
- [2] Chaudhry MA, Wayangankar S. Thyrotoxic periodic paralysis: a concise review of the literature. *Curr Rheumatol Rev.* 2016 oct. 20;12(3):190–4. <https://doi.org/10.2174/1573397112666160404124822>
- [3] KungAW. Clinicalreview:thyrotoxicperiodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2006;91(7):2490–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0356>
- [4] Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. In vivo and in vitro sodium pump activity in subjects with thyrotoxic periodic paralysis. *BMJ.* 1991 nov. 2;303(6810):1096–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6810.1096>
- [5] Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swaminathan R. Hyperinsulinaemia and Na + , K + -ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. *Clin Endocrinol.* 1994 ag.;41(2):213–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02532.x>
- [6] Schalin-Jäntti C, Laine T, Valli-Jaakola K, Lönnqvist T, Kontula K, Välimäki MJ. Manifestation, management and molecular analysis of candidate genes in two rare cases of thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Horm Res.* 2005;63(3):139–44. <https://doi.org/10.1159/000084689>
- [7] Ryan DP, Dias da Silva MR, Soong TW, Fontaine B, Donaldson MR, Kung AW, et al. Mutations in potassium channel kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010 en.;140(1):88–98. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.024>
- [8] Guerra M, Rodriguez Del Castillo A, Battaner E, Mas M. Androgens stimulate preoptic area Na+,K+-ATPase activity in male rats. *Neurosci Lett.* 1987 jul.;78(1):97–100. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90568-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(87)90568-4)
- [9] Kurihara K, Maruyama S, Hosoi K, Sato S, Ueha T, Gresik EW. Regulation of Na+,K+-ATPase in submandibular glands of hypophysectomized male mice by steroid and thyroid hormones. *J Histochem Cytochem.* 1996 jul. 3;44(7):703–11. <https://doi.org/10.1177/44.7.8675991>
- [10] Polamaung W, Kongkit J, Yimnoi P, Boonchaya-Anant P, Snaboon T. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis triggered by dexamethasone administration. *Acta Med.* 2020;63(2):91–3. <https://doi.org/10.14712/18059694.2020.24>
- [11] Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med.* 1989 nov.;87(5):558–61. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(89\)80614-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(89)80614-X)
- [12] Nordyke RA. Graves' disease. Influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med.* 1988 mzo. 1;148(3):626–31. <https://doi.org/10.1001/archinte.148.3.626>
- [13] Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med.* 1999 mzo. 22;159(6):601. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.6.601>
- [14] Ladino-Malagón LD, Uribe-Uribe CS, Pérez-Villegas DP. Parálisis periódica hipocalémica tiorotóxica revisión de

- literatura: a propósito de tres casos. Arch Neurocién. 2012;17(1):25-33.
- [15] Ludwing J, Sanabria A. Parálisis periódica tiorotóxica. Acta Med Colomb. 2011;36(3).
- [16] Cogollo González M, Julio Narváez LC, Alvarado Cueto DE. Parálisis periódica hipocalémica tiorotóxica. Acta Colomb Cuid Intensivo. 2016;16(2):102-5. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2015.12.002>
- [17] Orjuela JE, Abarca LC, Gómez BH, Ocampo Posada M, Garcés Villabón L. Parálisis periódica hipocalémica tiorotóxica. Repert Med Circ. 2022;31(3):283-7.
- [18] Moreno-Rozo NK, Rosero-Arellano CH, García-Castaño S. Parálisis periódica hipopotasémica tiorotóxica: reporte de caso y revisión del tema. Medicina & Laboratorio. 2020;24(3):245-54.
- [19] Pinzón A, Vásquez N. Parálisis periódica hipocalémica tiorotóxica. Rev Med. 2014;22(1):68-72. <https://doi.org/10.18359/rmed.1032>
- [20] Hoyos K, Arenas LD, Jerez KA. Debut de hipertiroidismo con parálisis periódica hipopotasémica, una presentación poco convencional. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2018;5(2).
- [21] Acevedo Rueda SM, Rincón Albarrán LA. Parálisis periódica hipocalémica tiorotóxica. Med UNAB. 2013;16(1):39-44. <https://doi.org/10.29375/01237047.1763>
- [22] Siddamreddy S, Dandu VH. Thyrotoxic Periodic Paralysis. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- [23] Cesur M, Bayram F, Temel MA, Ozkaya M, Kocer A, Ertorer ME, et al. Thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis in a Turkish population: three new case reports and analysis of the case series. Clin Endocrinol. 2008 en.;68(1):143-52. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03014.x>
- [24] Nicoloff JT, Fisher DA, Appleman MD. The role of glucocorticoids in the regulation of thyroid function in man. J Clin Invest. 1970 oct.;49(10):1922-9. <https://doi.org/10.1172/JCI106411>
- [25] Tai HT, Lee PT, Ou SH. Steroid-induced hypokalemic periodic paralysis: a case report and literature review. BMC Nephrol. 2023 mzo. 24;24(1):70. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03131-3>
- [26] Jácome Roca A. Tratado de Tiroides. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2015;2(1):58. <https://doi.org/10.53853/encr.2.1.74>
- [27] Vargas-Uricoechea H, Sierra-Torres CH, Meza-Cabrera IA. Enfermedad de Graves-Basedow: fisiopatología y diagnóstico. Medicina. 2013;35(1):41-66.
- [28] Kralem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Shelnfeld M. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. Clin Endocrinol. 1992 febr.;36(2):211-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb00960.x>
- [29] Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, et al. Graves' disease following hypothyroidism due to hashimoto's disease: studies of eight cases. Clin Endocrinol. 1990 dic.;33(6):687-98. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x>
- [30] Tamai H, Kasagi K, Takaichi Y, Takamatsu J, Komaki G, Matsubayashi S, et al. Development of spontaneous hypothyroidism in patients with graves 5 disease treated with antithyroidal drugs: clinical, immunological, and histological findings in 26 patients. J Clin Endocrinol Metabol. 1989;69(1):49-53. <https://doi.org/10.1210/jcem-69-1-49>
31. Lu KC, Hsu YJ, Chiu JS, Hsu YD, Lin SH. Effects of potassium supplementation on the recovery of thyrotoxic periodic paralysis. Am J Emerg Med. 2004;22(7):544-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.09.016>

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

Historia de la Endocrinología

Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipófisis

Alfredo Jacome-Roca  ^{1, 2}

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Jacome-Roca A. Schally, Guillemin y los neuropéptidos que controlan la adenohipófisis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(2):e898. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.898>

Recibido: 3 de abril, 2024

Aceptado: 26 de abril, 2024

Publicado: 30 de junio, 2024

Resumen

Propósito: la presente revisión narrativa busca construir y resumir las historias de Andrew Schally y Roger Guillemin, quienes aislaron los péptidos hipotalámicos, demostraron su función y estructura, y luego los sintetizaron para controlar la adenohipófisis. De manera anecdótica, cuento mi experiencia de esa época en el grupo de endocrinología de Tulane.


Contenido: se describe la vida y obra de estos investigadores que fueron influenciados durante su aprendizaje por reconocidos personajes de la ciencia, Harris y Selye, entre otros. Trabajaron juntos en un comienzo, pero luego lo hicieron de forma separada (uno en Tulane, el otro en Baylor), en una década de competitiva investigación sobre hormonas hipotalámicas, cuyos resultados los llevaron a ganar el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1977. En estos dos grupos hubo investigadores que también hicieron valiosos aportes a la neuroendocrinología.

Contribuciones: los estudios de estos dos científicos (y del grupo de importantes colaboradores que con ellos trabajaron) dieron comienzo a la producción de neuropéptidos y análogos, los cuales son fundamentales en ciertos procesos diagnósticos o en terapéutica para muchas enfermedades, particularmente diabetes y cáncer.

Palabras clave: Andrew Schally, Roger Guillemin, hipotálamo, neuropéptidos, adenohipófisis, hormonas liberadoras, hormonas inhibidoras, análogos, terapéutica oncológica, tratamiento de diabetes, historia de la medicina.

Destacados

- Los estudios de Andrew Schally y Roger Guillemin sobre las hormonas hipotalámicas fueron esenciales para el inicio de la producción de neuropéptidos y análogos.
- En 1977, Schally y Guillemin ganaron el premio Nobel de Fisiología y Medicina.
- En el siglo XXI, con base en el trabajo de estos dos científicos y particularmente en el campo de los neuropéptidos, han surgido un torrente de análogos para el tratamiento de la diabetes, el cáncer y la obesidad.

 **Correspondencia:** Alfredo Jácome Roca, Academia Nacional de Medicina, carrera 7 #65-11, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ajacomero@gmail.com

Schally, Guillemin and the neuropeptides controlling the adenohypophysis

Abstract

Purpose: This narrative review seeks to build on and summarize the story of Andrew Schally and Roger Guillemin, who isolated, demonstrated their function and structure, and then synthesized the hypothalamic peptides that control the adenohypophysis. In an anecdotal way, I summarize my experience with the Tulane-VA endocrine group.

Content: The life and work of these researchers who were influenced during their apprenticeship by well-known figures in science, Harris and Selye among others are described. They worked together at first, but then separately (one at Tulane, the other at Baylor) in a decade of competitive research on hypothalamic hormones, the results of which led to their winning the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1977. In the two groups, there were important researchers that also made valuable investigations in neuropeptides.

Contributions: The studies of these two scientists, and the group of important collaborators who worked with them, began the production of neuropeptides and analogues that are fundamental in certain diagnostic processes or in therapeutics for many diseases, particularly diabetes and cancer.

Keywords: Andrew Schally, Roger Guillemin, hypothalamus, neuropeptides, anterior pituitary gland, releasing hormones, inhibitory hormones, analogues, cancer therapy, diabetes treatment, history of medicine.

Highlights

- Andrew Schally and Roger Guillemin's studies on hypothalamic hormones were instrumental in initiating the production of neuropeptides and analogues.
- In 1977, Schally and Guillemin won the Nobel Prize in Physiology and Medicine.
- In the 21st century, based on the work of these two scientists and particularly in the field of neuropeptides, a torrent of analogues have emerged for the treatment of diabetes, cancer and obesity.

Introducción

La neuroendocrinología ya era una ciencia madura cuando, en el año 1977, la Academia Nobel de Suecia otorgó su premio en Fisiología y Medicina a los científicos Roger Guillemin, Andrew Schally y Rosalind Yalow (1-8). La última beneficiaria había desarrollado el radioinmunoanálisis, que permitió la medición de hormonas presentes en mínimas concentraciones, mientras que los dos primeros lograron aislar y reconocer varios neuropéptidos que controlan la función celular en la adenohipófisis, producidos por neuronas secretoras de hormonas peptidérgicas.

En el siglo XX se comenzó a estudiar el papel neuronal en el control de la hipófisis, solo que el conocimiento era limitado, basado a veces en casos clínicos y otras en observaciones fisiológicas, pero la pituitaria "glándula maestra" o "directora de orquesta", sin mediación de un control superior, seguía siendo la hipótesis prevalente. Al finalizar el siglo XIX, el fisiólogo Pavlov (también perteneciente al olimpo de los Nobel) pregonaba que el control visceral era dado exclusivamente

por el sistema nervioso, hasta que Bayliss y Starling descubrieron, en el año 1903, la primera hormona (o la segunda, porque ya se había aislado la epinefrina). Así, al control neuroendocrino se le añadiría después el sistema inmune (9-11).

Para el año 1933, se decía que "la neurología y la endocrinología tienden a integrarse la una con la otra, a tal punto que la regulación nerviosa y la endocrina tratan a reflejar una ciencia de síntesis" (12). Por su parte, los investigadores Oliver y Schaffer habían aportado el estudio de las catecolaminas, las primeras neurohormonas identificadas; y luego, más aportes a la nueva ciencia provinieron de los esposos Schearer (ayudados por un primo), y particularmente por el anatomista británico Geoffrey Harris, quien dejó claro que el lóbulo posterior era totalmente neural, que la neurohipófisis solo servía de depósito para sus dos neurohormonas que se liberaban directamente a la sangre, y que la adenohipófisis, por otro lado, era controlada por la eminencia media a través de un sistema porta, ubicado en el tallo pituitario (13-15).

En la década de los 60, dos laboratorios, uno en Tulane (New Orleans, Estados Unidos) y otro en Baylor (Houston, Estados Unidos) que luego estaría en el Instituto Salk (San Diego, California, Estados Unidos), se dedicaron al tedioso trabajo de obtener pequeñas cantidades de neuropéptidos, extrayéndolos de cientos de kilos de hipotálamos de mamíferos, donde Guillemin utilizó los de ovejas, mientras que Schally consiguió que el gigante de las carnes procesadas, Oscar Mayer, le regalara el material. Ambos diseñaron una cuchara aguda y los estudiantes iban a la planta en Madison, Wisconsin, Estados Unidos, e iban extrayendo lo necesario de los cerdos sacrificados, y luego, el material era enviado en termos con hielo seco hasta el lugar de los experimentos. Ese fue el trabajo que lideraron los premios Nobel del año 1977, por sus descubrimientos en relación con la producción cerebral de péptidos hormonales (5-6). Es de anotar que en la década en la que estuvieron dedicados a descubrir estos neuropéptidos, la rivalidad fue intensa, y aunque Guillemin dijo que fue la competencia normal entre dos grupos que investigaban lo mismo, la verdad fue que ambos se recelaban el uno al otro, no compartían información, técnicas o resultados, y solo lo averiguaban al salir una publicación (5).

Biografías

Roger Guillemin nació el 11 de enero de 1924, en Dijon, Francia. Allí estudió en colegios públicos y en 1943 fue admitido en la escuela local de Medicina, conectada con la Facultad de Lyon, aunque la sede de Dijon no disponía de laboratorios, con excepción del anfiteatro de anatomía. La graduación fue en Lyon en 1949, con la disertación de una tesis de grado. Con excepción de la ocupación de Francia por los nazis (1940-1944), nada excepcional ocurrió en aquella primera juventud del médico Guillemin, quien fue influenciado en la facultad por dos profesores interesados en la Endocrinología (7).

El galo precisamente conoció a Hans Selye en una conferencia en París, quedando muy impresionado (10) y, con una pequeña ayuda, pudo trasladarse a Montreal, al Institute of Experimental Medicine & Surgery de la Universidad de Montreal, para trabajar unos meses con él y

preparar su tesis sobre la hipertensión inducida por desoxicorticosterona (DOCA) en ratas nefrectomizadas, pero mantenidas vivas mediante diálisis.

En la Francia de la posguerra inmediata, el interés por la investigación y la medicina académica no existía, lo cual era lógico, porque Europa tenía otras urgencias. Así que Guillemin volvió a Montreal por cuatro años y obtuvo un PhD en fisiología. El programa era excelente, lo manejaban las universidades de Montreal y de McGill, y allí aprendió investigación en Endocrinología (9). Durante dicho entrenamiento experimental, se interesó por el papel de la adenohipófisis durante el estrés, influenciado por Selye y por el profesor inglés Geoffrey W. Harris, durante una larga visita que le hizo (16). Luego, decidió quedarse en Estados Unidos y se vinculó al Departamento de Fisiología del Colegio de Medicina de Baylor, y allí, en Houston, investigó y enseñó por 18 años (1953-1970). Empezó a interesarse en los mediadores químicos de la hipófisis y, en el año 1957, llegó el investigador polaco Schally a trabajar con él, para tratar de reconocer el factor hipotalámico que hacía liberar la corticotropina (17). Su vinculación a Baylor finalizó en el año de 1970.

Andrew V. Schally había nacido en Vilno (Polonia, ahora Lituania) en el año 1926. Sus variados ancestros eran austrohúngaros, franceses y suizos. Su padre fue un distinguido militar que fue miembro del gabinete ministerial (defensa) del presidente polaco, cuando ocurrió la invasión de Hitler por un lado, y de Stalin por otro. El presidente, sus ministros y sus familias, huyeron a Rumania, donde vivieron hasta el fin de la Segunda Guerra Mundial en la comunidad judía y polaca (2, 9, 11). Schally aprendió varios idiomas, que años más tarde iría olvidando por falta de práctica. Logró viajar a Inglaterra y Escocia en 1945, donde los derechos humanos se respetaban intensamente y un año después obtuvo su diploma de bachiller, la guerra le había dejado una vida algo complicada. Después estudió química en Londres, jugó fútbol y hacía ejercicio físico y natación diariamente, pues seguía la máxima de "mente sana en cuerpo sano".

