

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 11, número 3, 2024

En esta edición

Clasificación de la diabetes: del síndrome de diabetes a la medicina de precisión

La relación Ca/P ayuda a identificar a los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tendrán resultados positivos en la gammagrafía con 99mTc-Sestamibi

Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo

Prevalencia de hipotiroidismo en una población de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica

Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar?

Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa

Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina

Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura

Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética

Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina

El primer artículo sobre acromegalia publicado en Cuba, una joya de la literatura endocrinológica



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

Preventia[®] PRO



24g
Proteína

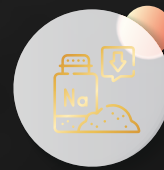
Alimento en polvo a base de **aislado de proteína de suero de leche**. No contiene azúcar añadida y es bajo en grasa.



Proteína
Aislada de
Suero de
leche



Bajo aporte
kilocalórico



Bajo
aporte de
sodio

Conoce más en:

www.diabetrics.com/nutricionalespreventia

Síguenos en nuestras redes:

  @PreventiaOficial   Preventia Podcast

Anchor Spotify

Tabla de contenidos

Editorial

Nueva clasificación para la diabetes
Luz Angela Casas Figueroa **334**

Artículos originales

La relación Ca/P ayuda a identificar a los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tendrán resultados positivos en la gammagrafía con ^{99m}Tc-Sestamibi
Edward Andrés Díaz Rodríguez, Humberto Varela Ramírez, María del Pilar Montilla Velásquez, Klissman Leonardo Ortega-Anaya **337**

Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo
Maria Raad-Sarabia, Gustavo Aroca-Martínez, Carlos Cassiani Miranda, Enrique Ramos-Clason, Andrés Tirado Otálvaro, Rodrigo Daza Arnedo, Daniel Porto-Corbacho, Zulay Mondol Almeida, Emilio Juan Guardela, Mario Pineda Paternina, Kevin Llanos Almaro, Astrid Velasco Gómez, Libardo Gomez-Alvarez, María Benavides Guillem, Jorge Rico-Fontalvo **350**

Prevalencia de hipotiroidismo en una población de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica
Cesar Augusto Restrepo-Valencia, Jose Vicente Aguirre Arango, Carlos Hernán Restrepo Duque **368**

Artículos de revisión

Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar?
Natalia Ramírez Arenas, Martín Toro-Ramos, Angélica González-Patiño **382**

Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa
Gabriel Jaime Matta Herrera, Miguel Mendoza-Fuentes **394**

Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina
Jeiver Aldubar Contreras Romero, Kevin Guillermo Castro-Gomez, Maria Paula Morales-Ortigoza, Ana María Mora-Vargas, Sandra Liliana Cabezas Martínez, Harold Felipe Saavedra-López **416**

Casos clínicos

Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura
Andrés Felipe Fuentes Lemos, Valentina Torres Londoño, Miguel Folleco Unigarro, Edgard Nessim Dayán **434**

Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética
Sara Isabel Noreña Gómez, Angélica María Calero Polanco, Gina Marcela González Valencia, Johana Botero Hernández, Adriana Carolina Forero Torres, Nora Alejandra Zuluaga Espinosa **442**

Página del residente

Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina
Bryan Nicolás Losada Calderón, Pablo Alejandro Almeida Mora, Jesús Gabriel García Mármol, Hugo Rafael Corrales-Santander **450**

Historia de la Endocrinología

El primer artículo sobre acromegalia publicado en Cuba, una joya de la literatura endocrinológica
Dagoberto Álvarez Aldana **464**

Política editorial **472**

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

Clasificación de la diabetes: del síndrome de diabetes a la medicina de precisión

Luz Angela Casas Figueroa  ^{1, 2}

¹Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

²Universidad Icesi, Cali, Colombia

Cómo citar: Casas Figueroa LA. Clasificación de la diabetes: del síndrome de diabetes a la medicina de precisión. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e913. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.913>

Recibido: 06 de octubre, 2024

Aceptado: 11 de octubre, 2024

Publicado: 16 de octubre, 2024

Al reflexionar sobre la evolución en el conocimiento de la diabetes y para lograr su clasificación, es crucial volver a los inicios del siglo XX, cuando el doctor Himsworth del University College Hospital Medical School de Londres realizó sus estudios in vivo y en humanos. En 1936 publicó:


Se puede ver fácilmente que si este factor sensibilizante se limita por debajo de un cierto grado, entonces la insulina en el cuerpo será relativamente impotente y aparecerán los síntomas y signos de hipoinsulinismo, clínicamente reconocibles como diabetes *mellitus*. Esta consideración me llevó a sugerir que podría existir un tipo de diabetes *mellitus* que se debiera, no a la falta de insulina, sino más bien a la falta de este factor sensibilizante (1).

Igualmente anota en otro de sus estudios:

Los resultados de la prueba de insulina-glucosa muestran que, mientras la respuesta sensible es la regla en los grupos de edad

más jóvenes, la insensibilidad se obtiene en los grupos de edad madura; la deficiencia primaria de insulina es solo una de las causas del síndrome diabético, aunque no la más común (2).

El concepto de síndrome lo acuñó porque incluía un grupo de desórdenes que diferían en sus características clínicas, bioquímicas y causas. Posteriormente, el doctor Lawrence soportó en sus estudios que algunos pacientes eran deficientes de insulina y otros no, sin embargo, solo hasta el advenimiento del desarrollo del radioinmunoensayo por los doctores Berson y Yalow se logró demostrar que los individuos con diabetes en edad adulta tendían a presentar niveles de insulina más altos que el promedio (3). Estos hallazgos proporcionaron las bases del concepto de la resistencia a la insulina, jugando un papel fundamental en lo que se denominaría diabetes tipo 2. En 1955, el doctor Hugh-Jones describió la diabetes en Jamaica y reconoció dos tipos, que denominó: diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (4).

 **Correspondencia:** Luz Angela Casas, Fundación Valle del Lili, Cra. 98 #18-49, Comuna 17, Cali (Valle del Cauca), Colombia. Correo-e: luzangelacasas@hotmail.com

A partir de 1965, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó el Primer Reporte del Consenso Internacional sobre la Clasificación de la Diabetes, basado en la edad de la instauración y la necesidad de la aplicación de insulina para la sobrevivida; además, la OMS reconoció otros tipos de diabetes como: diabetes frágil, resistente a la insulina, gestacional, pancreática, iatrogénica y endocrina. En 1980, el comité de expertos propuso los términos "diabetes *mellitus* insulino dependiente o tipo 1" y "diabetes *mellitus* no insulino dependiente o tipo 2". En 1985, la OMS adicionó la diabetes *mellitus* relacionada con la malnutrición y también otra con un enfoque relacionado con el manejo farmacológico de los pacientes. Pasaron muchos años de investigación y publicaciones que demostraron las diferentes etiologías de la diabetes y, desde el año 2021, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, según sus siglas en inglés) la categorizó de acuerdo con su etiología y se dio importancia a la autoinmunidad, producción de insulina por células beta y resistencia a la insulina, además se incluyeron otros tipos de diabetes como: monogénica, enfermedades de páncreas exocrinos, inducida por drogas o químicos y diabetes *mellitus* gestacional (5-6). Adicionalmente, el grupo de Leif, referido como la clasificación Ahlqvist, introdujo subgrupos dependiendo de las características clínicas y fisiopatológicas, con medición de parámetros como presencia de autoanticuerpos GAD65, edad al momento del diagnóstico de diabetes, IMC, HbA1c al inicio del diagnóstico y estimaciones de la evaluación del modelo homeostático de la capacidad de secreción de insulina (HOMA2-B) y la resistencia a la insulina (HOMA2-IR). Estos subgrupos fueron: diabetes autoinmune severa, diabetes severa con deficiencia de insulina, diabetes severa resistente a la insulina, diabetes leve relacionada con obesidad y diabetes leve relacionada con la edad (7).

Es importante ver que, con el pasar del tiempo y el crecimiento acelerado del conocimiento de la mano de la tecnología, un mundo interrelacionado por las comunicaciones hace que se vayan consolidando saberes, cuestionando y mejorando conceptos en pro del ser humano, de tal manera

que se plantean subgrupos en la clasificación de la diabetes. Estos subgrupos demuestran patrones distintos clínicamente, con comorbilidades, progresión de enfermedad, complicaciones y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, renales e hígado graso (8). Se plantea, por supuesto, que cada individuo se ubica en un punto del espectro de variación fenotípica, determinado por su genética y mezcla de lo no genético, lo que representa su salud metabólica y estado de diabetes. En la revisión narrativa realizada por los doctores Matta Herrera y Mendoza-Fuentes (9), en esta edición de la revista, se enfatizó en la importancia de una clasificación adecuada, con el fin de dar más precisión en tratamientos y se planteó con esto, prevención de complicaciones y disminución de costos.

Se pretende entonces, que la medicina de precisión en diabetes proporcione un enfoque en la reclasificación, teniendo en cuenta la variabilidad individual en genes, ambiente, estilo de vida, etnicidad y uso de datos que permitan adaptar su manejo a grupos específicos. Se requiere, por lo tanto, de estudios clínicos controlados que logren demostrar si la designación en un subgrupo, basada en la probabilidad y su respectivo tratamiento específico y prevención para ese subgrupo, es superior a la recomendación actual.

Implicaciones éticas

La autora no tiene implicaciones éticas por declarar en la escritura o publicación de este editorial.

Declaración de fuentes de financiación

La autora no recibió recursos o financiación económica para escribir o publicar de este editorial.

Conflictos de interés

La autora no tiene conflictos de interés por declarar que afecten o influyan en la escritura o publicación de este editorial.

Referencias

- [1] Himsworth HP. Diabetes *mellitus*: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1594–8. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt203>
- [2] Himsworth HP. The syndrome of diabetes *mellitus* and its causes. *Lancet.* 1949;1(6551):465–73. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(49\)90797-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(49)90797-7)
- [3] Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects. Determinations by a new sensitive immuno-assay technic. *Diabetes.* 1960;4:254–60. <https://doi.org/10.2337/diab.9.4.254>
- [4] Hugh-Jones P. Diabetes en Jamaica. *Lancet.* 1955;269(6896):891–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(55\)92530-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(55)92530-7)
- [5] Sreenivasamurthy L. Evolution in diagnosis and classification of diabetes. *J Diabetes Mellitus.* 2021;11:200–7. <https://doi.org/10.4236/jdm.2021.115017>
- [6] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes–2024. *Diabetes Care.* 2024;47(supl. 1):S20–42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- [7] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–9. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(18)30051-2)
- [8] Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, et al. Clinical phenotypes in patients with DT2: characteristics, cardiovascular outcomes and treatment strategies. *Curr Heart Fail Rep.* 2021;18(5):253–63. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00527-w>
- [9] Matta Herrera GJ, Mendoza-Fuentes M. Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(3):e870. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.870>

Artículo original

La relación Ca/P ayuda a identificar a los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tendrán resultados positivos en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi

Edward Andrés Díaz Rodríguez ¹, Humberto Varela Ramírez ^{1, 2},
María del Pilar Montilla Velásquez ³, Klissman Leonardo Ortega-Anaya ¹

¹Programa de Medicina Nuclear, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

²Grupo Keralty, Bogotá, Colombia

³Unidad de Investigación, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Díaz Rodríguez EA, Varela Ramírez H, Montilla Velásquez MP, Ortega-Anaya KL. La relación Ca/P ayuda a identificar a los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tendrán resultados positivos en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e876. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.876>

Recibido: 25/Enero/2024

Aceptado: 01/Agosto/2024

Publicado: 28/Agosto/2024

Resumen

Contexto: la relación calcio/fósforo (Ca/P) en pacientes con hiperparatiroidismo primario ha demostrado ser un marcador importante y con buen rendimiento para el diagnóstico de esta patología, mientras que la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -MIBI (2-metoxiisobutilisonitrilo) es uno de los métodos más ampliamente difundidos para la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante, que es el causante de esta enfermedad; sin embargo, aún no se han realizado estudios que evalúen el valor que la relación (Ca/P) puede tener al momento de tomar la decisión de enviar un paciente a la gammagrafía de paratiroides.


Objetivo: identificar el mejor punto de corte de la relación Ca/P sérico para realizar una gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -MIBI en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

Metodología: este es un estudio observacional de corte transversal, en el que se analizaron los resultados de la relación Ca/P y de la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -MIBI, de los pacientes que acudieron a dos servicios de medicina nuclear de referencia en la ciudad de Bogotá, durante el periodo comprendido entre los años 2017 y 2022.

Resultados: se analizaron 263 pacientes, de los cuales 240 (91%) fueron mujeres, 150 resultaron negativos en la gammagrafía de paratiroides con ^{99m}Tc -MIBI y 113 positivos. La relación Ca/P cuando el resultado de la gammagrafía era negativo fue de $3,21 \pm 0,90$ y de $4,03 \pm 0,84$ cuando fue positivo; el análisis ROC mostró que 3,4 fue el mejor punto de corte, con una especificidad del 74% y una sensibilidad del 77%. El 96% de los pacientes con una relación menor a 2,68 tuvo un resultado negativo.

Destacados

- La relación calcio/fósforo se ha convertido en un marcador importante en el estudio de pacientes con hiperparatiroidismo primario.
- Se evaluó el valor de la relación calcio/fósforo y la probabilidad del resultado en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi en un grupo de pacientes con resultados positivos y negativos.
- Una relación calcio/fósforo mayor a 3,4 se estableció como el mejor punto de corte para determinar que los pacientes tendrán resultados positivos en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi.
- Pacientes con relación calcio/fósforo menor a 2,68 tienen una muy alta probabilidad de tener resultados negativos en la gammagrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi.

 **Correspondencia:** Edward Andrés Díaz Rodríguez, Fundación Universitaria Sanitas, calle 170 # 8-41, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: ea.diazro@unisanitas.edu.co

Conclusiones: los pacientes con hiperparatiroidismo primario que tenían una relación de Ca/P mayor a 3,4 tuvieron una probabilidad de tener una gammagrafía de paratiroides positiva en el 77% de los casos y una posibilidad de falsos positivos del 26%. El 96% de los pacientes con una relación menor a 2,68 tuvieron una gammagrafía negativa.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario, gammagrafía, 99mTc-Sestamibi, glándulas paratiroides, adenoma, calcio, fósforo.

The Ca/P ratio helps to identify the patients with primary hyperparathyroidism who will have positive results in the scintigraphy with 99mTc-sestamibi

Abstract

Background: The calcium/phosphorus ratio in patients with primary hyperparathyroidism had shown to be an important marker, with good performance for the diagnostic of this pathology, whilst the parathyroid scintigraphy with Tc99m-MIBI is one of the most widely used methods for the localization of the hyperfunctioning parathyroid tissue that is causing it. However, there are not studies that evaluate the value of the calcium/phosphorus ratio in the decisions-making of sending a patient to the performing of a scintigraphy.

Purpose: To identify the best cut-off point of the serum calcium/phosphorus ratio for the performance of a Tc99m-MIBI parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism.

Methodology: Observational cross-sectional study. The results of the calcium/phosphorus ratio and Tc99m-MIBI parathyroid scintigraphy were analyzed in patients from the nuclear medicine department in two centers in Bogotá, Colombia during 2017 – 2022.

Results: 263 patients were analyzed of whom 240 (91%) were women. 150 had negative results in the parathyroid scintigraphy and 113 had positive results. The calcium/phosphorus ratio in the patients with negative scintigraphy was 3.21 ± 0.90 and 4.03 ± 0.84 in the positive group. The ROC analysis showed that 3.4 was the best cut-off point with a specificity of 74% and a sensitivity of 77%. The 96% of patients with a ratio under 2.68 had negative results.

Conclusions: The patients with primary hyperparathyroidism and a calcium/phosphorus ratio greater than 3.4 had a probability of a positive scintigraphy in 77% of the cases and a 26% false-positive's possibility. The 96% of the patients in which the ratio was less than 2.68 had a negative scintigraphy.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, Scintigraphy, 99mTc-Sestamibi, Parathyroid Glands, Calcium, Phosphorus.

Highlights

- The calcium/phosphorus ratio has become an important marker in the study of patient with primary hyperparathyroidism.
- Was evaluated the value of the calcium/phosphorus ratio and the probability of the result in the scintigraphy with 99mTc-Sestamibi in a group of patients with positive and negative results.
- A calcium/phosphorus ratio greater than 3.4 was established as the best cut point to identify the patient who will have positive results in the 99mTc-Sestamibi scintigraphy.
- Patients who have a calcium/phosphorus ratio lower than 2.68 have a very high probability of getting negative results in the 99mTc-Sestamibi scintigraphy.

Introducción

El hiperparatiroidismo primario es la tercera enfermedad endocrina más común después del hipotiroidismo y del hipertiroidismo, presentándose en una relación 3:1 entre mujeres y

hombres (1). En Estados Unidos, esta enfermedad ha mostrado una prevalencia de 23 casos/10000 mujeres y 8,5 casos/10000 hombres, con una incidencia de 66 casos/100000 personas al año en mujeres y 25/100000 persona al año en hombres (2).

La causa principal es un adenoma paratiroideo solitario en el 85% de los casos, seguido de hiperplasia y luego del carcinoma paratiroideo (2). También se han descrito adenomas o hiperplasias múltiples que varían entre el 7% y el 33% (3).

El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario se hace a través de los niveles séricos de calcio y de paratohormona (PTH) intacta, pero requiere del análisis de los niveles de otras sustancias, como los niveles de vitamina D, fósforo y la medición de la función renal para hacer un análisis completo y descartar otras patologías que puedan ser el origen de la hipercalcemia en estos pacientes, siendo este hallazgo responsable de los síntomas con los que cursan los pacientes que padecen esta patología (4-5).

Recientemente, en el "Tercer Taller Internacional sobre el Manejo del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático" del año 2008 se mencionó por primera vez el fenotipo de hiperparatiroidismo primario normocalcémico, dándose pautas para el diagnóstico en el cuarto taller, realizado en el año 2013, destacando la exclusión de un hiperparatiroidismo secundario y la presencia de una concentración elevada de PTH en múltiples ocasiones, con al menos tres meses de diferencia con un calcio sérico constantemente normal (6).

Una vez se ha realizado el diagnóstico, el tratamiento principal es la localización y la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo hiperfuncionante, siendo la paratiroidectomía mínimamente invasiva el método de elección, ya que disminuye los tiempos y los costos quirúrgicos y el tiempo de recuperación posoperatoria (7-8).

La cirugía también es una opción en el caso del hiperparatiroidismo primario normocalcémico si los pacientes presentan una progresión de la enfermedad dada por el empeoramiento de la densitometría ósea o la presencia de nuevos síntomas como fracturas o cálculos renales, tal como si fueran pacientes hipercalcémicos (6).

Para la localización de dicho tejido paratiroideo hiperfuncionante previo a la cirugía, la gammagrafía de paratiroides con Tc 99m-MIBI es uno de los métodos más ampliamente difundidos y utilizados. Este radiofármaco es captado por las mitocondrias de las células oxifílicas, las cuales están presentes en grandes cantidades en los

adenomas paratiroides y en menor cantidad en las hiperplasias (9).

Esta técnica de imagen tiene alto rendimiento diagnóstico para la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante, alcanzando una sensibilidad del 90% y una especificidad 89%, pero estos valores disminuyen cuando la masa de la lesión es menor a 600 mg, hay presencia de focos de hiperplasia múltiples o por enfermedad tiroidea (3, 10-11). En diferentes estudios se ha documentado una muy buena correlación entre algunos marcadores séricos como el calcio, la PTH y el fósforo, y los resultados positivos en la gammagrafía de paratiroides con Tc 99m-MIBI en pacientes con hiperparatiroidismo primario (12-14).