A sus 23 años se vinculó al National Institute of Medical Research, conoció y aprendió de varios

notables investigadores como R. R. Porter, A. J. P. Martin y W. Cornforth, quienes recibieron premios Nobel posteriormente. Además, tuvo de profesores a Harington, quien descubrió la tiroxina, a Gross y a Pitt-Rivers, que hicieron lo mismo con la triyodotironina (11). Allí realmente comprendió la filosofía de la investigación, la aproximación científica a la resolución de problemas y un buen número de técnicas, que lo convirtieron en un preparado científico durante su formación entre 1950 y 1952; según sus propias palabras, se volvió adicto a la investigación (2). Después se mudó a Montreal y aprendió sobre Endocrinología en el Instituto de Psiquiatría, donde el doctor Murray Saffran trabajaba en terapéutica experimental. En el año de 1954, Schally comenzó su investigación en la fisiología del hipotálamo. Al año siguiente, Saffran y Schally demostraron la presencia in vitro del factor liberador de ACTH en tejido hipotalámico y neurohipofisiario (17). Posteriormente, obtuvo su doctorado en Química y en Endocrinología, y quedó listo para viajar a Texas en 1957, a trabajar hombro a hombro con Roger Guillemin en el tema del factor liberador de corticotropina, aunque su vinculación a Baylor fue hasta el año de 1962, cuando pasó a Tulane.

Guillemin tenía un título de médico, pero Schally no, aunque posteriormente recibió varios doctorados *honoris causa* en Medicina y, de hecho, en los últimos años se ha dedicado a la investigación en terapéutica oncológica. Además, en sus campos de interés investigativo, la Medicina Interna aparece de primero.

Guillemin y Schally investigaron neuropéptidos hipotalámicos en Houston, donde los dos científicos pensaron que sería fácil aislar el factor liberador de corticotropina (*CRF* según sus siglas en inglés), pero no fue así. Fue tiempo de frustración y escepticismo, pues no conseguían suficiente tejido para determinar la estructura del neuropéptido, aunque hicieron numerosas publicaciones, el asunto no se resolvía, pero ello no acabó con la gran fe que tenía Schally sobre el tema de los neuropéptidos hipotalámicos, pues él creía que todo era cuestión de tiempo. Allí, en Houston, Schally fue profesor asistente de fisiología e investigador senior del U. S. Public Health Service, y en 1961 viajó a Suecia y trabajó con destacados bioquímicos, aprendiendo nuevas

técnicas que serían de utilidad para su trabajo posterior (2, 7).

Schally al Hospital de Veteranos en New Orleans

Al tiempo que obtuvo la ciudadanía estadounidense, a Schally le fue ofrecida la oportunidad de dirigir un laboratorio de investigación básica en el Hospital de Veteranos en New Orleans, Estados Unidos, afiliado con la Universidad de Tulane. Estos hospitales generalmente funcionan cerca de un hospital universitario y están afiliados a esa misma universidad, así, los residentes de ambos hospitales rotan por cada uno de ellos. En aquella época, todos los pacientes eran hombres, pues no había mujeres veteranas como ahora. Así, era el año de 1962 cuando Schally se trasladó a New Orleans, Estados Unidos, la ciudad de la comida creole, mientras que Guillemin permaneció unos años más en Baylor, hasta 1970 (8).

El grupo investigador sobre neuropéptidos del Hospital de Veteranos (VA) y la Facultad de Medicina de Tulane empezó a formarse (10) y los jefes administrativos eran Bresler en el VA y George Burch, como un profesor Henderson e investigador en cardiología, jefe del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Tulane, a la cual yo me vincularía pocos años después. Cyril Y. Bowers era el jefe de la sección de Endocrinología, y aunque era médico clínico, también hacía experimentación animal con ratones, además que con Schally coordinaban a un importante grupo de endocrinólogos clínicos y básicos.

Los primeros miembros del grupo VA-Tulane Medical School fueron: Thomas W. Redding, W. H. Carter y M. Tanaka. Luego vinieron Abba Kastin, internista-endocrinólogo, quien investigó el control de la liberación de MSH, y coordinó la parte clínica de los estudios; Akira Arimura, fisiólogo, endocrinólogo e inmunólogo, un médico muy capacitado y un entusiasta investigador, que años más tarde publicaría al lado de A. G. E. Pearse, descubridor de las células APUD; otros miembros fueron los doctores I. Ishida, A. Kuroshima, T. Saito y S. Sawano de Japón, E. E. Muller de Italia y también los doctores Matsuo y Baba (2).

Frecuentes coautores de Schally fueron: Gabor Halmos (Universidad de Debrecen), David H. Coy (Universidad de Tulane), Ignacio Torres-Alemán (Instituto Cajal), Fernand Labrie (Universidad de Laval), Curt A. Sandman (Universidad de California en Irvine), Karl Folkers (Universidad de Texas en Austin), G. M. Besser (Hospital San Bartolomé en Londres) y Michael O. Thorner (Universidad de Virginia). En su autobiografía, dice Schally que, debido la concentración del grupo en el estudio de los péptidos de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH) y LH-RH, habían descuidado la investigación con otros factores.

Somatostatina

En 1973, Brezau logró el aislamiento y la caracterización de la estructura de la somatostatina ovina, y en New Orleans determinaron su estructura y la sintetizaron a partir de hipotálamos porcinos (18). Mientras tanto en Tulane, uno de los miembros del grupo VA-Tulane Medical School, Arimura, diseñó un radioinmunoanálisis para medir las concentraciones de somatostatina (19-21), con lo que demostró la presencia de somatostatina en el páncreas, estómago e intestino, lo que hizo que el grupo sugiriera que esta hormona no solamente actuaba sobre la adenohipófisis, sino también en el aparato digestivo (22). Así, había nacido el estudio de las hormonas "cerebro-intestinales" del sistema endocrino difuso y, posteriormente, el del influjo de la microbiota en el tejido nervioso e inmunológico. Los miembros del grupo observaron que la somatostatina inhibe la liberación de GH, TSH, glucagón, insulina, y gastrina, la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, y la liberación de secretina y colecistoquinina (hormonas duodenales) (22).

Otros neuropéptidos hormonales

El trabajo de Schally abrió la puerta a nuevas investigaciones en los campos de anticoncepción, diabetes, crecimiento anormal, retardo mental, depresión y otros trastornos mentales, pero sus principales logros antes de la cita en Estocolmo con el rey de Suecia fueron con la TRH en 1969 (23-25), con la LH-RH en 1971 (1, 3, 26-27) y con la somatostatina porcina en 1975 (9, 18). Schally, al igual que Guillemin, siempre tuvo cuidado de

mencionar a los científicos que lo acompañaron, para darles el crédito correspondiente (2).

Mi experiencia en Tulane

Quiero transcribir aquí lo que escribí sobre este grupo en mi libro "Historia de las hormonas" (10):

Conocí a Schally en la Universidad de Tulane —en la época en que dirigía el laboratorio de endocrinología y polipéptidos del Hospital de Veteranos; allí trabajaba con sus científicos y colaboradores. Con uno de ellos, Abba Kastin, joven internista-endocrinólogo que investigaba sobre el factor liberador de la MSH, tenía el gusto de almorzar con frecuencia en la cafetería de la Facultad de Medicina; por supuesto, no hablamos del tema del trabajo. Como parte de mi residencia en medicina interna, tuve la oportunidad de rotar un semestre (1967) por esa sección de endocrinología, servicio que dirigía otro eminente investigador en péptidos hipotalámicos, el doctor Cyril W. Bowers. Schally era de los pocos no médicos, y se encerraba en su laboratorio a realizar experimentos con animales a partir de las dos de la tarde. No asistía a las reuniones de endocrino, como sí lo hacían Bowers, Kastin, William Locke, Thomas W. Redding, W. H. Carter, M. Tanaka y Akira Arimura. Debo confesar que —como internista en formación— sentía una cierta superioridad de "diagnostician" frente a aquellos japonesitos cuando se presentaban casos clínicos, pues hablaban poco inglés y no eran médicos. En su autobiografía, el profesor Schally los menciona a todos ellos y lógicamente al doctor Bowers (quien perfectamente hubiera podido ganarse el Nóbel) y a sus colaboradores inmediatos. Pero yo consideraba —gajes de la juventud— que lo importante era poder hacer diagnósticos más o menos brillantes, y no en pasar el tiempo disecando ratas de laboratorio. Schally —nacido en Polonia— hablaba perfecto español y portugués, y eso le facilitó realizar investigaciones en ibero-américa, con personajes como —entre otros— Carlos Gual, Arturo Zárate y Mario Paredes, en cuya casa en Quito tuve la oportunidad de departir nuevamente con Schally y su esposa, Ana María De Medeiros, endocrinóloga. En Colombia, Schally tuvo un colaborador de nombre E. Pedroza, al que nunca conocí pues tal vez se dedicaba a las ciencias básicas (10).

El Charity Hospital of Louisiana

Las dos universidades con facultades de medicina, Tulane y Louisiana State University (LSU), compartían por partes iguales el Charity Hospital, institución gigante de 3500 camas, la cual fue precedida por L'Hospital des Pauvres de la Charité en 1736, fundado 45 días después del City Almshouse de Nueva York (Bellevue Hospital), la institución hospitalaria más antigua de Estados Unidos que todavía presta servicio, al igual que el Pennsylvania Hospital (1752) (ahora privado), como el Cook County Hospital de Chicago, cuyo predecesor había sido fundado cuando la ciudad tenía solo 400 habitantes.

El Departamento de Medicina en Tulane en la época de George Burch

En Tulane, los colombianos éramos bien recibidos en el Departamento de Medicina dirigido por el Dr. G. E. Burch, también por causa del programa Tulane-Colombia (enfocado a enfermedades tropicales) y porque por allí pasaron médicos de las universidades del Valle, la Nacional, la Javeriana y la de Antioquia, quienes luego serían prestigiosos médicos colombianos (en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá llegaron a llamarlos los "Tulane boys").

Allí, en el primer semestre de 1967, conocí a Roger Guillemin, quien nos dio una conferencia sobre las investigaciones en su laboratorio, cuando todavía trabajaba en Baylor; en 1970, Guillemin pasaría al Instituto Salk, en La Jolla (San Diego, California, Estados Unidos).

En "Historia de las hormonas" (10), también menciono lo siguiente: Roger Guillemin —quien trabajaba con hipotálamos de ovejas— fue el descubridor de la hormona liberadora de la tirotropina (TRH), de la somatostatina u hormona antagonista del crecimiento y fue un estudioso de las endorfinas u opiáceos endógenos; Andrew Schally, por su parte, estudió la TRH en hipotálamos de cerdo, trabajando con un cuarto de millón de ellos, identificó sus aminoácidos y finalmente sintetizó el tripéptido hormonal. En cuanto a la somatostatina, Schally encontró que inhibe el crecimiento, evita la ceguera en los diabéticos y modula la secreción de una serie de péptidos en el aparato digestivo, entre ellos la

insulina. Su aporte más conocido fue tal vez el aislamiento y la síntesis de la gonadorrelina, la hormona liberadora de las gonadotropinas (LH-RH o GnRH) que ha sido utilizada en tratamientos para la fertilidad y cuyos análogos son ampliamente usados en el cáncer de próstata, endometriosis y otras enfermedades (10).

Guillemin también dio crédito a los investigadores de su grupo en Baylor, como Vale, Burgus, Lin, Amoss y otros. Cuando recibió el Nobel, trabajaba ya en el Instituto Salk, y después presidió el Whittier Institute (ahora La Jolla Scripps Whittier Diabetes Institute, una de las cinco entidades en que está dividida la Scripps Clinic). Por años hizo investigación en diabetes allí, donde mi compañero de universidad, el pediatra endocrinólogo colombiano Alberto Hayek Diaz, fue el director científico de dicho instituto.

La cantidad de hormona liberadora de TSH (TRH) que consiguió Schally fue de solo 5 mg, con la que dilucidó su estructura, aunque no fue tan sencillo, ya que, si se usaban solo los tres péptidos, no se veía la acción que sí tenía el tripéptido natural extraído de los mamíferos. Una acción cercana a un 100% al perfeccionar la molécula se fue consiguiendo cuando fue incluido el terminal N.

Como los científicos llevaban años extrayendo pequeñísimas cantidades de miles de kilos de cerebros animales, había escepticismo y burlas, pero al confirmarse los resultados, el optimismo volvió. Con otros investigadores latinoamericanos se hicieron las pruebas clínicas con los neuropéptidos y la administración de TRH fue usada frecuentemente para el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico y el hipofisario, pero dejó de utilizarse cuando se introdujo la TSH ultrasensible (23-25).

Para la LH-RH (ahora llamada GnRH) obtuvo 800 µg de 160.000 hipotálamos para el mismo objetivo (25). El laboratorio de Guillemin también hizo importantes estudios sobre este péptido, que además de usos en diagnóstico, fue utilizado (en particular sus análogos) en otros temas como fertilidad y manejo de cáncer de próstata avanzado, esto último gracias a Schally. Schally, ahora en la Universidad de Miami, también estudió la anticoncepción, el control

hipotalámico de la hormona del crecimiento (GH-RH), la somatostatina y el *PIF* (*Prolactin Inhibiting Factor*), además de otros compuestos con actividad de *PIF*. En esto último y en el aislamiento del tripéptido TRH fueron muy importantes los aportes del investigador C. Y. Bowers, quien opinaba que Schally y Guillemin tenían personalidades similares, aunque el mejor amigo del primero, Abba Kastin, fue más explícito al decir que, aunque en muchas cosas los dos científicos eran idénticos, Guillemin era sofisticado, ciudadano y extrovertido, mientras que Schally era sencillo y poco interesado en diversiones o vida social (9).

Con la ayuda del investigador Coy y su esposa, el laboratorio de Schally pudo desarrollar más de 300 análogos de LH-RH. Como dato adicional, el mismo Schally se preocupó por escribir un libro donde incluyó la lista profesores más destacados de la escuela de medicina y de sus logros.

Allí, aparte del doctor G. E. Burch (con quien se entrenaron cardiólogos como Eugenio González Llach, Jorge León, Mario y Alberto Bernal), otros que recuerdo fueron la neuróloga Paterson (tutora de María Amalia León de Bernal), Fred Hunter (Mario Hurtado, Pablo Emilio Archila), Ernst Faust, famoso parasitólogo, quien influyó en el programa Tulane-Colombia; Grace Goldsmith, nutrióloga y salubrista (con quien se entrenó el internista colombiano Alfonso Villamil); además de Luis Ignarro, farmacólogo y también Premio Nobel.

El huracán Katrina

En el año de 1965, viviendo ya en New Orleans, Estados Unidos, el Huracán Betsy hizo destrozos y causó inundaciones severas en la ciudad. Hasta el momento, ese había sido el peor de estos ciclones, pero si algún otro ingresaba, los destrozos serían apocalípticos. Meses después, el Congreso de Estados Unidos pasó una ley autorizando el diseño y la construcción de muros contra una posible inundación del área metropolitana, encomendándole el proyecto al cuerpo de ingenieros del ejército de Estados Unidos, quienes emprendieron la obra, que fue terminada en el año 2005, aunque varios errores cometidos quedaron en evidencia ese año, cuando el Huracán Katrina, de categoría 5, rompió en

23 sitios los canales de drenaje y de navegación, inundó (con casi cinco metros de agua) y devastó la ciudad en el 49% de su área, que se encontraba debajo del nivel del mar, en particular la zona cercana al lago Pontchartrain, donde se habían construido los mejores barrios residenciales. Mas de 80% de los habitantes habían sido evacuados, pero los muertos llegaron a ser casi 2000 personas, y solo se salvaron los sitios de la ciudad que se encontraban sobre el nivel del mar, como el turístico barrio francés.

El laboratorio de Schally en el VA fue destruido, lo que hizo que el científico se trasladara a la ciudad de Miami, en cuya universidad fue nombrado profesor de Patología y Medicina, donde continuó su experimentación, pero ahora de tipo clínico.

Investigación después de la recepción del Premio Nobel

Ambos autores, Schally y Guillemin, han coleccionado numerosos e importantes premios de ciencia, honores sin fin, doctorados honoris causa, condecoraciones, etc. Se podría hacer un museo con tantas medallas y pergaminos, aunque repito que Schally no fue oficialmente un graduado en Medicina, así supiera mucho más que muchos galenos, pero eso está más que compensado con los varios doctorados honoríficos en medicina y los importantes aportes clínicos prácticos que ha hecho (2). Él mismo así lo resume en el adendum de su autobiografía:

Desarrollé el método preferencial para el tratamiento de cáncer avanzado de próstata, que se basó en el uso de agonistas de la LH-RH. Mi grupo sintetizó varias clases nuevas de péptidos antitumorales como antagonistas de LH-RH, análogos de somatostatina, antagonistas de bombesina/GRP, antagonistas de GH-RH y análogos citotóxicos marcados de LH-RH, bombesina y somatostatina. Propuse y logré con mis asociados demostrar, experimentalmente, la eficacia de nuevos enfoques terapéuticos con estos péptidos antitumorales.

Sus estudios cubren cánceres de próstata, seno, ovario, endometrio, riñón, páncreas, colorrectal, estómago y pulmón, osteosarcomas, melanomas, linfomas no-Hodgkin y tumores cerebrales (27-32), y también logró trasplantar islotes sin inmunosupresión (33).

Schally todavía vive y se aproxima al centenario, continuó sus investigaciones en la Universidad de Miami; por su parte, Guillemin falleció durante a comienzos del 2024; su esposa es una talentosa música, 5 de sus 6 hijos están involucrados en actividades artísticas y el propio Nobel se gratificó con el arte de la pintura.

Tras la muerte de su esposa Ana María, compañera y coautora (28–29, 32) a quien conoció en Quito, Ecuador, Schally se ha refugiado en la investigación.

En 2020, Patchen Barss escribió un reportaje sobre Schally en el Boletín de la Universidad de McGill, en Montreal, Canadá. Su título: “Nobel laureate not one to rest on his laurels” se refiere al hecho de que cuando Schally recibió el Nobel en 1977, había realizado 1000 publicaciones (34) y no se durmió en sus laureles, porque desde entonces ha doblado el número de artículos y aún trabaja en la Universidad de Miami (en el Sylvester Cancer Center). A dos años de ser centenario, Schally escribe artículos en las mejores revistas científicas del mundo. En junio del 2023, por ejemplo, apareció un artículo con la coautoría de un endocrinólogo colombiano, Ernesto Bernal Misrachi, jefe de la sección de Endocrinología de la Universidad de Miami e hijo de la doctora Matilde Misrachi de Bernal (35).

El campo de las hormonas sobrepasa hoy a las del sistema endocrino, usualmente producidas por células epiteliales. Esto es verdad particularmente en el campo de los neuropéptidos, donde un torrente de análogos ha surgido en el siglo XXI para el tratamiento de la diabetes, el cáncer y la obesidad, gracias a la labor de estos dos científicos.

Implicaciones éticas

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

Conflictos de interés

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

Declaración de fuentes de financiación

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

Referencias

- [1] Guillemin R. Purification, isolation, and primary structure of the hypothalamic luteinizing hormone-releasing factor of ovine origin. *Am J Obst Gynecol.* 1977;129(2):214–8. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(77\)90749-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(77)90749-9)
- [2] The Nobel Foundation. Andrew V. Schally: Biographical. The Nobel Prize. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1977/schally/biographical/>
- [3] Schally AV. Aspects of hypothalamus regulation of the pituitary gland with major emphasis on its implications for the control of reproductive processes [lectura Nobel, 1977]. En: Lindsten J, editor. *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1071–1980.* Singapur: Word Scientific Publishing Co; 1992. p. 405–38.
- [4] Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun.* 1971;43:1334–9. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(71\)80019-0](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(71)80019-0)
- [5] Wade, N. Guillemin and Schally: A race spurred by rivalry. *Science.* 1978;200(4341):510–3. <https://doi.org/10.1126/science.200.4341.510>
- [6] Odelberg W. *Les Prix Nobel.* Estocolmo, Suecia: Nobel Foundation; 1978.
- [7] Guillemin R. Pioneering in Neuroendocrinology 1952–1969. En: Meites J, Donovan BT, McCann SM, editores. *Pioneers in Neuroendocrinology II. Perspectives in Neuroendocrine Research,* vol 2. Boston, Estados Unidos: Springer; 1978. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613>

















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

- [8] Guillemin R. Peptides of the brain. The new endocrinology of the neuron [lectura Nobel, 1977]. En: Lindsten J, editor. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1071-1980. Singapur: Word Scientific Publishing Co; 1992. p. 364-97. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/guillemin-lecture.pdf>
- [9] Medvei VC. A history of endocrinology. Lancaster, Inglaterra: MTP Pr; 1982.
- [10] Jácome-Roca A. Historia de las hormonas. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2008.
- [11] Amaro-Méndez S. Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1975.
- [12] Roussy G, Mosinger M. Le système neuro-endocrinien. París: C. R. Soc Biol; 1933.
- [13] Harris GW. Neural control of the pituitary gland. Londres: Arnold; 1955.
- [14] Sawin CT. Geoffrey Harris and the brain's control of the pituitary gland. *Endocrinologist*. 1988;8(2):117-22. <https://doi.org/10.1097/00019616-199803000-00022>
- [15] Plant TM. 60 years of neuroendocrinology: The hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Endocrinol*. 2015;226(2):T41-54. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0113>
- [16] Jácome Roca A. Hans Selye y la endocrinología social. *Rev Colomb Endocrinol Diab Metab*. 2017;2(1):44-7. <https://doi.org/10.53853/encr.2.1.71>
- [17] Saffran M, Schally AV. The status of the corticotropin releasing factor (CRF). *Neuroendocrinology*. 1977;24(5-6):359-75. <https://doi.org/10.1159/000122723>
- [18] Schally AV, Dupont A, Arimura A, Redding TW, Nishi N, Linthicum GL, et al. Isolation and structure of somatostatin from porcine hypothalami. *Biochemistry*. 1976;15(3):509-14. <https://doi.org/10.1021/bi00648a009>
- [19] Arimura A, Sato H, Dupont A, Nishi N, Schally AV. Somatostatin: abundance of immunoreactive hormone in rat stomach and pancreas. *Science*. 1975;189(4207):1007-9. <https://doi.org/10.1126/science.56779>
- [20] Brownstein M, Arimura A, Sato H, Schally AV. The regional distribution of somatostatin in the rat brain. *Endocrinology*. 1975;96(6):1456-61.
- [21] Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Hypothalamic regulatory hormones. *Science*. 1973;179(4071):341-50. <https://doi.org/10.1126/science.179.4071.341>
- [22] GM, Hall R, Gomez-Pan A, et al. Inhibition of gastrin and gastric-acid secretion by growth-hormone release-inhibiting hormone. *Lancet*. 1974;2(7889):1106-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)90869-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90869-1)
- [23] Bøler J, Enzmann JF, Folkers K, Bowers CY, Schally AV. The identity of chemical and hormonal properties of the thyrotropin releasing hormone and pyroglutamyl-histidyl-proline amide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1969;37(4):705-10. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(69\)90868-7](https://doi.org/10.1016/0006-291X(69)90868-7)
- [24] Chang RC, Huang WY, Redding TW, Arimura A, Coy DH, Schally AV. Isolation and structure of several peptides from porcine hypothalami. *Biochim Biophys Acta*. 1980;625(2):266-73. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(80\)90290-1](https://doi.org/10.1016/0005-2795(80)90290-1)
- [25] Schally AV, Redding TW, Bowers CY, Barrett JF. Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing hormone. *J Biol Chem*. 1969;244(15):4077-88. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36387-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36387-1)
- [26] Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science*. 1971;173(4001):1036-8. <https://doi.org/10.1126/science.173.4001.1036>

- [27] Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, et al. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun.* 1971;43(2):393-9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(71\)90766-2](https://doi.org/10.1016/0006-291X(71)90766-2)
- [28] Schally AV, Comaru-Schally AM, Redding TW. Antitumor effects of analogs of hypothalamic hormones in endocrine-dependent cancers. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984;175(3):259-81. <https://doi.org/10.3181/00379727-175-41797>
- [29] Schally AV, Redding TW, Paz-Bouza JJ, Comaru-Schally AM, Mathe G. Current concept for improving treatment of prostate cancer based on combination of LH-RH agonists with other agents. *Prog Clin Biol Res.* 1987;243A:173-97.
- [30] Schally AV, Srkalovic G, Szende B, Redding TW, Janaky T, Juhasz A, et al. Antitumor effects of analogs of LH-RH and somatostatin: experimental and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1990;37(6):1061-7. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(90\)90466-X](https://doi.org/10.1016/0960-0760(90)90466-X)
- [31] Schally AV, Kastin AJ, Arimura A, Coy D, Coy E, Debeljuk L, et al. Basic and clinical studies with luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) and its analogues. *J Reprod Fertil Suppl.* 1973;20:119-36.
- [32] Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, et al. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol.* 2001;22(4):248-91. <https://doi.org/10.1006/frne.2001.0217>
- [33] Schally AV. Oncological applications of somatostatin analogues. *Cancer Res.* 1988;48(24):6977-85.
- [34] Barss P. A.V. Schally. Boletín de la Universidad de McGill, Montreal, Canadá. <https://mcgillnews.mcgill.ca/s/1762/news/interior.aspx?sid=1762&gid=2&pgid=2319>
- [35] Louzada RA, Blandino-Rosano M, Flores S, Lubaczeuski C, Cui T, Sha W, Cai R, Schally AV, Bernal-Mizrachi E. GHRH agonist MR-409 protects β -cells from streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;20;120(25):e2209810120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209810120>.

Consensus

Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism

Karen Lorena Palacios-Bayona  ^{1,2,3}, Pablo Alberto Castaño-Ceballos ^{2,4},
Lina Marcela Restrepo-Giraldo ^{2,5}, Carlos Esteban Builes-Montaño ^{2,6},
Alex Ramírez-Rincón ^{7, 8, 9, 10}, Henry Tovar-Cortes ^{1, 11, 12}, Katherine Restrepo-Erazo ^{1,13,14},
Ariana Margarita Sierra-Osorio ^{11, 12}, Sonia Esperanza Gómez-Benjumea ^{15,16}, Lina Patricia Pradilla-Suarez ¹⁷, Doly Nubia Pantoja-Guerrero ¹⁸, Alejandro Román-González ^{2,19},
Hernando Vargas-Uricoechea ²⁰, Carlos Alfonso Builes-Barrera ^{2, 19}, José Alfonso Mora-Morantes ²¹, Juan Bernardo Pinzón-Barco ²², Alejandro Marín-Sánchez ^{23, 24}

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

²Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

³Clínica Diagnóstica Especializada VID, Medellín, Colombia

⁴Clínica Somer, Rionegro, Colombia

⁵Laboratorio Clínico Hematológico, Medellín, Colombia

⁶Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁷Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

⁸Metabolomix, Medellín, Colombia

⁹Clínica Auna Las Américas, Medellín, Colombia

¹⁰IPS Especializada Diabetes Sura, Medellín, Colombia

¹¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

¹²Hospital San José, Bogotá, Colombia

¹³Universidad Santiago de Cali (USC), Cali, Colombia

¹⁴Pontificia Universidad Javeriana (PUJ), Cali, Colombia

¹⁵Torre Médica del Mar, Barranquilla, Colombia

¹⁶Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

¹⁷Fundación para la Excelencia de la Medicina Clínica en Colombia, FOSUNAB, Floridablanca (Santander), Colombia

¹⁸Centro de Especialistas Nutrición, Diabetes, Obesidad y Osteoporosis CENDOO IPS, Pasto, Colombia

¹⁹Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

²⁰Universidad del Cauca, Popayán, Colombia


²¹Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia

²²Centro Médico FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

²³Endoeje, Pereira, Colombia

²⁴Universidad Tecnológica de Pereira, Colombia

How to cite this article: Palacios-Bayona KL, Castaño-Ceballos PA, Restrepo-Giraldo LM, Builes-Montaño CE, Ramírez-Rincón A, Tovar-Cortes H, *et al.* Choosing Wisely in Endocrinology: Recommendations from an Expert Panel of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(2):e862. <https://doi.org/10.53853/encr.11.2.862>

 **Corresponding author:** Karen Lorena Palacios-Bayona, Clínica Diagnóstica Especializada VID, Carrera 42 #52-82, Medellín, Colombia. E-mail: lorena.palacios@udea.edu.co

Submission: 15/Dec/2023

Acceptance: 10/May/2024

Published: 6/June/2024

Abstract

Context: In 2022, the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism (ACE) joined the Choosing Wisely initiative to prevent low-value medical practices.

Objective: To generate five evidence-based recommendations to decrease inappropriate clinical practices.

Methodology: A reviewing committee was established to identify "do not do" recommendations from ACE members. The most frequent recommendations were pre-selected, and a systematic literature search was conducted. Subsequently iterative rounds were conducted using the Delphi methodology to select the five recommendations that achieved the highest consensus among the panel of experts.

Results: Between October 2022 and April 2023, 117 active ACE members submitted a total of 211 recommendations. Of these, 109 were selected for further analysis. Subsequently, a Delphi panel identified five key recommendations, four of which addressed the excessive use of diagnostic tests, while the remaining one focused on therapeutic intervention.

Conclusions: To avoid unnecessary procedures, routine thyroid ultrasounds should not be performed on the general population or on hypothyroid individuals without changes in their physical examination. Requesting markers of bone turnover in patients with osteoporosis is also discouraged. Additionally, measuring basal insulin and/or post-glucose load in individuals who are overweight, obese, or have signs of insulin resistance is discouraged, along with indiscriminate measurements of vitamin D and unnecessary prescription of vitamin D supplements in the general population. The implementation of these recommendations could lead to a reduction in overdiagnosis and overtreatment of patients with endocrine conditions. This would help to improve resource management, quality of care, and clinical outcomes, benefiting both patients and the healthcare system.

Keywords: Endocrinology, Overdiagnosis, Overtreatment, Health Care Quality, Delivery of Health Care, Diagnostic Tests, Routine, Behavior, Prescriptions.

Highlights

- Do not order routine thyroid ultrasounds in the general population or in patients with hypothyroidism when the physical examination is normal.
- Do not request markers of bone turnover in patients with osteoporosis.
- Do not order basal insulin, post-load glucose, or use the HOMA index to assess insulin resistance in patients who are overweight, obese, or show clinical signs of insulin resistance.
- Do not perform routine measurements of vitamin D (25 [OH] vitamin D) in the general population.
- Do not routinely prescribe vitamin D, except in cases of deficiency (25 [OH] vitamin D < 12 ng/ml), osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or in patients with osteoporosis at risk of hypocalcemia.

Decisiones acertadas en Endocrinología: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Resumen

Contexto: en el año 2022 la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) se une a la iniciativa Decisiones Acertadas para evitar prácticas médicas excesivas.

Objetivo: generar cinco recomendaciones basadas en evidencia que permitan reconsiderar conductas inapropiadas en la práctica clínica.

Metodología: se estableció un comité revisor que recibió las recomendaciones de "no hacer" de los miembros de la ACE. Se realizó una preselección de las propuestas más frecuentes y se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura. Posteriormente, mediante la metodología Delphi, se realizaron rondas de iteración para seleccionar las cinco recomendaciones que lograron mayor consenso entre el panel de expertos.

Resultados: entre octubre de 2022 a abril de 2023, se recibieron propuestas de 117 miembros activos de la ACE. Se recopilaron 211 recomendaciones, de las cuales 109 fueron seleccionadas para su análisis posterior. Tras una evaluación minuciosa, se preseleccionaron

Destacados

- No ordene ecografías tiroideas de rutina en la población general ni en pacientes con hipotiroidismo cuando el examen físico es normal.
- No solicite marcadores de recambio óseo en pacientes con osteoporosis.
- No solicite insulina basal, poscarga de glucosa o utilice el índice HOMA para evaluar resistencia a la insulina en pacientes con sobrepeso, obesidad o signos clínicos de resistencia a la insulina.

las 20 recomendaciones más frecuentes. Luego, el panel Delphi eligió cinco recomendaciones, incluyendo cuatro centradas en el uso excesivo de pruebas diagnósticas y una de intervención terapéutica.

Conclusiones: se recomienda evitar la ecografía tiroidea de rutina en población general o hipotiroidea sin cambios en el examen físico, así como abstenerse de solicitar marcadores de recambio óseo en pacientes con osteoporosis. También se desaconseja la medición de insulina basal y/o poscarga de glucosa en individuos con sobrepeso, obesidad o signos de resistencia a la insulina, junto con mediciones indiscriminadas de vitamina D y la prescripción innecesaria de suplementos de vitamina D en la población general. Al evitar estas prácticas, se prioriza una atención selectiva y centrada en el paciente, lo que reduce el sobrediagnóstico y el sobretratamiento de patologías endocrinas. Estas decisiones mejoran la gestión de recursos, la calidad de la atención y los resultados clínicos, beneficiando tanto a los pacientes como al sistema de salud.