La relación Ca/P es un marcador que ha ganado importancia en el estudio del hiperparatiroidismo primario, dado que la elevación de la PTH degrada la acción de los transportadores de fosfato en el túbulo proximal (sitio donde se reabsorbe el 70% del fosfato inorgánico), ocasionando hipofosfatemia (15). No se ha estudiado cuál podría ser el aporte de la relación Ca/P en la evaluación de pacientes con hiperparatiroidismo primario y en quienes se indica la gammagrafía de paratiroides para localizar la glándula enferma. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio es identificar el mejor punto de corte de la relación Ca/P antes de realizar una gammagrafía de paratiroides.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, en el que se analizaron pacientes con diagnóstico clínico y paraclínico de hiperparatiroidismo primario, atendidos en los servicios de medicina nuclear de la Clínica Universitaria Colombia y Medicina Nuclear Palermo de Bogotá, Colombia, a quienes se les realizó gammagrafía de paratiroides con Tc 99m-MIBI durante el periodo entre el 1 de enero de 2017 al 31 de julio de 2022. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años con laboratorios (PTH, calcio total, fósforo y creatinina) realizados al momento del diagnóstico y previos al comienzo del tratamiento

farmacológico; mientras que los criterios de exclusión fueron: pacientes con un TFG menor de 60 ml/min, laboratorios incompletos o que estuvieran consumiendo medicamentos que alteraran la función paratiroidea al momento de los exámenes.

Población y muestra: el tamaño de la muestra se calculó teniendo en cuenta un área bajo la curva mínima de 0,6, una potencia de 0,6, con requerimiento mínimo de 194 pacientes en relación 1:1 (resultados positivos: resultados negativos de la gammagrafía con Tc 99m-MIBI). En el análisis se incluyó a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, alcanzando un total de 263 pacientes (113 resultados positivos y 150 resultados negativos), donde 42 de estos 263 pacientes contaban también con resultado de patología posterior al procedimiento quirúrgico, para su análisis.

Análisis estadístico: se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas a través del cálculo de frecuencias absolutas y relativas. En el caso de las variables cuantitativas se realizó el cálculo mediante medidas de tendencia central y dispersión, según su distribución. El análisis de la información se realizó mediante el uso de curvas ROC.

Finalmente, se realizaron gráficos de dispersión de la correlación de los niveles de calcio, fósforo y PTH con la relación Ca/P mayor de 3,4 y resultado de gammagrafía; también, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados

Un total de 263 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron insertados dentro del análisis. La media de edad fue de 63,17 años (DE 13,80); donde 240 (91,12%) pacientes fueron de sexo femenino y 23 (8,70%) de sexo masculino.

Otros datos importantes fueron: la edad promedio fue de 64,09 años (DE 13,52), 113 pacientes (42,9%) tuvieron un resultado positivo en la gammagrafía con Tc 99m-MIBI y 42 pacientes (16,0%) tuvieron diagnóstico por patología. Por otro lado, 150 pacientes (57,1%) obtuvieron un resultado negativo dentro del análisis, con una media de edad de 62,48 años (DE 14,01). En ambos grupos, las mujeres representaron más del 90% de la población de estudio y los niveles medios de creatinina y TFG fueron similares (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes estudiados

Variable	N	Todos	Resultado de gammagrafía	
			Negativa N = 150	Positiva N = 113
Edad (media DE)	263	63,17 (13,80)	62,48 (14,01)	64,09 (13,52)
Sexo	263			
Femenino		240/263 (91,0%)	136/150 (91,0%)	104/113 (92,0%)
Masculino		23/263 (8,7%)	14/150 (9,3%)	9/113 (8,0%)
Peso (kg) (media DE)	263	64,35 (11,54)	63,85 (12,41)	65,02 (10,29)
Niveles de parathormona (pg/ml) (media DE)	263	114,30 (72,95)	100,00 (65,20)	133,28 (78,46)
Niveles de calcio (mg/dl) (media DE)	263	10,39 (0,90)	10,02(0,85)	10,87(0,74)

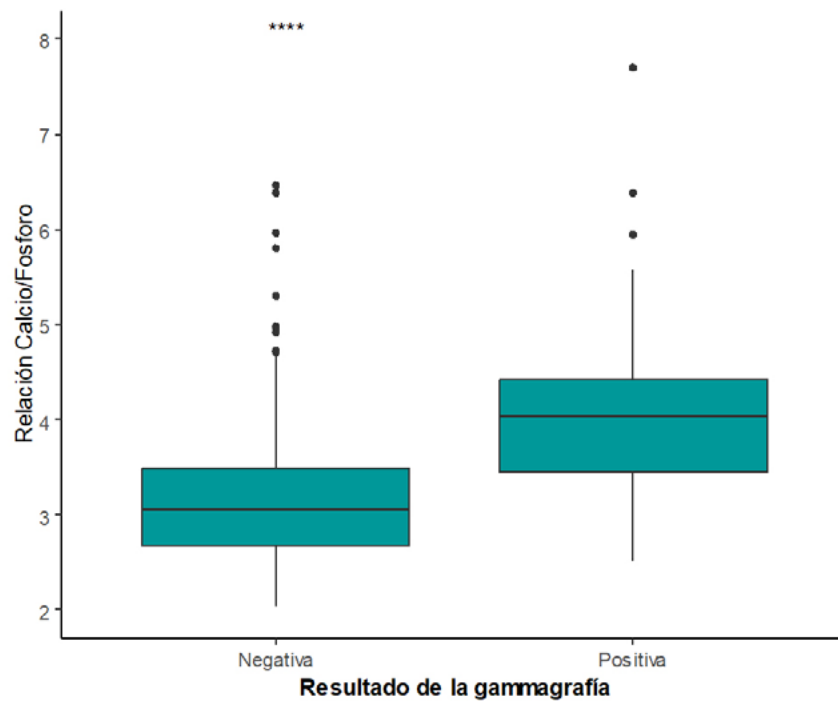
Niveles de fósforo (mg/dl) (media DE)	263	3,07 (0,64)	3,29 (0,66)	2,79 (0,49)
Niveles de creatinina (media DE)	263	0,76 (0,15)	0,77 (0,16)	0,75 (0,14)
TFG (ml/min) (mediana RIC)	263	89,00 (73,00–106,00)	91,00 (73,00–105,50)	89,00 (72,00–107,00)
Patología	42			
Negativo		1/42 (2,4%)	0/0 (NA)	1/42 (2,4%)
Positivo		41/42 (98%)	0/0 (NA)	41/42 (98%)
Desconocido		221	150	71

Nota: NA: no aplica, DE: desviación estándar, TFG: tasa de filtración glomerular, RIC: rango intercuartílico.

Fuente: elaboración propia.

La media de la relación Ca/P, en el caso del resultado de la gammagrafía negativa, fue de $3,21 \pm 0,90$ y de $4,03 \pm 0,84$ en el caso de resultado

de la gammagrafía positiva. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (figura 1).



***p < 0,001

Figura 1. Relación calcio/fósforo según los resultados de la gammagrafía

Fuente: elaboración propia.

El mejor punto de corte fue de 3,4, con una especificidad del 74% y una sensibilidad del 77%. Este punto permitió discriminar correctamente a los pacientes con hiperparatiroidismo en el 76,8% (IC 95% 71,0–82,7%) de los casos. Los

niveles menores de 2,68 condujeron a definir que la gammagrafía será negativa en el 96% de los casos. Los niveles por encima de 5,0 permiten definir que la gammagrafía será positiva en el 96% de los casos (figura 2).

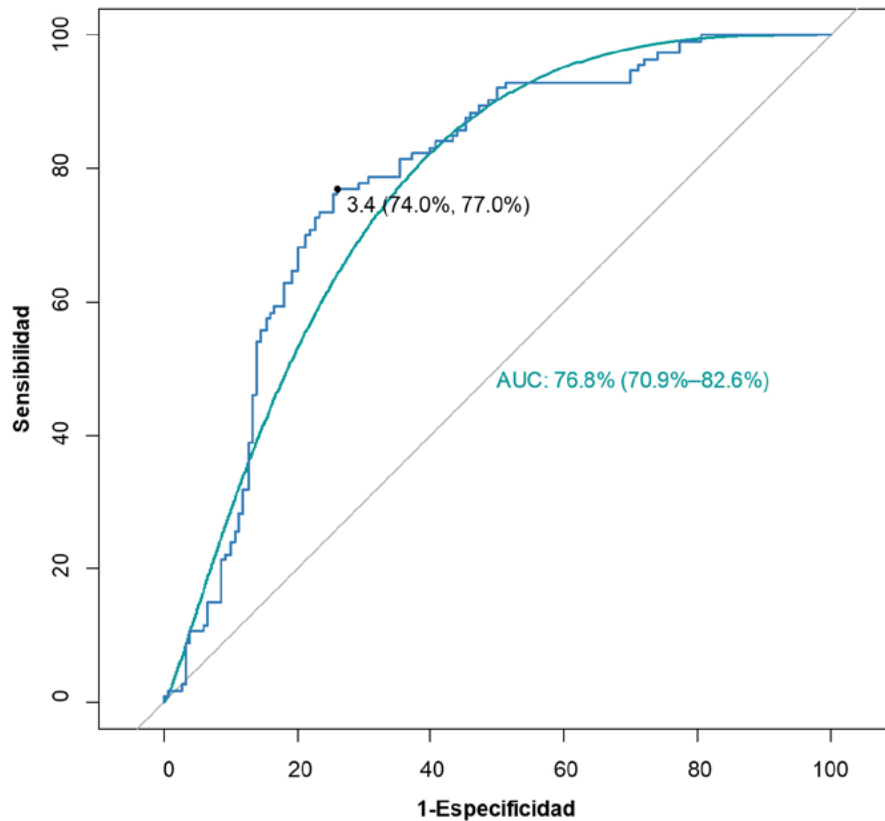


Figura 2. Curva ROC para la relación calcio/fósforo y el resultado de la gammagrafía

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a los resultados de patología, 41 de los 42 pacientes tuvieron un resultado positivo y 1 tuvo un resultado negativo para patología paratiroidea. El adenoma fue el principal hallazgo histopatológico (37 de 41 pacientes, 90%), siendo

la localización única la más frecuente (40/41 pacientes, 98%), adicionalmente se encontró que el 16% de los adenomas y el 50% de las hiperplasias eran de pacientes con normocalcemia (tabla 2).

Tabla 2. Características de los niveles de PTH, calcio y fósforo según la patología

Variable	Todos	Adenoma, N = 37	Hiperplasia, N = 4
Niveles de PTH (pg/ml) ^b	119,00 (94,60), (182,20)	119,00 (94,60), (201,00)	123,00 (90,88), (151,25)
Niveles de calcio (mg/dl) ^a	11,02 (0,73) _a	11,05 (0,75)	10,76 (0,60)
Estado del calcio ^c			
Hipercalcemia	33/41 (80%)	31/37 (84%)	2/4 (50%)
Normocalcemia	8/41 (20%)	6/37 (16%)	2/4 (50%)
Niveles de fósforo (mg/dl) ^a	2,72 (0,45)	2,72 (0,47)	2,71 (0,30)
Estado del fósforo ^c			
Hipofosfatemia	12/41 (29%)	11/37 (30%)	1/4 (25%)
Normofosfatemia	29/41 (71%)	26/37 (70%)	3/4 (75%)
RCF	4,16 (0,76)	4,18 (0,79)	3,99 (0,25)

Nota: ^a media (desviación estándar), ^b mediana (p25, p75) o ^c frecuencia (%), PTH: hormona paratiroidea, RCF: relación calcio/fósforo.

Fuente: elaboración propia.

La relación Ca/P en el único caso de patología negativa fue de 3,04 y en los casos

de patología positiva la media fue de 4,15 ± 0,75 (figura 3).

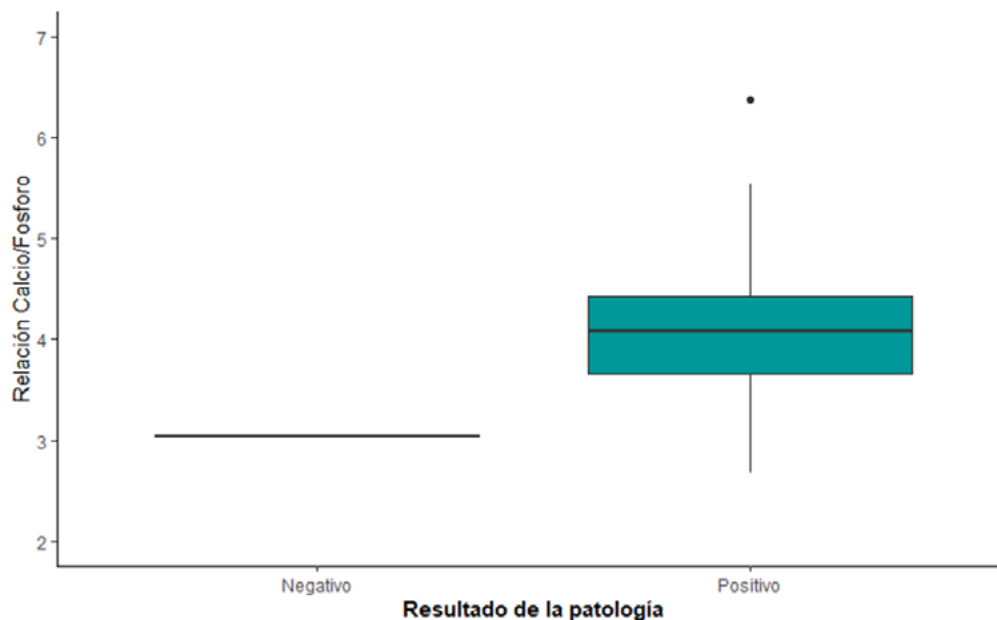


Figura 3. Relación Ca/P según el resultado de la patología

Fuente: elaboración propia.

En la figura 4 se observa que el valor de Ca/P de mayores de 3,4 se correlaciona con los niveles de calcio de manera positiva ($R = 0,52$), fósforo de manera negativa ($R = -0,85$) y PTH de manera positiva ($0,5$), siendo estadísticamente

significativos. Adicionalmente, se encuentra correlación positiva de la relación Ca/P discriminada para gammagrafía positiva para calcio ($R = 0,61$), negativa para fósforo ($-0,91$) y positiva para PTH ($R = 0,49$), estadísticamente significativa.

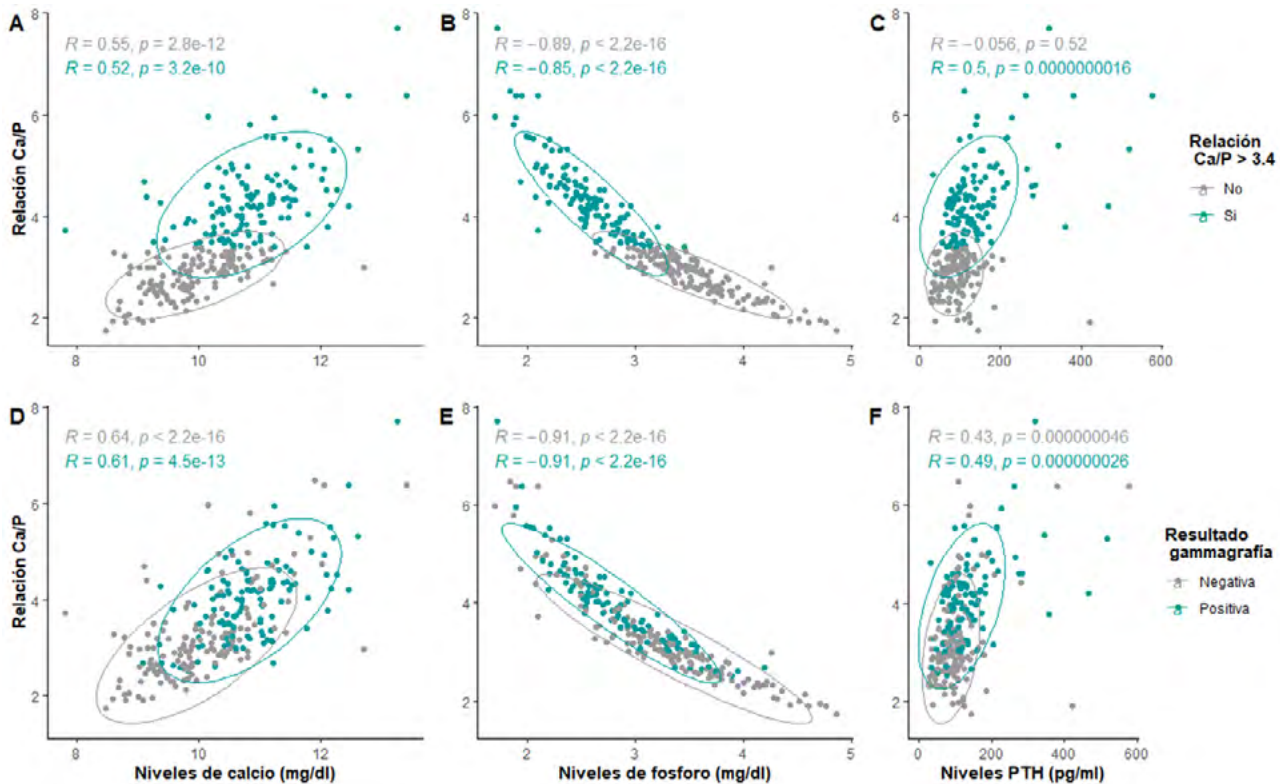


Figura 4. Correlación de los niveles de calcio, fósforo y PTH con la relación Ca/P mayor de 3,4 y resultado de gammagrafía

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En Colombia se diagnosticó y operó el primer caso de hiperparatiroidismo primario en 1956 y en el mundo los primeros casos datan de 1925, donde se descubrió que esta enfermedad se manifestaba debido a la presencia del tejido paratiroideo hiperfuncionante, conclusión a la que inicialmente se llegó más por mecanismos fisiológicos que anatómicos (16). Desde entonces, la prevalencia y la incidencia de la enfermedad ha aumentado por la disponibilidad de las pruebas diagnósticas, principalmente niveles séricos de calcio y PTH, realizando incluso diagnósticos en pacientes no sintomáticos (5). Asimismo, se sabe

que hay mayor prevalencia de esta patología en mujeres en la edad adulta, lo que concuerda con la población encontrada en este estudio, con un 91,12% de mujeres y una edad media de 63,17 años (17).

Algunos estudios han mostrado la relación entre los niveles séricos de calcio o PTH con la positividad en la gammagrafía con Tc 99m-MIBI. Dentro de ellos, Duarte *et al.* estudiaron a 194 pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo y encontraron que el 100% de los pacientes con un calcio sérico mayor a 11 mg/dl presentaban hallazgos positivos en la gammagrafía de paratiroides con Tc 99m-MIBI y aquellos con niveles de calcio entre 9,9 mg/dl y 11 mg/dl

requerían de niveles mayores a 120 pg/ml de PTH para un resultado positivo (18). Por su parte, Mshelia *et al.* encontraron que el 82% de los pacientes con un calcio sérico > 10,82 mg/dl tenía un estudio con ^{99m}Tc-MIBI positivo (12).

En el hiperparatiroidismo se ve alterada la relación Ca/P, debido a que la elevación de la PTH que estimula la conversión renal de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, aumentando la absorción intestinal de calcio y fosfato, pero que degrada la acción de los transportadores de fosfato en el túbulo proximal (sitio donde se reabsorbe el 70% del fosfato inorgánico), ocasionando hipofosfemia (15). Madeo *et al.* realizaron un estudio multicéntrico, en donde evaluaron la relación sérica de Ca/P y encontraron que una relación mayor a 3,11 (cuando el calcio total y fósforo se reporta en mg/dl) tiene una sensibilidad del 85,7% y una especificidad del 85,3% para diagnosticar hiperparatiroidismo primario, incluso con un rendimiento mayor que los niveles de calcio sérico y de PTH por separado (19).