Palabras clave: endocrinología, sobrediagnóstico, sobretratamiento, calidad de la atención de salud, atención a la salud, pruebas diagnósticas de rutina, conducta, prescripciones.

- No realice mediciones rutinarias de vitamina D (25 [OH] vitamina D) en la población general.
- No prescriba vitamina D de forma rutinaria, salvo en casos de deficiencia (25 [OH] vitamina D < 12 ng/ml), osteomalacia, hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D o en pacientes con osteoporosis y riesgo de hipocalcemia.

Introduction

The widespread adoption of medical technologies, which often results in unnecessary tests, treatments, and procedures that may cause more harm than good, is a global concern (1). In response to this challenge, the Choosing Wisely initiative was launched in 2012 by the American Board of Internal Medicine (ABIM) in the United States, with the aim of advocating for evidence-based and appropriate medical practices (2,3). This initiative has achieved considerable international recognition, with active involvement from Latin American countries including Brazil, Colombia, and Argentina. Particularly noteworthy is Colombia's adoption of the initiative in May 2022 through the Colombian Association of Scientific Societies (ACSC), under the name *Decisiones Acertadas* (4).

Recent research, drawing on Medicare data, has shed light on the substantial contribution of specialists to healthcare spending on services that offer little or no value within healthcare systems (5). This trend is also evident among endocrinologists, who have been found to engage in a high number of unnecessary medical behaviors (6). These findings prompted the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism (ACE) to join the Choosing Wisely initiative in 2022.

This publication outlines five essential strategies put forward by ACE as part of the

Decisiones Acertadas initiative. These strategies are designed to shift away from practices and interventions that research has shown to be limitedly effective. The findings underscore the importance of decreasing dependence on unnecessary medical technologies and procedures, aiming to improve the quality and safety of patient care in endocrinology.

Methodology

In October 2022, the collaboration between ACSC and ACE initiated the Choosing Wisely initiative in Endocrinology, focusing on a thoroughly reassessing field practices to establish specific improvement goals (Table 1). Utilizing a consensus strategy via two online Delphi method rounds, expert endocrinologists achieved a substantial consensus. This method allowed for an in-depth collection and analysis of specialist opinions (7–9). To minimize the impact of group conformity, participants received the results of the first round anonymously, enabling unbiased feedback and iterative refinement based on previous round outcomes (10).

The formulation of recommendations followed a systematic ten-stage approach:

1. Ethical considerations
2. Establishment of the review committee
3. Receipt and initial assessment of recommendations

4. Comprehensive review and categorization of recommendations
5. Systematic literature review and synthesis of evidence
6. Development and pilot testing of an initial questionnaire
7. Selection of the expert panel
8. Collection of responses and statistical analysis
9. Concluding meeting for dissemination and discussion of results
10. External validation of the final document

Table 1. General and Specific Objectives of the Decisiones Acertadas Initiative in Endocrinology

General objectives
Selecting five “do not” recommendations in Endocrinology clinical practice in Colombia to reduce the use of ineffective or unsafe technologies, thereby improving patient treatment quality and raising standards of care in our specialty.
Specific objectives
To assemble ACE members to start a self-regulatory process targeting the identification of unnecessary and inappropriate medical practices within Colombian endocrinology.
To select five “do not” recommendations using a robust and reproducible methodology framework with the aim of serving as a foundation for future efforts to reassess practices in endocrinology.
To design and execute a dissemination strategy for the chosen recommendations, tailored to healthcare professionals and the broader public, in order to promote the adoption of these recommendations.
To assess the initiative’s effectiveness in decreasing the utilization of non-recommended technologies by evaluating its impact on clinical practice.
To promote critical thinking within the medical community regarding the selection of diagnostic tests, emphasizing the potential impact on therapeutic decisions and the risks associated with difficult-to-interpret results, with the goal of avoiding unnecessary interventions.

Source: Authors’ own elaboration

1. Ethical considerations

This study was classified as risk-free, in accordance with Colombia’s Ministry of Health Resolution No. 8430/1993. A Participation Agreement, signed prior to the study, highlighted the protection of participants’ dignity and the integrity of data, assuring participants the right to withdraw at any time without repercussions. The research emphasized adherence to inclusion criteria to ensure objectivity and minimize biases, without offering financial compensation. In line with the Helsinki Declaration, the study mandated transparent result disclosure and a commitment to reveal any conflicts of interest or funding sources that might compromise ethical integrity.

2. Establishment of the review committee

The ACE formed a review committee comprising six experienced endocrinologists, three of whom specialized in epidemiology, tasked with evaluating the submitted recommendations. The primary responsibility of this committee was to preliminarily assess the quality and relevance of these recommendations before they were advanced to the expert panel for the consensus process. To safeguard the integrity and clinical pertinence of this process, the committee excluded individuals engaged in non-clinical functions within government health departments, Health Promotion Entities (*Entidades Promotoras de Salud, EPS*),

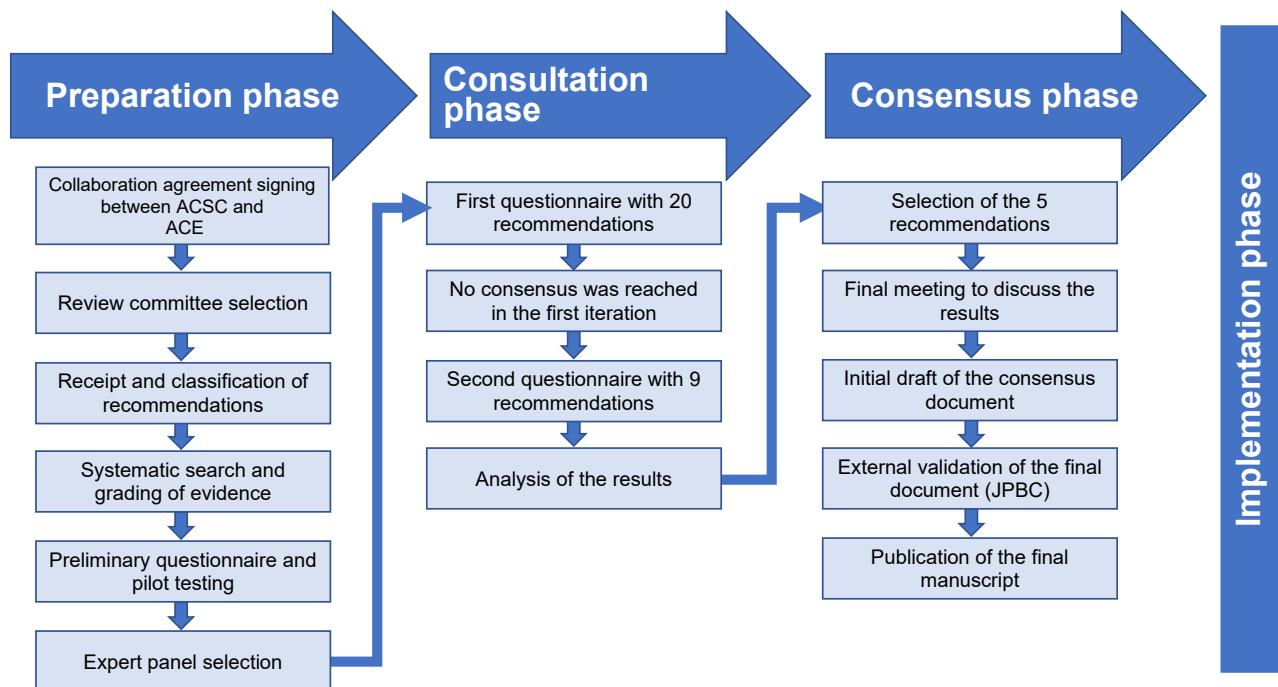


Figure 1. Flowchart of the Delphi Process for Developing Decisions Acertadas Recommendations in Endocrinology

Source: Authors' own elaboration

payer organizations, or those affiliated with companies involved in the production or distribution of medical technologies. This exclusion was aimed at reducing potential conflicts of interest.

3. Receipt and initial assessment of recommendations

ACE members were invited to submit ideas and recommendations regarding “do not do” actions using the Google Forms platform. They were encouraged to ground their suggestions on uncertainty regarding utility or the lack of conclusive evidence of effectiveness or potential harm. Subsequently, a review was undertaken, applying exclusion criteria to eliminate ambiguous suggestions, opinions lacking scientific support, personal criteria without substantial basis, remarks targeting other specialties, and recommendations to address underuse, such as “Remember to...”.

4. Comprehensive review and categorization of recommendations

After applying the exclusion criteria, the review committee performed a detailed

evaluation of the remaining recommendations, organizing them into categories like medication classes, diagnostic support, surgical and non-surgical procedures, devices, and others. This classification, determined by the frequency of proposals from ACE members, was designed to enhance understanding and organization.

5. Systematic literature review and synthesis of evidence

A thorough literature review was conducted using PubMed, LILACS, Embase, and Google Scholar, focusing on articles published in English, Spanish, and Portuguese from 2013 to 2023, and augmented by relevant studies provided by the review committee members. The review committee utilized the “Levels of Evidence 2011” framework from the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine to assess the evidence backing the shortlisted recommendations. Recommendations were graded with evidence levels from I to V, reflecting the strength and depth of the available research. To avoid information bias, these evidence levels were not initially revealed to the

Delphi panel but were made available during the deliberation rounds upon the panelists' requests.

6. Development and pilot testing of an initial questionnaire

A questionnaire incorporating the first 20 preselected recommendations was crafted and piloted with three endocrinologists, each possessing over five years of clinical experience spanning academia, public hospitals, and private practice, who were not involved in the study. Feedback from this pilot was used to enhance the wording and structure of the questionnaire.

7. Selection of the expert panel

Expert panel participants from various regions of Colombia were selected via convenience sampling, based on criteria including over five years of clinical endocrinology experience with a minimum caseload of 50 patients weekly. Additionally, participants were required to demonstrate engagement in continuous education with relevant certifications, contribute to scientific dialogue through publications and conference participation, and receive peer recognition through awards and endorsements (11,12). To ensure anonymity and impartiality, participants were assigned unique identifiers, P#R#, where "P#" represents the participant number from 1 to 11 and "R#" denotes the region of origin from 1 to 6. This system aimed to minimize bias and foster an environment conducive to the unbiased exchange of professional insights and critiques.

8. Collection of responses and statistical analysis

After the pilot test, the review process continued with a two-round online survey on Google Forms. In the first round, experts rated the relevance of each recommendation on an ordinal Likert scale from 1 (completely disagree) to 9 (completely agree), with 5 indicating neutrality (12,13). A consensus for a recommendation was established at an agreement level of $\geq 70\%$, with disagreement noted between 31% and 69%, and a consensus against recognized at $< 30\%$. If the first round failed to achieve sufficient consensus, the review committee advanced the top nine recommendations to a second iteration round.

During this phase, participants re-evaluated these recommendations, applying the Likert scale for new ratings. This method led to the identification of the final five recommendations that garnered the highest consensus.

9. Concluding meeting for dissemination and discussion of results

A concluding meeting was held to disseminate the study's findings, where detailed results were shared and deliberated with the review committee, peer reviewers, ACE members, and participating scientific societies. This session solidified the consensus and collected further input. Subsequently, an action plan for the implementation and distribution of the recommendations was developed, engaging experts, the scientific community, and the target patient groups in an interactive manner. The final five recommendations, along with contributions from other scientific societies, will be made available on the following website: <http://decisionesacertadas.sociedadescientificas.com>

10. External validation of the final document

After finalizing the draft containing the top five recommendations, which were collaboratively shaped by all consensus participants, it underwent review by an external expert in shared decision-making and overdiagnosis from the Mayo Clinic (JPBC). This review aimed to validate the quality and relevance of the recommendations.

Results

Between October 2022 and April 2023, ACE conducted the recommendation selection process for the *Decisiones Acertadas* initiative. A reviewing committee, comprised of KLPB, PACC, LMRG, CEBM, ARR, and HV-U, evaluated 211 submissions from 117 active ACE members via Google Forms. After applying exclusion criteria, 109 recommendations were deemed suitable for detailed analysis. Subsequently, the 20 most frequent recommendations were chosen (Table 2), with an analysis conducted on the evidence associated with these recommendations (Table 3).

Table 2. Preliminary Categorization of Recommendations by 117 ACE Participants

INCLUDED RECOMMENDATIONS (N= 109)	
Classification	Number of recommendations
Medications	21
Diagnostic tools	75
Surgical procedures	3
Non-surgical procedures	1
Medical devices	1
Others	8
EXCLUDED RECOMMENDATIONS (N=102)	
Reason for Exclusion	Number of recommendations
Ambiguous suggestions	7
Opinions lacking scientific support	5
Personal criteria without substantial basis	1
Remarks targeting other specialties	83
Recommendations to address underuse, for example, "Remember to..."	6

Source: Authors' own elaboration

Table 3. Systematic Search Algorithm in Databases

1. Statement: Do not order routine thyroid ultrasounds in the general population or in patients with hypothyroidism when the physical examination is normal.

PICODT Question: Should thyroid ultrasound be routinely ordered in the general population, patients with Hashimoto's thyroiditis, or patients with abnormal laboratory tests who do not present abnormal findings on physical examination?

- Population: General population, patients with Hashimoto's thyroiditis, and patients with abnormal laboratory tests.
- Intervention: Thyroid ultrasound.
- Comparator: Not performing thyroid ultrasound.
- Outcome: Diagnosis of thyroid cancer, diagnosis of thyroid nodules, fine needle aspiration, thyroidectomy, and radioactive iodine therapy.

- Study design included: Clinical practice guidelines, editorials, narrative reviews, opinion articles, systematic reviews.
- Time (publication of studies): January 2012 to May 2023.

Keywords:

- English: Task forces, advisory committees, ultrasonography, Hashimoto disease, thyroid function test, overdiagnosis, overtreatment, thyroid neoplasms, biopsies, fine needle aspiration, iodine radioisotopes.
- Portuguese: Comitês consultivos, ultrassonografia, doença de Hashimoto, testes de função tireóidea, sobrediagnóstico, sobretratamento, neoplasias da glândula tireoide, biópsia por agulha fina, iodo.
- Spanish: comités consultivos, ecografía, enfermedad de Hashimoto, pruebas de función de la tiroides, sobrediagnóstico, sobretratamiento, neoplasias de la tiroides, biopsia con aguja fina, yodo.

Search strategy*:

- Pubmed: (((((((((task forces[MeSH Terms]) OR (advisory committee[MeSH Terms])) AND (Ultrasonography[MeSH Terms])) AND (hashimoto disease[MeSH Terms])) OR (thyroid function test[MeSH Terms])) AND (Overdiagnosis)) OR (Overtreatments)) OR (thyroid neoplasms[MeSH Terms])) OR (iodine radioisotopes[MeSH Terms])) OR (biopsies, fine needle aspiration[MeSH Terms])). Filters applied: Consensus Development Conference, Editorial, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Personal Narrative, Practice Guideline, Review, Systematic Review, Humans, English, Portuguese, Spanish, from 2012/1/1 – 2023/5/30.
- EMBASE: (task forces OR advisory committee) AND (Ultrasonography) AND (thyroid function test) AND (Overdiagnosis OR Overtreatments OR thyroid neoplasms OR iodine radioisotopes OR biopsies, fine needle aspiration).
- LILCAS: Ultrasonography [Palavras] and thyroid function test [Palavras] or hashimoto disease [Palavras]

2. Statement: Do not request markers of bone turnover in patients with osteoporosis.

PICODT Question: Should bone turnover markers be requested in patients with osteoporosis to define treatment, monitor the condition, or prior to invasive dental procedures?

- Population: Patients with osteoporosis.
- Intervention: Bone turnover markers.
- Comparator: Not performing bone turnover markers.
- Outcome: Treatment for osteoporosis, monitoring of osteoporosis, and invasive dental procedures.
- Study designs included: Clinical practice guidelines, Expert consensus, Narrative reviews, Opinion articles, Systematic reviews, Case-control studies, Meta-analyses.
- Time (publication dates of studies): January 2005 to May 2023

Keywords:

- English: osteoporosis, osteogenesis, osteocalcin, alkaline phosphatase, bone resorption, hydroxyproline, reference standards.
- Portuguese: osteoporose, osteogênese, osteocalcina, fosfatase alcalina, reabsorção óssea, hidroxiprolina, padrões de referência.
- Spanish: osteoporosis, osteogénesis, osteocalcina, fosfatasa alcalina, resorción ósea, hidroxiprolina, estándares de referencia.

Search strategy *:

- Pubmed: ((((((osteoporosis[MeSH Terms]) AND (osteogenesis[MeSH Terms])) OR (osteocalcin[MeSH Terms])) OR (alkaline phosphatase[MeSH Terms])) OR (bone resorption[MeSH Terms])) OR (hydroxyproline[MeSH Terms])). Filters applied: Clinical Trial, Consensus Development Conference, Editorial, Government Publication, Guideline, Meta–Analysis, Personal Narrative, Practice Guideline, Review, Systematic Review, Humans, English, Portuguese, Spanish, from 2005/1/1 – 2023/5/30.
- EMBASE: (osteoporosis) AND (osteogenesis OR osteocalcin OR alkaline phosphatase OR bone resorption OR hydroxyproline)
- LILACS:
 - osteoporosis [Palabras] and osteogenesis [Palabras] or bone resorption [Palabras]
 - osteoporosis [Palabras] and osteocalcin [Palabras] or alkaline phosphatase [Palabras]
 - osteoporosis [Palabras] and bone resorption [Palabras] or hydroxyproline [Palabras]

3. Statement: Do not order basal insulin, post-load glucose, or using the HOMA index to assess insulin resistance in patients who are overweight, obese, or show clinical signs of insulin resistance.

PICODT Question: In patients with overweight, obesity, or clinical signs of insulin resistance, should basal insulin test, glucose post-load insulin test, and/or Homeostasis Model Assessment (HOMA) be requested to evaluate insulin resistance?

- Population: Patients with overweight, obesity, or clinical signs of insulin resistance.
- Intervention: Basal insulin test, glucose post-load insulin test, and/or Homeostasis Model Assessment (HOMA).
- Comparator: Not performing basal insulin test, glucose post-load insulin test, and/or HOMA index.
- Outcome: Insulin resistance.
- Study Designs included: Clinical practice guidelines, Expert consensus, Narrative reviews, Opinion articles, Systematic reviews, Randomized controlled trials, Meta-analyses.
- Time Frame (Publication Dates of Studies): January 2008 to May 2023

Keywords:

- English: mass screening, task forces, overweight, Obesity, insulin resistance,
- Portuguese: programas de rastreamento, sobrepeso, obesidade, resistência à insulina,
- Spanish: tamizaje masivo, sobrepeso, obesidad, resistencia a la insulina,

Search strategy *:

- Pubmed: (((mass screening[MeSH Terms]) AND (overweight[MeSH Terms])) OR (Obesity[MeSH Terms])) AND (insulin resistance[MeSH Terms]). Filters applied: Consensus Development Conference, Editorial, Government Publication, Guideline, Meta–Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, Humans, English, Portuguese, Spanish, from 2008/1/1 – 2023/5/30.
- EMBASE: (mass screening OR task forces) AND (overweight OR Obesity) AND (insulin resistance)
- LILACS:
 - overweight [Palabras] or Obesity [Palabras] and insulin resistance [Palabras]
 - mass screening [Palabras] and overweight [Palabras] and insulin resistance [Palabras]
 - mass screening [Palabras] and Obesity [Palabras] and insulin resistance [Palabras]

4. Statement: Do not perform routine measurements of vitamin D (25 [OH] vitamin D) in the general population.

PICODT Question: Should the measurement of 25-hydroxy vitamin D be routinely requested in the general population?

- Population: General population.
- Intervention: Measurement of 25-hydroxy vitamin D.
- Comparator: Not performing measurement of 25-hydroxy vitamin D.
- Outcome: Vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency, mortality, risk of fractures, cost-effectiveness.
- Study designs included: Clinical practice guidelines, Narrative reviews, Opinion articles, Systematic reviews, Cost-effectiveness evaluation.
- Time Frame (Publication Dates of Studies): January 2013 to May 2023

Keywords:

- English: mass screening, task forces, Vitamin D, vitamin d deficiencies.
- Portuguese: programas de rastreamento, Vitamina D, deficiência de Vitamina D.
- Spanish: tamizaje masivo, Vitamina D, deficiencia de Vitamina D.

Search strategy *:

- Pubmed: ((mass screening[MeSH Terms]) AND (Vitamin D[MeSH Terms])) OR (vitamin d deficiency[MeSH Terms]). Filters applied: Consensus Development Conference, Editorial, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Personal Narrative, Practice Guideline, Systematic Review, Humans, English, Portuguese, Spanish, from 2013/1/1 – 2023/5/30.
- EMBASE: (mass screening) AND (Vitamin D OR vitamin d deficiencies)
- LILACS: mass screening [Palabras] and Vitamin D [Palabras] or vitamin d deficiency [Palabras]

5. Statement: Do not routinely prescribe vitamin D, except in cases of deficiency (25 [OH] vitamin D < 12 ng/ml), osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or in patients with osteoporosis at risk of hypocalcemia.

PICODT Question: What are the indications for initiating supplementation of 25-hydroxy vitamin D?

- Population: Patients requiring initiation of supplementation with 25-hydroxy vitamin D.
- Intervention: Supplementation with 25-hydroxy vitamin D.
- Comparator: Not supplementing with 25-hydroxy vitamin D.
- Outcome: Osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, Osteoporosis.
- Study designs included: Randomized controlled trial, systematic review, meta-analysis, Narrative reviews, Opinion articles.
- Time (Publication Dates of Studies): January 2017 to May 2023

Keywords:

- English: cholecalciferol, calcifediol, vitamin d deficiency, hyperparathyroidism, Osteoporosis.
- Portuguese: colecalciferol, calcifediol, deficiência de vitamina D, osteomalacia, hiperparatireoidismo, osteoporose
- Spanish: colecalciferol, calcifediol, deficiencia de vitamina D, osteomalacia, hiperparatireoidismo, osteoporosis

Search strategy *:

- Pubmed: (((cholecalciferol[MeSH Terms]) OR (calcifediol[MeSH Terms])) AND (vitamin d deficiency[MeSH Terms]) OR (hyperparathyroidism[MeSH Terms]) OR (osteoporosis[MeSH Terms])). Filters applied: Consensus Development Conference, Editorial, Government Publication, Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Systematic Review, Humans, English, Portuguese, Spanish, from 2017/1/1 – 2023/5/30.
- EMBASE: (cholecalciferol OR calcifediol) AND (vitamin d deficiency OR hyperparathyroidism OR osteoporosis)
- LILACS:
 - cholecalciferol [Palabras] or calcifediol [Palabras] and vitamin d deficiency [Palabras]
 - cholecalciferol [Palabras] or calcifediol [Palabras] and hyperparathyroidism [Palabras]
 - cholecalciferol [Palabras] or calcifediol [Palabras] and osteoporosis [Palabras]

Note: *It wasn't necessary to include keywords in languages other than English in the search formulas. This is because, within the filters applied in each of the search engines, the search is delimited to the three corresponding languages (English, Spanish, and Portuguese). Therefore, the articles found in the search correspond solely and exclusively to these three languages.

Source: Authors' own elaboration

The expert panel for the Delphi process comprised 11 endocrinologists (Table 4), representing diverse regions of the country: Atlantic Coast (SEGB), Central Region (AMSO, HTC), Coffee Region (AMS), Northwestern Region (ARG, CABB), Northeastern Region (LPPS, JAMM, JBPB), and Southwest Region (KRE, DNPG). Anonymity of interventions and panelists was maintained until the second round of iteration. During the initial iteration round, one panelist requested a synthesis of evidence related to insulin measurement, while three

others requested information related to vitamin D. The selection of recommendations in the first Delphi round was based on group median and arithmetic mean scores, as well as agreement levels on an 8 and 9-point Likert scale (Table 5). Since all 20 recommendations received a group median of 9, the reviewing committee chose 9 recommendations for the second iteration (Table 6). The top 5 recommendations with the highest percentage of agreement among participants were then selected.

Table 4. Expert Panel Composition (P#R#): Participants Identified by Participant Number and Region of Origin

Participant	Practice >5 years; >50 patients/week	Highly skilled	Previous contributions	Peer recognition
P1R1	Yes	Yes	Conference speaker, national publication	Positive referrals from other endocrinologists
P2R2	Yes	Yes	Conference speaker, national/international publication	Committee of experts

P3R2	Yes	Yes	Conference speaker, national/international publication	Committee of experts
P4R3	Yes	Yes	Conference speaker, national publication	Positive referrals from other endocrinologists
P5R4	Yes	Yes	Conference speaker, national/international publication	Committee of experts, ACE 2016 Academic Excellence Award
P6R4	Yes	Yes	Conference speaker, national/international publication	Committee of experts, ACE 2014 Academic Excellence Award
P7R5	Yes	Yes	Conference speaker, continuing medical education	Positive referrals from other endocrinologists
P8R5	Yes	Yes	Conference speaker, national publication	Positive referrals from other endocrinologists
P9R5	Yes	Yes	Conference speaker, national publication	Positive referrals from other endocrinologists
P10R6	Yes	Yes	Conference speaker, national publication	Committee of experts
P11R6	Yes	Yes	Conference speaker, national/international publication	Committee of experts

Source: Authors' own elaboration

Table 5. Initial Iteration Results of the Twenty Initial Questions

Statement	Mean	Median	Agreement (%)
Do not order routine thyroid ultrasounds in the general population or in patients with hypothyroidism when the physical examination is normal.	8.9	9.0	100
Do not request markers of bone turnover in patients with osteoporosis.	8.7	9.0	90.9
Do not perform routine measurements of vitamin D (25 [OH] vitamin D) in the general population.	8.4	9.0	90.9
Do not order basal insulin, post-load glucose, or use the HOMA index to assess insulin resistance in patients who are overweight, obese, or that show clinical signs of insulin resistance.	8.7	9.0	90.9

Do not routinely prescribe vitamin D, except in cases of deficiency (25 [OH] vitamin D < 12 ng/ml), osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or in patients with osteoporosis at risk of hypocalcemia.	8.7	9.0	100
Do not order bone densitometry in women under 65 years of age or men under 70 years of age who do not present risk factors for osteoporosis.	8.7	9.0	100
Do not order continuous glucose monitoring in patients on oral or injectable antidiabetic treatment with low risk of hypoglycemia.	8.5	9.0	90.9
Do not prescribe medication for patients with prediabetes without first implementing lifestyle changes.	8.4	9.0	81.8
Do not routinely prescribe levothyroxine in individuals with subclinical hypothyroidism. Based on evidence from observational studies, its use may be considered in individuals under 65 years with persistently elevated TSH levels (e.g., >7 mIU/L), or in individuals over 65 years with TSH >10 mIU/L, or in the context of assisted reproductive therapies with TSH > 4 mIU/ml.	8.3	9.0	72.7
Do not prescribe antiresorptive agents without clear indication, for example in patients with low bone mass without criteria for initiation, and in patients <50 years old (only with alteration in the Z-score).	8.9	9.0	100
Do not prescribe medications such as ibandronate if there are more appropriate alternatives available for the management of osteoporosis.	8.9	9.0	100
Do not order FSH, LH, or estradiol in women who are receiving exogenous sex hormones (oral contraceptives, injectable contraceptives, subdermal implants, hormone replacement therapy).	9.0	9.0	100
Do not order routine petrosal sinus sampling in all patients with Cushing's disease.	7.8	9.0	81.8
Do not order basal growth hormone (basal GH) for the study of acromegaly or under suspicion of autonomous growth hormone secretion.	9.0	9.0	100
Do not prescribe osteoporosis therapy without clarifying if there is an underlying secondary cause.	8.6	9.0	90.9

Do not order fine–needle aspiration biopsy (FNAB) for thyroid nodules < 1 cm or in patients with poor life expectancy.	8.7	9.0	90.9
Do not order thyroid ultrasound at intervals of less than one year for low–risk thyroid nodules, according to the ATA/TIRADS classification.	8.9	9.0	100
Do not order free testosterone to investigate hypogonadism in men or hyperandrogenism or hypoactive sexual desire disorder in women.	8.3	9.0	72.7
Do not order plasma catecholamines, urine catecholamines, chromogranin A, vanillylmandelic acid, or homovanillic acid in patients suspected of pheochromocytoma or paraganglioma. Instead of these tests, request fractionated metanephrines and normetanephrines in urine or plasma.	8.7	9.0	90.9
Do not order a pooled prolactin test when suspecting hyperprolactinemia.	9.0	9.0	100

Source: Authors’ own elaboration

Table 6. Results of the Second Iteration of the Nine Preselected Questions

Statement	Mean	Median	% Agreement
Do not order routine thyroid ultrasounds in the general population or in patients with hypothyroidism when the physical examination is normal.	8.9	9.0	100
Do not request markers of bone turnover in patients with osteoporosis.	8.7	9.0	100
Do not perform routine measurements of vitamin D (25 [OH] vitamin D) in the general population.	8.5	9.0	87.5
Do not order basal insulin, post–load glucose, or use the HOMA index to assess insulin resistance in patients who are overweight, obese, or that show clinical signs of insulin resistance.	8.4	9.0	87.5
Do not routinely prescribe vitamin D, except in cases of deficiency (25 [OH] vitamin D < 12 ng/ml), osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or in patients with osteoporosis at risk of hypocalcemia.	8.5	9.0	88.8

Do not order continuous glucose monitoring in patients on oral or injectable antidiabetic treatment with low risk of hypoglycemia.	7.8	8.0	66.7
Do not prescribe medication for patients with prediabetes without first implementing lifestyle changes.	7.4	8.0	66.7
Do not routinely prescribe levothyroxine in individuals with subclinical hypothyroidism. Based on evidence from observational studies, its use may be considered in individuals under 65 years with persistently elevated TSH levels (e.g., >7 mIU/L), or in individuals over 65 years with TSH >10 mIU/L, or in the context of assisted reproductive therapies with TSH > 4 mIU/ml.	8.0	8.0	55.5
Do not prescribe osteoporosis therapy without clarifying if there is an underlying secondary cause.	7.6	8.0	62.5

Source: Own elaboration

Recommendations from the Experts

1. Do not order routine thyroid ultrasounds in the general population or patients with hypothyroidism when the physical examination is normal.

Results of the second iteration: Median of 9.0 and 100% agreement rate.

Justification: The recommendation against routine thyroid ultrasounds in patients without detectable abnormalities during clinical examination is grounded in the phenomenon of overdiagnosis in thyroid cancer. This has led to a significant increase in the detection of small tumors, particularly those measuring less than 1 cm, without a corresponding rise in mortality rates (14–16). Consequently, unnecessary treatments such as fine needle aspirations, thyroidectomies, and radioactive iodine therapies have become prevalent (17,18). However, these interventions not only lack significant impact on recurrence or mortality rates (19) but also have the potential

to negatively impact the long-term well-being of patients (20,21).

Studies indicate that patients may experience emotional responses similar to those observed with other malignancies, despite low-risk thyroid cancer typically having a less aggressive clinical course (22–26). Additionally, it is crucial to consider the additional economic burden, as managing thyroid cancer entails substantial costs in the Colombian context (27). Therefore, it is imperative to refrain from indiscriminate thyroid ultrasounds and instead utilize them judiciously for cases with suitable indications (18). This recommendation does not apply to patients with high-risk conditions, such as mutations in the RET gene for multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2), patients with three or more family members with thyroid carcinoma, and patients with prior neck radiation (28–30).

2. Do not request markers of bone turnover in patients with osteoporosis.

Results of the second iteration: Median of 9.0 and 100% agreement rate.

Justification: The recommendation against using bone turnover markers in patients with osteoporosis, whether to assess treatment efficacy and adherence or before undergoing invasive dental procedures, is based on various factors. These factors include the variability in bone turnover marker results (31,32), lack of standardization in their measurement (31), and weak correlation with fracture risk and mandibular osteonecrosis (33,34). Additionally, research suggests that these markers lack reliable predictive ability in the context of invasive dental procedures (35,36).

A meta-analysis of seven observational studies revealed that a serum type 1 collagen C-terminal telopeptide (sCTX) cutoff point of 150 pg/mL had a sensitivity of 57% (95% CI: 41–71%) and a specificity of 72% (95% CI: 64–79%). The positive likelihood ratio (LR+) was 2 (95% CI: 1.3–3.1), the negative likelihood ratio (LR-) was 0.6 (95% CI: 0.4–0.9), and the diagnostic odds ratio (DOR) was 3.4 (95% CI: 1.5–7.7). These findings suggest that as a preoperative marker, sCTX is not adequate for predicting the risk of developing drug-related osteonecrosis of the jaws (36).

Despite this recommendation, it's crucial to acknowledge that it contradicts certain guidelines for postmenopausal osteoporosis management (37–39). Although some guidelines classify certain recommendations related to bone turnover markers as A or B, suggesting their use for assessing therapeutic compliance and efficacy of osteoporosis treatment, the evidence supporting this is limited. Hence, it's essential to consider these factors when making clinical decisions and to recognize the challenges in practically applying biochemical bone turnover markers in our specific context.