De acuerdo con nuestra investigación, este es el primer estudio en el cual se evalúa la relación Ca/P séricos y los resultados de gammagrafía con Tc ^{99m}-MIBI en pacientes con hiperparatiroidismo primario. A través del análisis de la curva ROC, se estableció el mejor punto de corte en 3,4, con una especificidad del 74% y una sensibilidad del 77%, incluso en pacientes con normocalcemia o normofosfatemia.

Adicionalmente, se determinó que los pacientes con resultados menores a 2,68 tienen una alta probabilidad (96%) de tener un resultado negativo, por lo cual, si se ha descartado adecuadamente un hiperparatiroidismo secundario, el cuadro clínico sugiere la existencia de hiperparatiroidismo primario, incluyendo el fenotipo de hiperparatiroidismo primario normocalcémico y se requiere de una intervención quirúrgica con previa localización de la glándula paratiroides hiperfuncionante, por lo que se recomienda el uso de otros métodos diagnósticos, como la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) con colina radiomarcada, examen que presenta un mayor rendimiento diagnóstico en estos casos (20-21).

La media de $4,03 \pm 0,84$ de la relación Ca/P encontrada en los pacientes con gammagrafía positiva es similar a la mostrada en el subgrupo de pacientes con disponibilidad de estudio histopatológico, en los cuales se evidenció una media de la relación Ca/P de $4,15 \pm 0,75$, para los pacientes cuyo resultado confirmó la presencia de adenoma o hiperplasia; sin embargo, el número de pacientes con resultados de patología fue muy bajo y a pesar de solo haber un único caso con histopatología negativa para adenoma, no fue suficiente para alcanzar significancia estadística. Se requieren más estudios que cuenten con un número mayor de pacientes con resultado de patologías para evaluar la relación Ca/P en los pacientes verdaderos positivos.

Adicional al número limitado de pacientes en el subgrupo de histopatologías positivas, otras de las limitaciones del estudio fueron: su naturaleza retrospectiva y que no se evaluó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del hiperparatiroidismo, la fecha de los laboratorios y la realización de la gammagrafía, por lo que no fue posible evaluar si estos tiempos influyeron de alguna manera en los resultados, limitación que podría resolverse en estudios prospectivos futuros.

Conclusión

Los pacientes que cursan con hiperparatiroidismo primario, con TFG por encima de 60 ml/min y una relación Ca/P (medidos en mg/dl) mayor a 3,4, tendrán un rendimiento diagnóstico adecuado para la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante en la gammagrafía de paratiroides con Tc ^{99m}-MIBI, con una probabilidad de tener una gammagrafía positiva en el 77% de los casos y una posibilidad de falsos positivos del 26%, mientras que aquellos con una relación menor a 2,68 no se benefician de la realización de la gammagrafía, por la alta probabilidad de un resultado negativo.

Contribución de los autores

Edward Andrés Díaz Rodríguez: conceptualización, curaduría de datos, investigación, administración del proyecto,

análisis formal, metodología, recursos, validación visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Humberto Varela Ramírez: conceptualización, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María del Pilar Montilla Velázquez: curaduría de datos, análisis formal, metodología, software, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Klissman Ortega-Anaya: curaduría de datos, investigación, análisis formal, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

El estudio tuvo en cuenta las normas internacionales y los principios éticos para la investigación con seres humanos (Informe Belmont y Declaración de Helsinki), así como los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia para el desarrollo de actividades investigativas en salud. Además, esta investigación cuenta con la aprobación por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Universitaria Sanitas, registrada en el acta No. 026-23.

Declaración de fuentes de financiación

La presente investigación no requirió ni contó con ayudas económicas de terceros para su realización.

Conflicto de intereses

Los autores no presentaron conflictos de interés en relación con este trabajo.

Referencias

- [1] Insogna KL. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018;379(11):1050-9. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1714213>
- [2] Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Amy Liu IL, Harari A, *et al.* Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4022>
- [3] Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):887-905. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1348-1>
- [4] Gilsanz Fernández C. Clínica y diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos. *Rev Esp Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2009;18(4):70-6. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(09\)73461-0](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(09)73461-0)
- [5] Builes-Montaña CE. Hiperparatiroidismo primario. *Med Lab.* 2017;23:45-64. <https://doi.org/10.36384/01232576.59>
- [6] Cusano NE, Cetani F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022;66(5):666-77. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000556>
- [7] Expert Panel on Neurological Imaging, Zander D, Bunch PM, Policeni B, Juliano AF, Carneiro-Pla D, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Parathyroid Adenoma. *J Am Coll Radiol.* 2021;18(11S):S406-22. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2021.08.013>
- [8] Rössli C, Bortoluzzi L, Linder TE, Müller W. [Role of minimal invasive surgery for primary and secondary hyperparathyroidism]. *Laryngorhinootologie.* 2009;88(7):460-4.
- [9] Morris MA, Saboury B, Ahlman M, Malayeri AA, Jones EC, Chen CC, *et al.* Parathyroid imaging: past, present, and future. *Front Endocrinol.* 2022;12:760419. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.760419>
- [10] Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, *et al.* Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology.* 2008;248(1):221-32. <https://doi.org/10.1148/radiol.2481071066>

- [11] Del Rio P, Tosi G, Loderer T, Bonati E, Cozzani F, Ruffini L. Preoperative imaging evaluation in primary hyperparathyroidism and associated thyroid disease. *Ann Ital Chir.* 2021;92:471–8.
- [12] Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, Nchabaleng ME, Buscombe JR, Sathekge MM. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc–sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2012;32(1):19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097x.2011.01048.x>
- [13] Silov G, Ozdal A, Erdoğan Z, Turhal O, Karaman H. The relationship between technetium–99m–methoxyisobutyl isonitrile parathyroid scintigraphy and hormonal and biochemical markers in suspicion of primary hyperparathyroidism. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013;22(1):8–13. <https://doi.org/10.4274/mirt.21931>
- [14] Çayır D, Araz M, Yalçındağ A, Çakal E. The relationship between semiquantitative parameters derived from technetium–99m methoxyisobutylisonitrile dual-phase parathyroid single-photon emission computed tomography images and disease severity in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med Commun.* 2018;39(4):304–11. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000803>
- [15] Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, *et al.* Epidemiology, pathophysiology, and genetics of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315–29. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4665>
- [16] Casas Morales R. Hiperparatiroidismo en Colombia [Internet]. Instituto Nacional de Salud, Colombia; 1991 [citado 2023, dic. 20]. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/hiperparatiroidismo-en-colombia.pdf>
- [17] Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its non–classical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2013;6:69–74. <https://doi.org/10.4137/cmed.s13147>
- [18] Duarte PS, Decker HH, Aldighieri FC, Brandão C, Alonso G, Vieira JGH. [The relation between serum levels of calcium and PTH and the positivity of parathyroid scintigraphy with sestamibi—analysis of 194 patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):930–7. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000600012>
- [19] Madeo B, De Vincentis S, Repaci A, Altieri P, Vicennati V, Kara E, *et al.* The calcium–to–phosphorous (Ca/P) ratio in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism: a multicentric study. *Endocrine.* 2020;68(3):679–87.
- [20] Tecson BK. Accuracy of Choline PET/CT vs Tc 99m Sestamibi SPECT/CT parathyroid imaging in comparison to histopathology in the diagnosis of parathyroid adenoma: a meta–analysis. *J Nucl Med.* 2021;62 (supl. 1):1095.
- [21] Bossert I, Chytiris S, Hodolic M, Croce L, Mansi L, Chiovato L, *et al.* PET/CT with 18F–Choline localizes hyperfunctioning parathyroid adenomas equally well in normocalcemic hyperparathyroidism as in overt hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(4):419–26. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0931-z>

LILLY FOR BETTER LIVES

Nuestro trabajo se extiende más allá de los medicamentos que creamos. Juntos, estamos trabajando para mejorar la salud y el acceso a medicamentos que salvan vidas en todo el mundo. A través de asociaciones y nuestros programas de voluntariado exclusivos, tenemos como objetivo identificar y promover soluciones exitosas a problemas de salud que puedan ampliarse y replicarse para mejorar la vida de las personas.

















Más información sobre cómo utilizamos la ciencia para mejorar la vida en [Lilly.com/latam](https://www.lilly.com/latam)

Para más información de Lilly Diabetes escanea el siguiente código Qr:



Artículo original

Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo

Maria Raad-Sarabia ¹, Gustavo Aroca-Martínez ², Carlos Cassiani Miranda ³,
Enrique Ramos-Clason ^{3,4}, Andrés Tirado Otálvaro ⁵, Rodrigo Daza Arnedo ⁶,
Daniel Porto-Corbacho ¹, Zulay Mondol Almeida ¹, Emilio Juan Guardela ¹,
Mario Pineda Paternina ¹, Kevin Llanos Almario ¹, Astrid Velasco Gómez ¹,
Libardo Gomez-Alvarez ⁷, María Benavides Guillem ^{8,9,10}, Jorge Rico-Fontalvo ¹¹

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú – Elías Bechara Zainúm, Cartagena, Colombia

²Departamento de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

³Grupo de Investigación GIBACUS, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena

⁴Universidad del Sinú – Elías Bechara Zainúm, seccional Cartagena, Cartagena, Colombia

⁵Facultad de Enfermería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia

⁶Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

⁷Departamento de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

⁸Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁹Universitat de València, Valencia, España

¹⁰Grupo de investigación Alquimistas, Cartagena, Colombia

¹¹Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Raad-Sarabia M, Aroca-Martínez G, Cassiani Miranda C, Ramos-Clason E, Tirado Otálvaro A, Daza Arnedo R, et al. Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e878. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.878>

Recibido: 08/Febrero/2024

Aceptado: 29/Agosto/2024


Publicado: 24/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. El síndrome poscovid es una complicación a largo plazo de la infección por COVID-19, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la perpetuación de los síntomas de la enfermedad aguda más allá de 12 semanas sin otra causa aparente. La asociación entre las enfermedades cardiometabólicas y las complicaciones de la infección aguda por SARS-CoV-2 ha estado clara desde el principio, no siendo así con el síndrome poscovid.

Destacados

- La presencia de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 constituyen un factor de riesgo que aumenta la posibilidad de un desenlace grave en el COVID-19 agudo.

 **Correspondencia:** Maria Raad-Sarabia, Distrito Turístico y Cultural, transversal 54 #41-117, Cartagena de Indias, Cartagena, Colombia. Correo-e: mariraad22@gmail.com

Objetivo: determinar la asociación existente entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en el momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo de síndrome poscovid.

Metodología: estudio observacional de cohortes y retrospectivo, con un total de 278 pacientes, 140 en la cohorte expuesta y 138 en la cohorte no expuesta, para establecer la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en la fase aguda de infección por COVID-19 y el síndrome poscovid.

Resultados: en la cohorte expuesta, el 74,1% presentó el síndrome poscovid, mientras que en la cohorte no expuesta el 25,9% presentó dicho desenlace. Luego del análisis multivariado, se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de síndrome metabólico en la fase aguda de la infección por COVID-19 y el desarrollo de síndrome poscovid, con un RRa de 3,18, IC 95% 1,42-7,14; $p = 0,005$.

Conclusiones: se logró establecer una asociación clara entre la presencia del síndrome metabólico en la fase de infección aguda por COVID-19 y la aparición de síndrome poscovid.

Palabras clave: infección por COVID-19, síndrome metabólico, síndrome poscovid, diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad.

- El síndrome poscovid es una de las complicaciones más frecuentes y recientemente descritas asociadas a la infección por COVID-19.
- En el presente manuscrito logramos evidenciar una asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en la fase de infección aguda de COVID-19, con el desarrollo del síndrome poscovid.

Cardiovascular and metabolic risk factors associated with the development of post-COVID syndrome: A retrospective cohort study

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is defined as a set of risk factors that increase the likelihood of cardiovascular disease. Post-COVID syndrome is a long-term complication of COVID-19 infection defined by the WHO as the perpetuation of acute disease symptoms beyond 12 weeks with no other apparent cause. The association between cardiometabolic diseases and complications of acute SARS-CoV 2 infection has been clear from the beginning, but this is not the case with post-COVID syndrome.

Purpose: To determine the association between the presence of cardiovascular diseases at the time of acute SARS-CoV-2 infection and the development of post-COVID syndrome.

Methods: Observational, cohort, retrospective study with a total of 278 patients, 140 in the exposed cohort and 138 in the unexposed cohort, to establish the association between the presence of cardiovascular diseases in the acute phase of COVID-19 infection and post-COVID syndrome.

Results: In the exposed cohort, 74.1% presented post-COVID syndrome, while in the unexposed cohort, 25.9% presented this outcome. After multivariate analysis, a statistically significant association was established between the diagnosis of metabolic syndrome in the acute phase of COVID-19 infection and the development of post-COVID syndrome with an RRa 3.18, 95% CI 1.42-7.14 $p = 0.005$.

Conclusions: A clear association was established between the presence of metabolic syndrome in the acute phase of COVID-19 infection and the appearance of post-COVID syndrome.

Keywords: COVID-19 infection, Metabolic syndrome, Post-COVID-19 syndrome, Diabetes, Hypertension, Dyslipidemia, Obesity.

Highlights

- The presence of cardiovascular diseases such as arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus constitute a risk factor that increases the possibility of a serious outcome in acute COVID-19.
- Post-COVID syndrome is one of the most frequent and recently described complications associated with COVID-19 infection.
- In the present manuscript we were able to demonstrate an association between the presence of cardiovascular diseases in the acute infection phase of COVID-19 with the development of post-COVID-19 syndrome.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es definido en la literatura como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. Los criterios definitorios de SM fueron establecidos en el año 2001 por el panel de tratamiento para adultos III (ATP III) y modificados en el año 2005, e incluyen cinco criterios, donde el SM está presente si se cumplen tres de ellos:

Circunferencia de la cintura mayor de 102 centímetros en hombres u 88 centímetros en mujeres, sin embargo, este concepto varía de acuerdo con la etnia, además, para la población latinoamericana es similar a la población asiática, utilizando medidas de 90 centímetros en hombres y 80 centímetros en mujeres (obesidad abdominal o central),

1. Presión arterial mayor a 130/85 mmHg o hipertensión arterial en tratamiento,
2. Triglicéridos en ayunas superiores a 150 mg/dl o terapia hipolipemiente específica.
3. Nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas inferior a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.
4. Glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl o diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento (1-3).

Para diciembre del año 2019, se describió por primera vez la enfermedad por COVID-19, una patología con un espectro clínico variado y cuyas manifestaciones clínicas en seres humanos abarcan desde cuadros asintomáticos o síntomas respiratorios leves asociados a fiebre y malestar general, hasta un compromiso pulmonar severo con neumonía multilobar que progresa a síndrome de dificultad respiratoria grave con una mortalidad elevada (4). En el mundo, la carga de la enfermedad es significativa; hasta el 1 de febrero de 2022, 380 575 810 personas fueron diagnosticadas con la enfermedad y 5 681 947 fallecieron, mientras que, en Colombia, 5 901 715 casos han sido confirmados y 134 551 personas fallecieron (5).

Recientemente, se han descrito efectos clínicos residuales de la infección aguda por SARS-CoV-2 que se engloban bajo el concepto de síndrome poscovid o COVID-19 prolongado,

que ha sido definido por la OMS como la persistencia de signos y síntomas multisistémicos por más de 12 semanas que surgen durante o después de un diagnóstico probable o confirmado de COVID-19, que no se explica por otro diagnóstico (6-7). Se estima que entre un 10% y un 35% de los pacientes afectados por la infección aguda de COVID-19 desarrollan síndrome poscovid, incluidos aquellos que presentaron un espectro leve de la enfermedad, alcanzando un 85% en pacientes hospitalizados (8). La fatiga crónica es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia, con una prevalencia de un 17,5-72%, seguida de disnea de un 10-40%; otros síntomas descritos son alteraciones neurológicas o síntomas de trastornos emocionales, como ansiedad o depresión, además de dolor torácico y alteraciones olfatorias o del sentido del gusto en un 26%, 22% y 11% de pacientes, respectivamente (9). Esta entidad puede aparecer en pacientes que fueron asintomáticos o tuvieron formas leves, tengan o no comorbilidades, no obstante, se ha descrito recientemente que la coexistencia de enfermedades metabólicas aumenta el riesgo de padecer síndrome poscovid (10-11).

La asociación establecida entre la presencia del síndrome metabólico con los síntomas graves de la infección aguda por COVID-19 ha estado clara desde las primeras descripciones de la enfermedad; los estudios reflejan un mayor número de hospitalizaciones, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y una mayor tasa de mortalidad para individuos con antecedentes de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial y obesidad (12-15), sin embargo, la relación entre el síndrome poscovid y el síndrome metabólico aún no se ha establecido; aunque se esperaría que las personas con síndrome metabólico sean más propensas a desarrollar síndrome poscovid, debido a las características inflamatorias de ambas enfermedades.

Conocer los factores de riesgo, la patogénesis, el espectro clínico y el pronóstico del síndrome poscovid es una prioridad de investigación, debido a que es una enfermedad reciente con síntomas variables e inespecíficos y su carga de morbilidad es alta, por la reducción en la calidad de vida de los pacientes que lo desarrollan. Al tener en cuenta lo descrito con anterioridad, el objetivo

del presente estudio es determinar si existe una asociación entre la presencia del síndrome metabólico al momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo del síndrome poscovid en una población del caribe colombiano y, así mismo, describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con síndrome poscovid, tanto en ausencia como en presencia del síndrome metabólico, para caracterizar mejor el perfil de la enfermedad.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Investigación aplicada de carácter analítico, observacional, de cohortes.

Población

La población objeto del estudio fueron los pacientes adultos con diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2, atendidos en la Clínica de la Costa de Barranquilla, Colombia, entre los meses de enero a junio de 2021.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, residentes y provenientes de cualquier lugar de la costa del Caribe, atendidos en los meses de enero a junio de 2021 en la Clínica de la Costa de Barranquilla por infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) de una muestra nasofaríngea.

- **Cohorte expuesta:** pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico al momento de la fase aguda de infección por COVID-19, cumpliendo con los criterios del panel de tratamiento para adultos III (ATP III).
- **Cohorte no expuesta:** pacientes sin diagnóstico de síndrome metabólico al momento de la fase aguda de infección por COVID-19, de acuerdo con los criterios del panel de tratamiento para adultos III (ATP III).

Criterios de exclusión: pacientes sin datos de contacto o que no pudieron ser contactados y no desearon participar en el estudio; pacientes con déficit cognitivo o cualquier otra condición

que afecte su capacidad de comunicación para atender la entrevista telefónica; pacientes que cursen con una infección aguda al momento de la entrevista; pacientes en estado de gestación; pacientes fallecidos; pacientes con diagnóstico de neoplasia antes de la infección aguda por COVID-19; pacientes con ERC estadio V o en terapia de reemplazo renal; pacientes con estancia en UCI mayor o igual a 15 días (evitar sesgo de confusión con síndrome post-UCI) y pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Definición de síndrome poscovid

Para la definición de síndrome poscovid, se utilizó la definición dada por la OMS, que se refiere a los pacientes con persistencia de signos y síntomas multisistémicos por más de 12 semanas, que surgen durante o después de un diagnóstico probable o confirmado de COVID-19 y que no se explica por otro diagnóstico alternativo.