3. Do not order basal insulin, post-load glucose, or use the HOMA index to assess insulin resistance in patients who are overweight, obese, or show clinical signs of insulin resistance.

Results of the second iteration: Median of 9.0 and 87.5% agreement rate.

Justification: Various indices, such as Homeostasis Model Assessment (HOMA), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

(QUICKI), Matsuda Index, and Insulin Secretion-Sensitivity Index-2 (ISSI-2), are utilized in clinical research to quantify insulin resistance, adjusting for variables like age, sex, and ethnicity (40–43). Elevated levels of these indices in research settings have been linked to clinical conditions like abdominal obesity, low HDL levels, hypertriglyceridemia, hyperglycemia, fatty liver, polycystic ovary syndrome, and hypertension (40,41,44,45). However, certain limitations exist in their clinical application:

- Lack of universal validation for clinical use (40).
- Variability in insulin measurement due to lack of standardization in immunoassay tests (42,46).
- Inconsistencies in reference intervals among laboratories (42,46).
- Potential inaccuracies due to changes in beta cell function over time (40).
- The post-load glucose insulin test may overestimate insulin resistance in as many as 25% of individuals evaluated (40,47).
- Low intraindividual reproducibility has been observed in insulin measurement (46).

These limitations in the clinical application of basal and post-load insulin support the recommendation to avoid their use in overweight, obese, or clinically insulin-resistant patients (48). Consequently, the presence of insulin resistance is typically inferred from clinical criteria like the presence of metabolic syndrome and insulin resistance syndrome (49).

Throughout this research, some experts discussed the potential utility of triglyceride levels as indirect markers of insulin resistance, either individually or in conjunction with glucose or HDL cholesterol. It was suggested that in patients with prediabetes and triglycerides equal to or greater than 150 mg/dL, there might be a higher probability of insulin resistance (50). Additionally, it was noted that the triglyceride-glucose index exhibited a more robust correlation with adiponectin levels in individuals with insulin resistance compared to other indirect indices such as HOMA-IR and QUICKI (51). Among Caucasians, an elevated

triglyceride-HDL ratio, notably surpassing 3.0 for men and 2.5 for women, has been correlated with insulin resistance (52,53). However, these indices discussed by certain study participants did not undergo a Delphi process or systematic searches, unlike the focused analysis conducted for basal and post-load insulin levels in assessing insulin resistance. Consequently, due to this consensus, a routine recommendation for evaluating insulin resistance based on triglyceride levels or related indices cannot be established.

4. Do not perform routine measurements of vitamin D (25 [OH] vitamin D) in the general population.

Results of the second iteration: Median of 9.0 and 87.5% agreement rate.

Justification: Vitamin D has been associated with various effects, both skeletal and extra-skeletal, as evidenced by preclinical and observational studies. However, findings from randomized clinical trials like VITAL, ViDA, and D2d suggest that vitamin D supplementation in individuals with 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels at or above 20 ng/ml does not significantly impact cancer prevention, cardiovascular events, falls, or the onset of type 2 diabetes *mellitus* (54–58). Additionally, over 60 Mendelian randomization studies, designed to mitigate confounding biases, have yielded null effects

regarding the association between genetically reduced 25OHD levels and disease risk (59).

Conversely, correcting severe vitamin D deficiency, defined as a serum 25OHD concentration below 12 ng/ml, has shown benefits. Thus, specific high-risk groups, such as those with limited sun exposure, malabsorption syndromes, or undergoing osteoporosis treatments that may predispose to hypocalcemia, may benefit from assessing their vitamin D levels. In such cases, measuring 25-hydroxyvitamin D levels can offer both cost-effectiveness and clinical relevance.

4.1. Fractures. Over the past two decades, placebo-controlled prospective studies with follow-ups of up to 5.3 years have not been able to demonstrate the efficacy of high doses of vitamin D, administered annually, quarterly, or monthly, as well as low daily doses, in preventing fractures (55,56,60–68) (Table 7). Furthermore, two studies using single high doses of vitamin D reported significant increases in fracture incidents. The first study, which administered 300,000 IU of vitamin D2 annually via intramuscular injections over three years, observed a substantial increase in hip fractures among women (hazard ratio [HR] 1.82; 95% confidence interval [CI] 1.12–2.99), but not among men (61). The second study, which administered an annual oral dose of 500,000 IU of cholecalciferol, noted an overall increase in fractures (HR 1.26; 95% CI 1.00–1.59), attributed to falls (62).

Table 7. Fracture Incidence in Placebo-Controlled Clinical Trials of Vitamin D

Study, year, reference	Location	Intervention	Participants detail	Baseline vitamin D levels	Post-treatment vitamin D levels	Follow-up period	Hazard Ratio for fractures
Bolus studies involving large single doses							
Smith <i>et al.</i> , 2007 (61)	England	300,000 IU I.M. vitamin D2 injection annually over 3 years	9,440 people (4,354 men, 5,086 women) aged 75 years	22.4 ng/mL	29.6 ng/mL	3 years	Hip fracture: Women 1.82 (95% CI 1.12–2.99), Men 1.22 (95% CI 0.52–1.97)

Sanders <i>et al.</i> , 2010 (62)	Australia	Single annual dose of 500,000 IU cholecalciferol orally	2,256 community-dwelling women aged ≥70 years at high risk of fracture	22.4 ng/mL	30 ng/mL	3–5 years	Fracture: 1.26 (95% CI, 1.00–1.59; P = .047)
High-dose vitamin D studies: monthly vs. every four months administration							
Waterhouse <i>et al.</i> , 2023 (63) (D-Health trial)	Australia	60,000 IU oral cholecalciferol every month	20,326 adults aged 60–84 years, with 45.7% (9,295) women and a mean age of 69.3 years (SD 5.5)	31 ng/mL	46 ng/mL	5.1 years	Fracture risk overall HR 0.94 [95% CI 0.84–1.06]
Trivedi <i>et al.</i> , 2003 (64)	UK	100,000 IU oral cholecalciferol every four month	2,686 participants (2,037 men, 649 women), aged 65–85, from the general community	21.2 ng/mL	29.6 ng/mL	5 years	Any first fracture: Total 0.78 (95% CI 0.61–0.99); Men 0.83 (95% CI 0.61–1.03); Women 0.68 (95% CI 0.46–1.01)
Lyons <i>et al.</i> , 2007 (65)	UK	100,000 IU oral ergocalciferol (vitamin D ₂) every four months	3,440 individuals (2,624 women and 816 men) residing in residential or care homes	21.6 ng/mL	32 ng/mL	3 years	First fracture: 0.95 (95% CI 0.79–1.15)
Khaw <i>et al.</i> , 2017 (ViDA trial) (54)	New Zealand	Starting with 200,000 IU of vitamin D ₃ , then monthly doses of 100,000 IU	5,110 healthy volunteers aged 50–84, with 42% women (2,139) and 58% men (2,969)	25.2 ng/mL	46.8–52.8 ng/mL	3.4 years	Any first fracture: 0.98 (95% CI 0.92–1.06)
Studies using oral daily doses							
Lips <i>et al.</i> , 1996 (66)	Netherlands	400 IU daily	2,578 persons (1,916 women, 662 men) aged ≥70 years	10 ng/mL	24.8 ng/mL	3.5 years	Hip fracture: 1.09 (95% CI 0.73–1.63), Peripheral fracture: 0.92 (0.66–1.27)

Meyer <i>et al.</i> , 2002 (67)	Norway	400 IU daily	1,144 residents from 51 nursing homes	20 ng/mL	25.6 ng/mL	2 years	Hip fracture: 1.18 (95% CI 0.81–1.71), Peripheral fracture: 1.03 (0.75–1.40)
Grant <i>et al.</i> , 2005 (68)	UK	800 IU daily	5,292 participants aged ≥70 years, ambulatory before a low-trauma fracture	15 ng/mL	24.8 ng/mL	5 years	Secondary prevention of low-trauma fractures: 0.99 (95 CI 0.86–1.15)
Bischoff-Ferrari <i>et al.</i> , 2020 (60) (DO-HEALTH trial)	Switzerland, France, Germany, Portugal, Austria	2,000 IU daily	2,157 adults aged ≥70 years, no major health events in 5 years prior	22 ng/mL	37.6 ng/mL	3 years	Nonvertebral fractures: 1.03 (95 CI 0.75–1.43)
LeBoff <i>et al.</i> , 2022 (55) (VITAL trial)	USA	2,000 IU daily	25,871 participants, comprising men over 50 and women over 55, including 5,106 Black individuals	30 ng/mL	41.2 ng/mL	5.3 years	0.98 (95% CI 0.89–1.08)

Source: Authors' own elaboration

Recent large-scale clinical trials, such as the VITAL trial and the D-Health study, have highlighted the ineffectiveness of vitamin D alone in reducing fracture risks (55,63). In the VITAL trial, supplementation with cholecalciferol did not significantly reduce the risk of fractures (total, non-vertebral, and hip) compared to placebo among healthy middle-aged and older adults not selected for vitamin D deficiency, low bone mass, or osteoporosis (55). Notably, a subgroup of 401 participants with serum 25(OH)D levels below 12 ng/mL, showed a lower fracture rate compared to those with higher levels. In the D-Health study, large monthly doses of 60,000 IU did not significantly alter the general fracture risk (63).

In addition, the co-administration of vitamin D with calcium has proven beneficial, reducing the risk of hip fractures (relative risk [RR] 0.61–0.84) and all fractures (RR 0.74–0.95), according to a recent umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials of vitamin D (69). However, this reduction in fracture risk was not seen in studies that only assessed community-dwelling individuals or those receiving only vitamin D compared to a placebo or control, indicating that the benefits of vitamin D and calcium supplementation on fracture prevention are primarily limited to institutionalized populations (69).

4.2. Falls. In five clinical trials spanning 2 to 5 years (54,62,70–72) (Table 8), various doses

of vitamin D were investigated. Despite higher serum 25(OH)D concentrations in the treatment group compared to the placebo group (39 ng/mL

versus 27 ng/mL), no significant differences in fall incidence were observed between the groups.

Table 8. Falls Incidence in Placebo-Controlled Clinical Trials of Vitamin D

Study	Location	Intervention	Participants detail	Baseline vitamin D levels	Post-treatment vitamin D levels	Follow-up period	Hazard Ratio for falls
Sanders <i>et al.</i> , 2010 (62)	Australia	Single annual dose of 500,000 IU of cholecalciferol	2256 community-dwelling women, aged 70 or older, at high fracture risk	19.6 ng/mL	22–29.6 ng/mL	3.5 years	1.15; 95% CI 1.02–1.30; P = .03
Khaw <i>et al.</i> , 2017 (ViDA trial) (54)	New Zealand	Starting with 200,000 IU of vitamin D3, then monthly doses of 100,000 IU	5,110 healthy volunteers aged 50–84, with 42% women (2,139) and 58% men (2,969)	25.2 ng/mL	46.8–52.8 ng/mL	3.4 years	0.99 (95% CI 0.92–1.07; P=0.82)
Waterhouse <i>et al.</i> , 2021 (70) (D-Health Trial)	Australia	60,000 IU oral cholecalciferol every month	21,315 participants aged 60–84 years, including 9,780 women (46%) and 11,530 men (54%)	31.2 ng/mL	46 ng/mL	4.3 years	1.02, 95% CI 0.95–1.10
LeBoff <i>et al.</i> , 2020 (71) (VITAL trial)	USA	2,000 IU daily	25,871 adults, men aged 50+ and women aged 55+ (mean age: 67.1 years), with no history of cancer or cardiovascular disease at baseline	30.8 ng/mL	41.2 ng/mL	5.3 years	0.97; 95% CI, 0.90–1.05, P = .50
Appel <i>et al.</i> , 2021 (72)	USA	1,000 IU daily	688 participants aged 70+, at high fall risk, with serum 25-hydroxyvitamin D levels of 10–29 ng/mL.	26.8 ng/mL	33.2 ng/mL	2 years	0.94 [95% CI, 0.76 to 1.15]; P = 0.54

Source: Authors' own elaboration

4.3. Cancer. Clinical trials using low daily doses ranging from 2000 to 4000 IU or high doses of 100,000 IU of oral cholecalciferol every four months did not demonstrate a reduction in cancer incidence over a follow-up period of up to 5.3 years (56,57,64,73–75). For instance, in the FIND study (74), which included 2,495 participants, supplementation with either 1600 IU daily or 3200 IU daily for 5 years did not decrease the incidence of invasive cancer (1600 IU/d [HR: 1.14; 95% CI: 0.75–1.72; P = 0.55] and 3200 IU/d [HR: 0.95; 95% CI: 0.61–1.47; P = 0.81]). Additionally, the D-Health trial (75), using monthly doses of 60,000 IU of cholecalciferol,

did not impact cancer mortality, consistent with previous findings from Mendelian randomization studies (59) (Table 9). Further analysis of the VITAL study, a large-scale randomized clinical trial, revealed a decreased cancer risk among individuals with a normal BMI (less than 25 kg/m²), although this analysis was not adjusted for multiple comparisons. Additionally, this analysis revealed a potential reduction in cancer risk among African Americans, alongside an observed increase in cancer mortality starting from the fourth year of follow-up (57). These findings suggest that extending the follow-up period beyond four years could yield modest mortality benefits.

Table 9. Cancer Incidence in Placebo-Controlled Clinical Trials of Vitamin D

Study	Location	Intervention	Participants detail	Baseline vitamin D levels	Post-treatment vitamin D levels	Follow-up period	Hazard Ratio for cancer
Trivedi <i>et al.</i> , 2003 (64)	UK	100,000 IU oral cholecalciferol every four month	2,686 participants (2,037 men, 649 women), aged 65–85, from the general community	21.2 ng/mL	29.6 ng/mL	5 years	1.09 (0.86 to 1.36); P = 0.47
Scragg <i>et al.</i> , 2018 (ViDA trial) (56)	New Zealand	Starting with 200,000 IU of vitamin D3, then monthly doses of 100,000 IU.	5110 adult community residents aged 50 to 84 years	25.2 ng/mL	30.8 ng/mL	3.3 years	1.01 (95% CI, 0.81–1.25; P = .95).
Manson <i>et al.</i> , 2019 (57) (VITAL trial)	USA	2,000 IU daily	25,871 participants, men ≥50 and women ≥55, cancer-free (except non-melanoma skin cancer) and without cardiovascular disease at baseline	30.8 ng/mL	41.2 ng/mL	5.3 years	0.96; 95% CI, 0.88 to 1.06; P = 0.4

Chatterjee <i>et al.</i> , 2021 (73)	USA	4,000 IU daily	2385 participants (mean age: 60 years, mean 25-hydroxyvitamin D: 28 ng/mL) with prediabetes, overweight/obesity, and no cancer history in the past 5 years	28 ng/mL	54 ng/mL	2-4 years	1.07 (95% CI 0.70, 1.62)
Virtanen <i>et al.</i> , 2022 (74) (FIND Trial)	Finland	1600 IU daily or 3200 IU daily	2,495 male participants aged 60+ years and post-menopausal females aged 65+ years, without prior CVD or cancer	29.2 ng/mL	40 - 48 ng/mL	5 years	Invasive cancer 1600 IU/d (HR: 1.14; 95% CI: 0.75-1.72; P = 0.55), and 3200 IU/d (HR: 0.95; 95% CI: 0.61-1.47; P = 0.81)
Neale <i>et al.</i> , 2022 (75) (D-Health Trial)	Australia	60,000 IU oral cholecalciferol every month	21,315 participants aged 60-84 years	31.2 ng/mL	46 ng/mL	5 years	Cancer mortality: 1.15 (95% CI 0.96 to 1.39; P = 0.13)

Source: Authors' own elaboration

4.4. Cardiovascular events. The VITAL, FIND, and ViDA clinical trials failed to demonstrate a reduction in major cardiovascular events with vitamin D supplementation (Table 10) (56,57,74). However, in the D-Health trial (76), the vitamin D group showed a lower incidence of these events compared to the placebo group (HR: 0.91, 95% CI 0.81-1.01), particularly among participants taking cardiovascular medications at baseline (HR: 0.84, 95% CI: 0.74-0.97; P for

interaction=0.12). Additionally, the vitamin D group exhibited lower rates of myocardial infarction (HR: 0.81, 95% CI: 0.67-0.98) and coronary revascularization (HR: 0.89, 95% CI: 0.78-1.01). While no differences were noted in stroke rates (HR: 0.99, 95% CI: 0.80-1.23), these findings suggest a potential cardiovascular benefit from vitamin D supplementation, albeit with a small absolute risk difference and a confidence interval consistent with no effect.