Muestra y muestreo

La técnica de muestreo utilizada en el presente estudio fue probabilístico y aleatorizado. En la determinación del tamaño muestral utilizamos el programa OpenEpi, donde los parámetros utilizados para el cálculo de la muestra fueron:

- Nivel de confianza: 95%
- Potencia: 80%
- Razón de tamaño de la muestra, expuesto/no expuesto: 1
- Porcentaje de no expuestos positivos: 35%
- Porcentaje de expuestos positivos 52%
- Riesgo relativo: 2
- Razón de riesgo/prevalencia 1,5

Se obtuvo un tamaño de muestra para cada cohorte (expuesta y no expuesta) de 135 a 147, para un tamaño total de 270 a 294.

Obtención de la información y seguimiento clínico

La fuente de información para el estudio fue primaria y secundaria. En una primera fase, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en una clínica en la ciudad

de Barranquilla, Colombia, con diagnóstico de infección por COVID-19, con el fin de obtener información clara sobre: el estado agudo de dicha infección, los antecedentes clínicos de los pacientes, las variables antropométricas iniciales y el comportamiento inicial de la enfermedad infecciosa.

En una segunda fase, se realizó un seguimiento telefónico con una única entrevista por llamada a los seis meses del diagnóstico inicial de infección por COVID-19 a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, para obtener datos clínicos sobre la presencia de síntomas relacionados con el síndrome poscovid, mediante la aplicación de la escala de estado funcional poscovid ("The Poscovid Functional Status Scale" o *PCFS*) (16) y para la autorización de la inclusión de su información en el presente estudio.

Análisis estadístico

Los datos de los pacientes se registraron en una base de datos construida en Excel y fueron analizados por medio del programa estadístico Jamovi. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas con mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), por presentar una distribución diferente de la normal. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos, asumiendo como significativos los valores de $p < 0,05$. En el análisis descriptivo, las comparaciones entre variables numéricas se determinaron con la prueba U de Mann Whitney, y para las variables dicotómicas con chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando en las casillas hubo valores inferiores al 5%.

Se analizó la asociación entre síndrome poscovid (variable de resultado) con el diagnóstico de síndrome metabólico (variable de exposición) y las covariables de interés; se calcularon los riesgos relativos (RR) y sus intervalos de

confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis bivariado utilizamos la prueba de chi cuadrado, para determinar la significación estadística de la asociación y un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Con el objetivo de ajustar por posibles variables de confusión, aquellas variables que cumplieron con los criterios de Hosmer-Lemeshow (valor $p < 0,25$) en el análisis bivariado (17), al igual que aquellas con plausibilidad biológica con el desenlace, ingresaron en un modelo lineal generalizado con distribución Poisson, función de enlace logarítmica y errores robustos para calcular las RR ajustadas (RRa) (18). Para el diagnóstico del ajuste, este modelo usó parámetros tales como la convergencia, la multicolinealidad y la sobredispersión.

La bondad del ajuste se evaluó con la prueba de la desviación, la cual mostró muy buen ajuste (grados de libertad = 109; valor = 54,66; $p = 0,99$). Además, se empleó el test Wald para examinar la significancia global del modelo de regresión multivariada y el *likelihood ratio test* (LRT).

Resultados

Se analizaron datos de 278 pacientes, de los cuales el 50,4% ($n = 140$) estaban en la cohorte de exposición y el 49,6% en la cohorte no expuesta ($n = 138$). El 58,3% de los pacientes ($n = 162$) fueron hombres, la edad promedio fue de $54,7 \pm 18,3$ años, teniendo la persona más joven 19 años y la de mayor edad de 94, ME = 56 RIC (40-70). La proporción de personas en la cohorte expuesta y no expuesta fue similar en cuanto al género, presencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo, asma y lupus, sin embargo, la edad, los días de hospitalización y los días de estancia en UCI fueron mayores en la cohorte expuesta. En la tabla 1 se presentan las variables clínicas y demográficas de cada una de las cohortes del estudio.

Tabla 1. Variables clínicas y demográficas según la cohorte a la que pertenecen

Variable	Expuestos		No expuestos		Mann-Whitney U test	Valor p
Edad *	62 (22-94)		47,3 (19-93)		5259	< 0,001
Días de hospitalización *	5,5 (0-23)		3,14 (0-13)		6363	< 0,001
Días de estancia en UCI *	2,46 (0-13)		0,46 (0-10)		5645	< 0,001
Género	n	%	n	%	Total	Valor p
Masculino	83	51,2%	79	48,8%	162	0,730
Femenino	57	49,1%	59	50,9%	116	
Diabetes						
Sí	82	93,2%	6	6,8%	88	<0,001
No	58	30,5%	132	69,5%	190	
Dislipidemia						
Sí	138	82,1%	30	17,9%	168	<0,001
No	2	1,8%	108	98,2%	110	
Hipertensión						
Sí	133	65,2%	71	34,8%	204	<0,001
No	7	9,5%	67	90,5%	74	
Hipertiroidismo						
Sí	4	50,0%	4	50,0%	8	0,984
No	136	50,4%	134	49,6%	270	
Hipotiroidismo						
Sí	24	60,0%	16	40,0%	40	0,188
No	116	48,7%	122	51,3%	238	
EPOC						
Sí	27	75,0%	9	25,0%	36	0,002
No	113	46,7%	129	53,3%	242	
Asma						
Sí	5	55,6%	4	44,4%	9	0,751
No	135	50,2%	134	49,8%	269	

ERC						
Sí	29	65,9%	15	34,1%	44	0,025
No	111	47,4%	123	52,6%	234	
Cardiopatía isquémica						
Sí	27	93,1%	2	6,9%	29	<0,001
No	113	45,4%	136	54,6%	249	
Obesidad[^]						
Sí	108	85,0%	19	15,0%	127	<0,001
No	32	21,2%	119	78,8%	151	
Ictus						
Sí	15	78,9%	4	21,1%	19	0,010
No	125	48,3%	134	51,7%	259	
Lupus						
Sí	2	22,2%	7	77,8%	9	0,086
No	138	51,3%	131	48,7%	269	
Síndrome metabólico al ingreso						
Sí	140	100,0%	0	0,0%	140	<0,001
No	0	0,0%	138	100,0%	138	
Tabaquismo						
Sí	35	79,5%	9	20,5%	44	<0,001
No	105	44,9%	129	55,1%	234	
Falla cardiaca						
Sí	16	76,2%	5	23,8%	21	0,014
No	124	48,2%	133	51,8%	257	
Síndrome Poscovid (OMS)						
Sí	129	74,1%	45	25,9%	174	<0,001
No	11		93		104	

* Promedio y entre paréntesis rango.

[^] Obesidad: definida por dos criterios: índice de masa corporal y, en el caso que se contara con el dato, perímetro de cintura.

Fuente: elaboración propia.

Con relación a los signos y síntomas del síndrome poscovid, estos tuvieron una mayor frecuencia en la cohorte expuesta, excepto el dolor articular, la ansiedad y los escalofríos que fueron

similares en ambos grupos. La fiebre intermitente, por el contrario fue más frecuente en la cohorte no expuesta (tabla 2).

Tabla 2. Síntomas y signos de síndrome poscovid

Variable	Expuestos		No expuestos		Total	Valor p
	n	%	n	%		Valor p
Disnea	107	78,7%	29	21,3%	136	<0,001
Fatiga	122	64,9%	66	35,1%	188	<0,001
Dolor articular	65	55,1%	53	44,9%	118	0,152
Dolor torácico	31	81,6%	7	18,4%	38	<0,001
Mialgias	46	67,5%	24	34,3%	70	0,003
Cefaleas	74	59,2%	51	40,8%	125	0,005
Dolor abdominal	18	69,2%	8	30,8%	26	0,013
Dificultad para concentrarse	33	84,6%	6	15,4%	39	<0,001
Problemas de memoria	36	81,8%	8	18,2%	44	<0,001
Ansiedad	19	57,6%	14	42,4%	33	0,325
Depresión	28	70,0%	12	30,0%	40	0,008
Trastorno del sueño	81	73,0%	3,	27,0%	111	<0,001
Tos	128	57,9%	93	42,1%	221	<0,001
Alteración de gusto y olfato	49	59,8%	33	40,2%	82	0,019
Palpitaciones	16	76,2%	5	23,8%	21	0,020
Fiebre intermitente	7	29,2%	17	70,8%	24	0,009
Escalofríos y sudoración	9	45,0%	11	55,0%	20	0,752

Fuente: elaboración propia.

En el análisis bivariado se encontró asociación entre la hipertensión, el síndrome metabólico al ingreso, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, el

EPOC, la cardiopatía isquémica, el tabaquismo, la falla cardiaca, el ictus, la ERC y el hipotiroidismo con síndrome poscovid (tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado

	Síndrome poscovid (OMS)				RP (IC 95%)	Valor
	Sí		No			
Hipertensión						
Sí	156	76,5%	48	23,5%	3,14 (2,09-4,73)	<0,001
No	18	24,3%	56	75,7%		
Síndrome metabólico al ingreso						
Sí	129	92,1%	11	7,9%	2,83 (2,21-3,61)	<0,001
No	45	32,6%	93	67,4%		
Dislipidemia						
Sí	141	83,9%	27	16,1%	2,80 (2,09-3,75)	<0,001
No	33	30,0%	77	70,0%		
Obesidad						
Sí	109	85,8%	18	14,2%	1,99 (1,64-2,43)	<0,001
No	65	43,0%	86	57,0%		
Diabetes						
Sí	82	93,2%	6	6,8%	1,92 (1,64-2,25)	<0,001
No	92	48,4%	98	51,6%		
EPOC						
Sí	35	97,2%	1	2,8%	1,69 (1,50-1,91)	<0,001
No	139	57,4%	103	42,6%		
Cardiopatía isquémica						
Sí	28	96,6%	1	3,4%	1,65 (1,45-1,87)	<0,001
No	146	58,6%	103	41,4%		
Tabaquismo						
Sí	40	90,9%	4	9,1%	1,59 (1,37-1,83)	<0,001
No	134	57,3%	100	42,7%		
Falla cardiaca						
Sí	19	90,5%	2	9,5%	1,50 (1,26-1,78)	0,006
No	155	60,3%	102	39,7%		