Table 10. Cardiovascular Events Incidence in Placebo–Controlled Clinical Trials of Vitamin D

Study	Location	Intervention	Participants detail	Baseline vitamin D levels	Post-treatment vitamin D levels	Follow-up period	Hazard Ratio for cardiovascular events
Trivedi <i>et al.</i> , 2003 (64)	UK	100,000 IU oral cholecalciferol every four month	2,686 participants (2,037 men, 649 women), aged 65–85, from the general community	21.2 ng/mL	29.6 ng/mL	5 years	Men 0.91 (0.76 to 1.09), P = 0.30 Women 0.89 (0.63 to 1.27), P = 0.52
Manson <i>et al.</i> , 2019 (57) (VITAL trial)	USA	2,000 IU daily	25,871 participants, men ≥50 and women ≥55, cancer-free (except non-melanoma skin cancer) and without cardiovascular disease at baseline	30.8 ng/mL	41.2 ng/mL	5.3 years	0.97; 95% CI, 0.85 to 1.12; P = 0.69
Virtanen <i>et al.</i> , 2022 (74) (FIND Trial)	Finland	1600 IU daily or 3200 IU daily	2,495 male participants aged 60+ years and post-menopausal females aged 65+ years, without prior CVD or cancer	29.2 ng/mL	40 – 48 ng/mL	5 years	1600 IU/d (HR: 0.97; 95% CI: 0.63–1.49), and 3200 IU/d (HR: 0.84; 95% CI: 0.54– 1.31)
Scragg <i>et al.</i> , 2018 (56) (ViDA trial)	New Zeland	Starting with 200,000 IU of vitamin D3, then monthly doses of 100,000 IU	5110 adult community residents aged 50 to 84 years	25.2 ng/mL	30.8 ng/mL	3.3 years	1.02 (95% CI, 0.87–1.20)
Thompson <i>et al.</i> , 2023 (76) (D–health trial)	Australia	60,000 IU oral cholecalciferol every month	21,315 participants aged 60–84 years	31.2 ng/mL	46 ng/mL	5 years	Major cardiovascular events: 0.91, 95% CI 0.81 to 1.01. Participants taking cardiovascular drugs at baseline (0.84, 0.74 to 0.97; P for interaction =0.12)

Source: Authors’ own elaboration

4.5. Diabetes. In the Tromsø and D2d studies, the administration of 20,000 IU of cholecalciferol weekly for five years and 4,000 IU daily for four years, respectively, did not significantly prevent the transition from prediabetes to type 2 diabetes (Table 11) (58,77). However, detailed analysis of a subset of 103 D2d participants with initial 25-hydroxyvitamin D levels below 12 ng/mL showed a hazard ratio of 0.38 (95% CI, 0.18–0.80) in the vitamin D supplemented group, suggesting a protective effect in those with severe

deficiency (58). Moreover, a recent meta-analysis involving data from three clinical trials reported a 15% decrease in the risk of progressing from prediabetes to diabetes (58,77–79). Nonetheless, the benefits from lifestyle modifications and metformin, which decrease the progression rates by 58% and 31% respectively, are more substantial (80). Thus, the slight benefits derived from vitamin D supplementation do not support its widespread recommendation as a preventive measure for diabetes progression.

Table 11. Diabetes Incidence in Placebo-Controlled Clinical Trials of Vitamin D

Study	Location	Intervention	Participants detail	Baseline vitamin D levels	Post-treatment vitamin D levels	Follow-up period	Hazard Ratio for diabetes
Jorde <i>et al.</i> , 2016 (77) (Tromsø trial)	Norway	20,000 IU of oral cholecalciferol weekly	511 participants (mean age 62 years, 314 males) diagnosed with prediabetes through oral glucose tolerance testing	24 ng/mL	48.8 ng/mL	5 years	0.90; 95% CI 0.69–1.18, Cox regression, P = .45, intention to treat analysis
Pittas <i>et al.</i> , 2019 (58) (D2d trial)	USA	4,000 IU daily	2423 adults fulfilling at least two of three glycemic criteria for prediabetes (fasting plasma glucose 100–125 mg/dL; postprandial plasma glucose 140–199 mg/dL; glycated hemoglobin 5.7–6.4%)	30.8 ng/mL	41.2 ng/mL	2–4 years	0.97; 95% CI, 0.85 to 1.12; P = 0.69

<p>Kawahara <i>et al.</i>, 2022 (79) (DPVD Trial)</p>	<p>Japan</p>	<p>Eldecalcitol 0.75 µg daily</p>	<p>1256 participants, with a mean age of 61.3 years and 59.1% women, who had impaired glucose tolerance as defined by a 75g oral glucose tolerance test and glycated hemoglobin level</p>	<p>20.9 ng/mL</p>	<p>Without changes</p>	<p>2.9 years</p>	<p>0.69, 95% CI, 0.51 to 0.95; P = 0.020</p>
--	--------------	---------------------------------------	---	-------------------	------------------------	------------------	--

Source: Authors' own elaboration

4.6 Other outcomes. During the final consensus meeting, various outcomes were assessed, including asthma (81,82), respiratory infections (83,84), COVID-19 infection (85,86), autoimmune diseases (87), and infertility (88). Like the previously analyzed outcomes, a potential benefit for individuals with severe vitamin D deficiency was identified. However, it is critical to acknowledge that these outcomes did not undergo a systematic literature review or application of the Delphi method, therefore the conclusions do not completely encompass these results.

5. Do not routinely prescribe vitamin D, except in cases of deficiency (25 [OH] vitamin D < 12 ng/ml), osteomalacia, secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or in patients with osteoporosis at risk of hypocalcemia.

Results of the second iteration: Median of 9.0 and 88.8% agreement rate.

Justification: Clinical trials have shown that vitamin D supplementation does not provide significant benefits to individuals with levels above 20 ng/mL but does offer more reliable

and positive results for those below 12 ng/mL. Thus, there is insufficient evidence to advocate for routine vitamin D supplementation across the general population. Recommendations should be specifically directed toward high-risk groups, including individuals with 25-hydroxyvitamin D levels below 12 ng/mL at risk of osteomalacia, those with secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency, or osteoporosis patients susceptible to medication-induced hypocalcemia (59,89,90).

During the consensus discussions, the precise definition of vitamin D deficiency was debated. Although there is consensus that levels below 12 ng/mL denote deficiency and levels above 30 ng/mL denote sufficiency, the classification for levels between 12 and 30 ng/mL remains ambiguous (91). Factors such as racial (50) and age-related differences (51), variable sun exposure (51), differences in fat distribution, pregnancy (92,93), protein carriers, (94,95) and, the lack of standardized assays (96,97), contribute to this uncertainty. These factors hinder the ability to establish a clear consensus on what constitutes deficiency within this range.

Further deliberations emphasized the need to update existing management guidelines based

on our study's findings and a thorough literature review (98,99). A proposal was made to redefine the criteria for vitamin D insufficiency and deficiency to avoid unnecessary supplementation in cases where it is not clearly indicated. This change would allow for a more personalized and evidence-based approach to managing vitamin D levels in patients with endocrine disorders, thereby enhancing patient care and outcomes.

Discussion

This study established five "do not" recommendations to enhance medical care for patients with endocrine disorders in Colombia. These recommendations were unveiled during a webinar introducing the second cohort of "Decisiones Acertadas", accessible on the Colombian Association of Scientific Societies' YouTube channel. This marked the inception of disseminating the study's findings and implementing recommendations in clinical practice, with the overarching goal of improving decision-making in endocrinology for the benefit of patients.

One of the key recommendations emphasizes avoiding routine thyroid ultrasounds in patients without detectable anomalies during clinical examination. This aligns with similar guidance from other Choosing Wisely initiatives, such as those in the United States, Canada, Australia, Italy, and Brazil (100). In Colombia, where thyroid cancer prevalence is notable (101–103) and many diagnosed lesions are smaller than 1 centimeter (25), evidence suggests overdiagnosis (25,104,105) and unnecessary aggressive treatment for low-risk thyroid lesions (106). Implementing this recommendation could substantially influence clinical practice in the country. Local studies on cost-effectiveness and quality of life are crucial for assessing its implementation.

Furthermore, consensus participants unanimously agreed to avoid the use of bone turnover markers in the context of osteoporosis. Notably, this recommendation has not been identified in other Choosing Wisely initiatives worldwide. This absence could be attributed

to the discrepancy with current management guidelines, which allow clinicians to decide on the use of these markers for monitoring and assessing treatment adherence, despite their diagnostic limitations (37–39). Given the high prevalence of osteoporosis in Colombia, further research is needed to evaluate the potential impact of incorporating these markers into our clinical practice.

Another one of the recommendations was to avoid ordering basal insulin, glucose post-load tests, or HOMA index measurements in overweight, obese, or clinically insulin-resistant patients. This guideline mirrors the emphasis placed on it by the Choosing Wisely initiative in Australia, highlighting the lack of standardization and the significant costs associated with these tests, as discussed in our consensus. With approximately 9 out of every 100 Colombians affected by diabetes *mellitus* (107,108) and more than half of the Colombian adult population being overweight or obese (109), this recommendation gains further significance given the target population. To reduce the unnecessary use of these tests, conducting local studies to understand the frequency and reasons behind their request in our clinical setting is essential.

Finally, experts have recommended avoiding routine measurement of vitamin D levels in the general population due to lack of evidence supporting widespread supplementation (89). These recommendations align with the Choosing Wisely initiatives in Canada and Australia, reinforcing the findings reported in this consensus. A study conducted in the Colombian population (90) revealed that more than 80% of the requests for the 25-hydroxyvitamin D test yielded values above 15 ng/mL, with the majority of patients in this group showing no abnormalities in the phosphocalcic profile. This underscores the perception of overutilization of this test and the surplus of subsequent treatment. Additionally, the study raised the possibility of changing the "sufficiency" cutoff point from 30 to 20 ng/ml, which would significantly increase the proportion of the population classified as normal, from 25% to 78.8%. Therefore, refraining from routinely requesting the 25-hydroxyvitamin D test and instead concentrating on directing

supplementation in the risk groups identified by consensus would assist in mitigating the influx of unnecessary requests for vitamin D and decreasing associated overtreatment.

The identification of these five “do not” recommendations in the context of endocrinology in Colombia marks a significant step forward in the pursuit of more effective and rationalized medical care. However, the real challenge lies in the effective implementation of these recommendations in daily clinical practice (6,110). To address this challenge, three key strategies are proposed:

1. Medical staff education: Initiating a training program that includes lectures and practical workshops, available both in-person and online, to ensure accessibility and wide dissemination of knowledge among healthcare professionals.
2. Patient education: Developing informational resources and tools for shared decision-making, aimed at instructing patients about the risks and benefits of tests and treatments, thus encouraging active participation in their medical care.
3. Integration into digital medical records: Incorporating alerts in the electronic medical records of some healthcare providers to discourage these five unrecommended practices and to evaluate their effectiveness as a de-implementation strategy.

This collaborative approach among healthcare professionals, patients, and healthcare systems is essential for advancing towards clinical practices that prioritize efficiency, safety, and patient well-being, grounded in the best available evidence.

Conclusion

This article presents the results of the *Decisiones Acertadas* initiative in Endocrinology, led by the ACSC. Our goal was to identify inappropriate practices and provide “do not” recommendations to avoid ineffective, unsafe, or unnecessary diagnostic tests, treatments, and procedures. Recommendations include refraining from routine

thyroid ultrasound and avoiding the use of bone turnover markers in osteoporosis patients. It is also discouraged to measure basal insulin and/or glucose post-load in individuals with overweight, obesity, or clinical signs of insulin resistance, as well as routinely measuring 25 (OH) vitamin D levels and prescribing vitamin D supplements in the general population. By adhering to these recommendations, endocrinology professionals can deliver more efficient, effective, and safe care, ensuring optimal patient management based on the strongest scientific evidence.

Limitations

Despite efforts to ensure broad representation of endocrinologists nationwide in the expert panel, it’s crucial to acknowledge potential underrepresentation from certain regions and varying perspectives from experts with different contexts and experience levels. Moreover, the Delphi method’s nature imposes limitations on fully capturing intricacies and complex contexts in responses.

Another limitation is the exclusive focus on adult patients in deriving recommendations from the Delphi method. Thus, it’s essential to acknowledge that these recommendations may not directly apply to other populations, such as children or pregnant women, who may have distinct clinical requirements.

These limitations underscore the importance of interpreting the recommendations within their context and considering additional evidence sources and expert viewpoints across diverse populations and clinical contexts. Moreover, it is advisable for scientific societies to establish self-regulatory initiatives addressing specific population needs and enriching the evidence base in endocrinology.

Ethical statement

This study was classified as risk-free in accordance with Colombia’s Ministry of Health Resolution No. 8430/1993 and followed the Helsinki Declaration.

Authors' contributions

Karen Lorena Palacios-Bayona, Pablo Alberto Castaño-Ceballos, Lina Marcela Restrepo-Giraldo, Carlos Esteban Builes-Montaño, Alex Ramírez-Rincón: Conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, validation, writing – original draft; Henry Tovar-Cortes, Katherine Restrepo-Erazo, Margarita Sierra-Osorio, Sonia Esperanza Gómez-Benjumea, Lina Patricia Pradilla-Suarez, Doly Nubia Pantoja-Guerrero, Alejandro Román-González, Hernando Vargas-Uricoechea, Carlos Alfonso Builes-Barrera, José Alfonso Mora-Morantes, Juan Bernardo Pinzón-Barco, Alejandro Marín-Sánchez: Data curation, formal análisis, investigation, validation, writing – review & editing.

Funding

The Colombian Association of Endocrinology funded the systematic literature search and offered methodological guidance for conducting the Delphi panel.

Conflicts of interest

Carlos E. Builes Montaño has received consulting or speaker fees from Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Boehringer Ingelheim, Redordati Rare Diseases, Abbott and Amryt.

No other authors of this consensus declare conflicts of interest and did not receive any compensation for their participation.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism for their support in the *Decisiones Acertadas* initiative, aimed at improving management standards for patients with endocrine disorders in Colombia. Special thanks to Neurobusiness® for their assistance in conducting the systematic literature search for the final recommendations and guiding the Delphi panel development. Furthermore, we extend our appreciation to Dr. Juan Pablo Brito-Campana for his meticulous review of the manuscript.

References

- [1] Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, *et al.* Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017 Jul 8;390(10090):156–168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32585-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32585-5)
- [2] Born KB, Levinson W. Choosing Wisely campaigns globally: A shared approach to tackling the problem of overuse in healthcare. *J Gen Fam Med*. 2018 Dec 21;20(1):9–12. <https://doi.org/10.1002/jgf2.225>
- [3] Levinson W, Kallewaard M, Bhatia RS, Wolfson D, Shortt S, Kerr EA. Choosing Wisely International Working Group. Choosing Wisely: a growing international campaign. *BMJ Qual Saf*. 2015 Feb;24(2):167–74. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2014-003821>
- [4] Levinson W, Giraldo M. Choosing Wisely. *Colomb. J. Anesthesiol* 2022 Aug 3;50(4). <https://doi.org/10.5554/22562087.e1047>
- [5] Chant ED, Crawford M, Yang CW, Fisher ES, Morden NE, Ganguli I. Sources of Low-Value Care Received by Medicare Beneficiaries and Associated Spending Within US Health Systems. *JAMA Netw Open*. 2023;6(9):e2333505. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.33505>
- [6] Ospina NS, Salloum RG, Maraka S, Brito JP. De-implementing low-value care in endocrinology. *Endocrine* 2021 Aug;73(2):292–300. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02732-y>
- [7] Jünger S, Payne SA, Brine J, Radbruch L, Brearley SG. Guidance on Conducting and REporting DELphi Studies (CREDES) in palliative care: Recommendations based on a methodological systematic review. *Palliat Med*. 2017 Sep;31(8):684–706. <https://doi.org/10.1177/0269216317690685>
- [8] Hunter KE, Webster AC, Clarke M, Page MJ, Libesman S, Godolphin PJ, *et al.* Development of a checklist of standard

- items for processing individual participant data from randomised trials for meta-analyses: Protocol for a modified e-Delphi study. *PLoS One* 2022;17(10 October):1–10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275893>
- [9] Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(6):e20476. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020476>
- [10] Fernández-Ávila DG, Rojas MX, Rosselli D. El método Delphi en la investigación en reumatología: ¿lo estamos haciendo bien? *Rev Colomb Reumatol [Internet]*. 2020;27(3):177–89. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.04.001>
- [11] Taylor E. We Agree, Don't We? The Delphi Method for Health Environments Research. *HERD*. 2020 Jan;13(1):11–23. <https://doi.org/10.1177/1937586719887709>
- [12] Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: A narrative review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 17;102(7):e32829. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032829>
- [13] Jebb AT, Ng V, Tay L. A Review of Key Likert Scale Development Advances: 1995–2019. *Front Psychol*. 2021 May 4;12:637547. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.637547>
- [14] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;140(4):317–22. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>
- [15] Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, *et al.* An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003 Apr;13(4):381–7. <https://doi.org/10.1089/105072503321669875>
- [16] Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current Controversies in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer: Reducing Overtreatment in an Era of Overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jan 17;108(2):271–280. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac646>
- [17] Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jun;8(6):468–470. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30115-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30115-7)
- [18] Acosta GJ, Singh Ospina N, Brito JP. Overuse of thyroid ultrasound. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023 Oct 1;30(5):225–230. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000814>
- [19] Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current Controversies in Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer: Reducing Overtreatment in an Era of Overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jan 17;108(2):271–280. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac646>
- [20] Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010 May 5;102(9):605–13. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq099>
- [21] Jensen CB, Saucke MC, Francis DO, Voils CI, Pitt SC. From Overdiagnosis to Overtreatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Thematic Analysis of Attitudes and Beliefs of Endocrinologists, Surgeons, and Patients. *Thyroid*. 2020 May;30(5):696–703. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0587>
- [22] Collée GE, van der Wilk BJ, van Lanschot JJB, Busschbach JJ, Timmermans L, Lagarde SM, *et al.* Interventions that Facilitate Shared Decision-Making in Cancers with Active Surveillance as Treatment Option: a Systematic Review of Literature. *Curr Oncol Rep*. 2020 Jul 28;22(10):101. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00962-3>
- [23] Nickel B, Brito JP, Moynihan R, Barratt A, Jordan S, McCaffery K. Patients' experiences of diagnosis and management of papillary thyroid microcarcinoma: a

- qualitative study. *BMC Cancer*. 2018 Mar 2;18(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4152-9>
- [24] Agostino TA, Shuk E, Maloney EK, Zeuren R, Tuttle RM, Bylund CL. Treatment decision making in early-stage papillary thyroid cancer. *Psychooncology*. 2018 Jan;27(1):61–68. <https://doi.org/10.1002/pon.4383>
- [25] Sanabria A. Experience with Active Surveillance of Thyroid Low-Risk Carcinoma in a Developing Country. *Thyroid*. 2020 Jul;30(7):985–991. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0522>
- [26] Brito JP, Moon JH, Zeuren R, Kong SH, Kim YG, Iñiguez-Ariza NM, *et al.* Thyroid Cancer Treatment Choice: A Pilot Study of a Tool to Facilitate Conversations with Patients with Papillary Microcarcinomas Considering Treatment Options. *Thyroid*. 2018 Oct;28(10):1325–1331. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0105>
- [27] Wandurraga Sánchez EA, Marín Carrillo LF, Natera Melo AK, Giraldo CMG, Niño Prato F, Arenas Quintero HM, *et al.* Características clínicas, histopatológicas y terapéuticas del cáncer de tiroides en Colombia: serie de 1.096 pacientes. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;6(1):5–12. <https://doi.org/10.53853/encr.6.1.462>
- [28] Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1531–1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00020-X)
- [29] Alexander EK, Doherty GM, Barletta JA. Management of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jul;10(7):540–548. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00139-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00139-5)
- [30] Edwards M, Brito JP, Salloum RG, Hoang J, Singh Ospina N. Implementation strategies to support ultrasound thyroid nodule risk stratification: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Oct;99(4):417–427. <https://doi.org/10.1111/cen.14942>
- [31] Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017 Sep;28(9):2541–2556. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4082-4>
- [32] Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005 Nov;26(4):97–122.
- [33] Tian A, Ma J, Feng K, Liu Z, Chen L, Jia H, *et al.* Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2019 Feb 28;14(1):68. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1100-6>
- [34] Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, LeBoff MS, Cauley JA, Robbins JA, *et al.* Bone Turnover Markers Are Not Associated With Hip Fracture Risk: A Case-Control Study in the Womens Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1199–1208. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3471>
- [35] Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, *et al.* Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Sep;68(9):2241–7. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.043>
- [36] Traboulsi-Garet B, Jorba-García A, Camps-Font O, Alves FA, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E. Is serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen a reliable parameter for predicting the risk of medication-related osteonecrosis of the jaws? A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Clin Oral Investig*. 2022 Mar;26(3):2371–2382. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04383-3>
- [37] Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, *et al.* UK clinical guideline for the prevention

- and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022 Apr 5;17(1):58. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>
- [38] Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, *et al.* American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis— 2020 Update Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020 May;26(Suppl 1):1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
- [39] Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel Rueda Plata P, Sánchez Escobar F, Chalem Choueka M, González Reyes MÁ, *et al.* II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(3):184–210. <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.006>
- [40] Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG Iori, *et al.* II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chil.* 2015;143(5):627–36. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000500012>
- [41] Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 Jan;294(1):E15– 26. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00645.2007>
- [42] Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Aug;30(8):1549–1563. <https://doi.org/10.1002/oby.23503>
- [43] Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol.* 2011 Nov 23;11:158. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-158>
- [44] Takahashi K, Nakamura H, Sato H, Matsuda H, Takada K, Tsuji T. Four Plasma Glucose and Insulin Responses to a 75g OGTT in Healthy Young Japanese Women. *J Diabetes Res.* 2018 Jan 30;2018:5742497. <https://doi.org/10.1155/2018/5742497>
- [45] Vaidya RA, Desai S, Moitra P, Salis S, Agashe S, Battalwar R, *et al.* Hyperinsulinemia: an early biomarker of metabolic dysfunction. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2023 May 2;4:1159664. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2023.1159664>
- [46] Rosli N, Kwon HJ, Lim J, Yoon YA, Jeong JS. Measurement comparability of insulin assays using conventional immunoassay kits. *J Clin Lab Anal.* 2022 Jul;36(7):e24521. <https://doi.org/10.1002/jcla.24521>
- [47] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, *et al.* Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709–28. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
- [48] Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- [49] Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May–Jun;9(3):237–52. <https://doi.org/10.4158/EP.9.S2.5>
- [50] Thamattoor A. Race/ethnicity differences in vitamin D levels and impact on cardiovascular disease, bone health,

- and oral health. medRxiv [Internet]. 2021;25:2021.01.02.21249149. <http://medrxiv.org/content/early/2021/01/04/2021.01.02.21249149.abstract>
- [51] Kaya A. Vitamin D Seasonal Variation of Old Aged People in Konya Residential Care in Turkey. *Eurasian J Med Oncol*. 2017;2(1):32–4. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2017.95867>
- [52] Murguía-Romero M, Jiménez-Flores JR, Sigríst-Flores SC, Espinoza-Camacho MA, Jiménez-Morales M, Piña E, *et al.* Plasma triglyceride/HDL-cholesterol ratio, insulin resistance, and cardiometabolic risk in young adults. *J Lipid Res*. 2013 Oct;54(10):2795–9. <https://doi.org/10.1194/jlr.M040584>
- [53] Borrayo G, Basurto L, González-Escudero E, Díaz A, Vázquez A, Sánchez L, *et al.* TG/HDL-C ratio as cardio-metabolic biomarker even in normal weight women. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Apr–Jun;14(2):261–267. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.261>
- [54] Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA Jr, *et al.* Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jun;5(6):438–447. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
- [55] LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, *et al.* Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med*. 2022 Jul 28;387(4):299–309. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202106>
- [56] Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, *et al.* Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation and Cancer Risk: A Post Hoc Analysis of the Vitamin D Assessment Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
- [57] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.* VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019 Jan 3;380(1):33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>
- [58] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, *et al.* D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 8;381(6):520–530. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900906>
- [59] Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, Trajanoska K, Rivadeneira F, Richards JB. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Feb;18(2):96–110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>
- [60] Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, *et al.* DO-HEALTH Research Group. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Nov 10;324(18):1855–1868. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909>
- [61] Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Dec;46(12):1852–7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
- [62] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 May 12;303(18):1815–22. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>

- [63] Waterhouse M, Ebeling PR, McLeod DSA, English D, Romero BD, Baxter C, *et al.* The effect of monthly vitamin D supplementation on fractures: a tertiary outcome from the population-based, double-blind, randomised, placebo-controlled D-Health trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 May;11(5):324–332. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00063-3)
- [64] Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003 Mar 1;326(7387):469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
- [65] Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, *et al.* Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2007 Jun;18(6):811–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0309-5>
- [66] Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996 Feb 15;124(4):400–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003>
- [67] Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002 Apr;17(4):709–15. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.4.709>
- [68] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, *et al.* RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 May 7–13;365(9471):1621–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)63013-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)63013-9)
- [69] Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, Ajjour S, Assaad M, Jabbour Y, *et al.* Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Feb 17;107(3):882–898. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab742>
- [7] Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, English DR, *et al.* Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo-controlled D-Health Trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021 Dec;12(6):1428–1439. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12759>
- [71] LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthon P, Chou SH, Kotler G *et al.* VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Sep 1;105(9):2929–38. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa311>
- [72] Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, Blackford AL, Sternberg AL, Miller ER 3rd, *et al.* STURDY Collaborative Research Group. The Effects of Four Doses of Vitamin D Supplements on Falls in Older Adults : A Response-Adaptive, Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Feb;174(2):145–156. <https://doi.org/10.7326/M20-3812>
- [73] Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, *et al.* D2d Research Group. Vitamin D Supplementation for Prevention of Cancer: The D2d Cancer Outcomes (D2dCA) Ancillary Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Aug 18;106(9):2767–2778. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab153>
- [74] Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, *et al.* Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in

- the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022 May 1;115(5):1300–1310. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>
- [75] Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, *et al.* The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Feb;10(2):120–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
- [76] Thompson B, Waterhouse M, English DR, McLeod DS, Armstrong BK, Baxter C, *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ.* 2023 Jun 28;381:e075230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>
- [77] Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I, *et al.* Vitamin D 20,000 IU per Week for Five Years Does Not Prevent Progression From Prediabetes to Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1647–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4013>
- [78] Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, Dawson-Hughes B, Vickery EM, Angellotti E, *et al.* Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data From 3 Randomized Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2023 Mar;176(3):355–363. <https://doi.org/10.7326/M22-3018>
- [79] Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, Kasagi F, Kawahara C, *et al.* Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ.* 2022 May 25;377:e066222. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066222>
- [80] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, *et al.* Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393–403. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012512>
- [81] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, *et al.* Effect of Vitamin D3 Supplementation on Severe Asthma Exacerbations in Children With Asthma and Low Vitamin D Levels: The VDKA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Aug 25;324(8):752–760. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>
- [82] Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, *et al.* National Heart, Lung, and Blood Institute's AsthmaNet. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 May;311(20):2083–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5052>
- [83] Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, *et al.* Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 May;9(5):276–292. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6)
- [84] Pham H, Waterhouse M, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, Armstrong BK, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on acute respiratory tract infection in older Australian adults: an analysis of data from the D-Health Trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Feb;9(2):69–81. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30380-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30380-6)
- [85] Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, *et al.* Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT). *BMJ.* 2022 Sep 7;378:e071230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071230>
- [86] Brunvoll SH, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg

- KT, *et al.* Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022 Sep 7;378:e071245. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071245>
- [87] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ*. 2022 Jan 26;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- [88] Bezerra Espinola MS, Bilotta G, Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D3 with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2021 Mar;37(3):251-254. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1760820>
- [89] Cummings SR, Rosen C. VITAL Findings – A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation. *N Engl J Med*. 2022 Jul 28;387(4):368-370. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2205993>
- [90] Builes Barrera CA. Comportamiento de los niveles de 25 hidroxí-vitamina D, calcio y paratohormona en una población de 20 a 60 años en Medellín- Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2017 Oct 9;4(3):14-9. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.131>
- [91] Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, *et al.* Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020 Nov 10;4(12):e10417. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>
- [92] Agudelo-Zapata Y, Maldonado-Acosta LM, Sandoval-Alzate HF, Poveda NE, Garcés MF, Cortés-Vásquez JA, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels throughout pregnancy: A longitudinal study in healthy and preeclamptic pregnant women. *Endocr Connect*. 2018 May;7(5):698-707. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0055>
- [93] Guagnano MT, D'Ardes D, Di Giovanni P, Rossi I, Boccatonda A, Bucci M, *et al.* Gender, Obesity, Fat Distribution and 25-Hydroxyvitamin D. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2023 Jun 11;59(6):1123. <https://doi.org/10.3390/medicina59061123>
- [94] Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free Vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10(MAY):1-12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>
- [95] Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 10;10:910. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910>
- [96] Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, Herrmann M. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcif Tissue Int*. 2023 Feb;112(2):158-177. <https://doi.org/10.1007/s00223-022-00961-5>
- [97] Haris A, Lam YPY, Wootton CA, Theisen A, Marzullo BP, Schorr P, *et al.* Differentiation of Dihydroxylated Vitamin D 3 Isomers Using Tandem Mass Spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2022 Jun 1;33(6):1022-1030. <https://doi.org/10.1021/jasms.2c00085>
- [98] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [99] Vásquez-Awad D, Alberto Cano-Gutiérrez C, Gómez-Ortiz A, Ángel González M, Guzmán-Moreno R, Ignacio Martínez-Reyes J, *et al.* Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med*. 2017;39(2):120-5498.
- [100] Dora JM, Biscolla RPM, Caldas G, Cerutti J, Graf H, Hoff AO, *et al.* Choosing Wisely

- for Thyroid Conditions: Recommendations of the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 1;65(2):248–252. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000323>
- [101] La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, *et al.* Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer.* 2015 May 1;136(9):2187–95. <https://doi.org/10.1002/ijc.29251>
- [102] Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Thyroid cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016 Sep;44 Suppl 1:S150–S157. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.017>
- [103] Uricoechea HV, Chaparro JH, Cabrera IM DV. Epidemiología del cáncer de tiroides. Análisis de resultados en Sudamérica y Colombia. *Rev Med [Internet].* 2015;37(2):140–63.
- [104] Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Sep 2;63(5):462–469. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000168>
- [105] Rosario PW, Ward LS, Graf H, Vaisman F, Mourão GF, Vaisman M. Thyroid nodules ≤ 1 cm and papillary thyroid microcarcinomas: Brazilian experts opinion. *Arch Endocrinol Metab.* 2019 Sep 2;63(5):456–461. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000166>
- [106] Sanabria A, Kowalski LP, Shah JP, Nixon IJ, Angelos P, Williams MD, *et al.* Growing incidence of thyroid carcinoma in recent years: Factors underlying overdiagnosis. *Head Neck.* 2018 Apr;40(4):855–866. <https://doi.org/10.1002/hed.25029>
- [107] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An Epidemiologic Analysis of Diabetes in Colombia. *Ann Glob Health.* 2015 Nov–Dec;81(6):742–53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>
- [108] Anillo-Arrieta LA, Flórez-Lozano KC, Tuesca-Molina R, Acosta-Vergara T, Rodríguez-Acosta S, Aschner P, *et al.* Glycemic status and health-related quality of life (HRQOL) in populations at risk of diabetes in two Latin American cities. *Qual Life Res.* 2023 Aug;32(8):2361–2373. <https://doi.org/10.1007/s11136-023-03398-x>
- [109] Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia. (2015). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/CFI/documento-metodologico-ensin-2015.pdf>
- [110] Palacios-Bayona, KL. 'Optimizing TSH Testing: Minimizing Overdiagnosis and Unnecessary Interventions'. Hypothyroidism – Causes, Screening and Therapeutic Approaches [Working Title], IntechOpen, 26 Apr. 2024. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005108>



DIABETRICS

ROSUPLUS[®]

Rosuvastatina + Ácido fenofibríco

NUEVO

Tecnología
unigel[™]



Tecnología única,

PLUS

en Beneficios

¿CÓMO INICIAR



SOLIQUA®

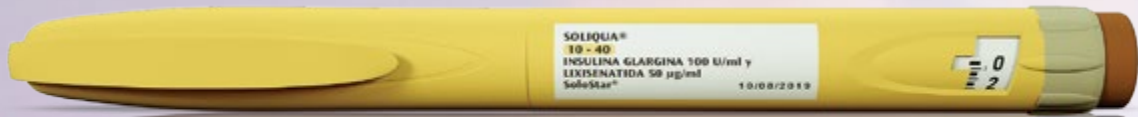
insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida



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>