Ictus						
Sí	17	89,5%	2	10,5%	1,48 (1,23-1,77)	0,012
No	157	60,6%	102	39,4%		
ERC						
Sí	37	84,1%	7	15,9%	1,44 (1,21-1,70)	0,001
No	137	58,5%	97	41,5%		
Hipertiroidismo						
Sí	7	87,5%	1	12,5%	1,41 (1,07-1,87)	0,140
No	167	61,9%	103	38,1%		
Hipotiroidismo						
Sí	31	77,5%	9	22,5%	1,29 (1,06-1,57)	0,035
No	143	60,1%	95	39,9%		
Asma						
Sí	6	66,7%	3	33,3%	1,07 (0,67-1,71)	0,797
No	168	62,5%	101	37,5%		
Lupus						
Sí	5	55,6%	4	44,4%	0,884 (0,49-1,60)	0,658
No	169	62,8%	100	37,2%		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

Tras el análisis multivariado, se encontró que las variables que se asocian de forma significativa con la presencia del síndrome poscovid son: el

síndrome metabólico al momento de la infección aguda por COVID-19 y tener antecedente de hipertensión, la diabetes y la obesidad (tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	RRa	IC 95 %	Valor p
Síndrome metabólico al ingreso	3,18	(1,42-7,14)	0,005
Hipertensión	1,64	(1,29-2,08)	<,001
Diabetes	2,60	(1,05-6,42)	0,039
Obesidad	1,57	(1,01-6,43)	0,046

RRa: riesgo relativo absoluto e IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En la actualidad, la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar síntomas posteriores a la infección aguda por COVID-19 es importante, debido al gran problema de salud pública que esto representa y teniendo en cuenta la alteración en la calidad de vida y la disminución en los años de vida útil de los pacientes que lo padecen (19). En nuestro estudio, el primero realizado en Colombia y América Latina de este tipo, se evaluó la asociación entre la presencia de síndrome metabólico (definido por los criterios de ATP III) al momento de la infección aguda por COVID-19 y la aparición del síndrome poscovid (definido según los criterios de la OMS).

En este caso se analizaron dos cohortes, una expuesta que estuvo conformada por todos aquellos pacientes que durante la infección aguda por COVID-19 cumplían con la definición de síndrome metabólico, y una cohorte no expuesta, donde se incluyeron aquellos pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 sin presencia de síndrome metabólico al momento del diagnóstico por la infección aguda; el desenlace final a evaluar fue el desarrollo de síndrome poscovid. Nuestro estudio logró demostrar que la presencia de síndrome metabólico, al momento de la infección aguda de la infección por COVID-19, se constituyó como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome poscovid (RRa 3,18; IC 95% 1,42-7,14;

p = 0,005); de igual forma, dentro de las variables de síndrome metabólico que se asociaron con una aparición mayor de síndrome poscovid se incluyeron el antecedente de hipertensión arterial (RRa 1,64; IC 95% 1,29-2,08; p <0,001), la diabetes *mellitus* (RRa 2,60; IC 95% 1,05-6,42; p = 0,039) y la obesidad (RRa 1,57; IC 95% 1,01-6,43; p = 0,046). Al momento de la redacción de este manuscrito y después de una extensa búsqueda bibliográfica, no se logró identificar en la literatura estudios observacionales o ensayos clínicos con características similares que permitieran una asociación clara entre síndrome metabólico y la presencia de síndrome poscovid, sin embargo, en estudios clínicos referenciados en la literatura mundial se ha logrado establecer una asociación de forma independiente entre variables que componen la definición de síndrome metabólico y la presencia de síndrome poscovid.

Un estudio realizado en Alemania, tal vez con la mayor cantidad de individuos analizados en toda Europa, y con objetivos más similares a nuestro estudio, debido a que analizó variables incluidas en la definición de síndrome metabólico, demostró la asociación existente entre obesidad (OR 1,46; IC 95% 1,28-1,65; p = < 0,001), trastorno del metabolismo de los lípidos (OR 1,25; IC 95% 1,08-1,44; p = 0,003) e hipertensión arterial (OR 1,31; IC 95% 1,28-1,73; P < 0,001) con la aparición de síndrome poscovid (20), documentando que el tener estas patologías en el momento agudo de la

infección aguda por SARS-CoV-2 se constituye como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome poscovid. Además, los datos respecto a la obesidad y la hipertensión arterial concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio, donde se observa una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables; sin embargo, en cuanto al metabolismo de los lípidos, los datos son contrarios a lo hallado en nuestra población, donde la dislipidemia no se observó como un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de síndrome poscovid; esta diferencia puede ser debido al escaso número de pacientes con esta patología en nuestro estudio, en comparación con el número de individuos que tenían dislipidemia en el estudio en mención.

Por otra parte, la obesidad ha sido el factor de riesgo cardiovascular más estudiado en la literatura, en cuanto a su relación con el síndrome poscovid; respecto a ello, Fernández *et al.* realizaron en 2021 el primer ensayo clínico que estableció una clara asociación entre obesidad y síndrome poscovid, encontrando que el tener un IMC elevado al momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 se constituía como un factor de riesgo para desarrollar síntomas prolongados de COVID-19 (IRR 1,56; IC 95% 1,24-1,95; $p < 0,001$) y, además, una peor evolución de la cronicidad de dichos síntomas y una mala calidad de sueño (21). A partir de allí, se han realizado diversos ensayos clínicos que han confirmado esta asociación, como el mencionado estudio alemán o un estudio llevado a cabo en Italia por Vimercati *et al.* (22) que incluyó particularmente a trabajadores de la salud, donde se evidenció que el sobrepeso y la obesidad representan un factor de riesgo adicional para el desarrollo de síntomas secundarios a la infección por COVID-19, en un periodo de seguimiento de 35 días (OR = 1,6, IC 95% 1,05-2,56; $p = 0,029$) (22).

Por otra parte, en cuanto al antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, los principales estudios publicados recientemente contradicen la información encontrada en el nuestro; en el estudio alemán, mencionado anteriormente, no se logró establecer una relación significativa de la diabetes *mellitus* tipo 2 como factor de riesgo para desarrollo de síndrome poscovid (OR 0,93; IC 95% 0,79-1,10; $p = 0,389$) (20). De igual

forma, Fernández *et al.* describieron en su estudio, realizado en una población con una media de seguimiento de 6 meses, que la diabetes *mellitus* tipo 2 no se relacionaba de forma significativa con síntomas de COVID-19 prolongado (OR 1,06; IC 95% 0,92-1,24 $p = 0,372$), ni con la gravedad de dichos síntomas o con diferencias en las limitaciones para las actividades de la vida diaria en estos pacientes (23). Estos hallazgos contrastan de forma importante con lo observado en nuestra población, en la cual los individuos con diabetes *mellitus* tipo 2 presentaban un riesgo más elevado de padecer síndrome poscovid (RRa 2,60; IC 95% 1,05-6,42; $p = 0,039$), al igual que una mayor duración de dichos síntomas y una mayor limitación en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria. Dicha diferencia podría ser explicada debido a que en nuestro estudio se analizó una población altamente significativa de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada, debido a que un valor de glucosa en ayunas alterado constituye uno de los criterios definitorios de síndrome metabólico, lo que podría impactar en los síntomas a largo plazo de la población, debido al estado inflamatorio per se, que es consecuencia de la circulación de productos de glicosilación avanzada que se observa en la DM2 mal controlada.

Debido a que la fisiopatología del síndrome poscovid no está del todo clara en la actualidad y se ha asociado principalmente a una alteración de la respuesta inmune, una carga viral persistentemente circulante después de la infección aguda y un estado de inflamación crónica, los hallazgos encontrados en nuestro estudio respaldarían la hipótesis de que el estado pro-inflamatorio que se presenta en los trastornos metabólicos, promueve no solo los cursos clínicos graves de infección aguda por SARS-CoV-2, sino también la perpetuación en el tiempo de dichos síntomas, generando una mayor incidencia en esta población de síndrome poscovid.

En cuanto a los síntomas del síndrome poscovid, pudimos observar que nuestro estudio refleja los datos descritos en la literatura mundial (24-26); los síntomas referidos de forma más frecuente por los pacientes en la cohorte expuesta fueron: disnea (78,7%), fatiga (64,9%), tos (57,9%) y dolor articular (55,1%), y en cuanto

a síntomas neurológicos y del estado de ánimo, los síntomas referidos en orden de frecuencia fueron: dificultad para concentrarse (84,6%), trastornos del sueño (73%), síntomas depresivos (70%) y síntomas de ansiedad (57,6%). De forma general, los síntomas del síndrome poscovid tuvieron una mayor frecuencia en la cohorte expuesta, excepto el dolor articular, la ansiedad y la presencia de escalofríos, que fueron similares en ambos grupos, y la fiebre intermitente que, por el contrario, fue más frecuente en la cohorte expuesta. Estos datos hacen pensar que existe una relación directa entre la presencia de diversas comorbilidades y los síntomas persistentes del COVID-19, tal como se ha descrito desde el inicio de la enfermedad, tanto para la fase aguda como para los síntomas a largo plazo.

Dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentra, en primer lugar, la ausencia de datos respecto al país, permitiéndonos ser la primera cohorte de población estudiada con síndrome poscovid y síndrome metabólico, otorgándole a la comunidad científica datos novedosos en nuestra población. Por otra parte, es de destacar la ventaja que genera el tipo de estudio; al ser de tipo de cohorte retrospectivo se evita la preocupación por la selección de controles que surge en los estudios de casos y controles, y además se evita la temporalidad ambigua de los estudios transversales. Otra de nuestras fortalezas es la exclusión en la población de estudio de pacientes con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, para evitar el sesgo de confusión con la presencia de "síndrome post-UCI". Finalmente, cabe resaltar la importancia del cálculo del tamaño muestral, debido a que al realizar el cálculo de forma probabilística, se garantiza el escoger una muestra de individuos suficiente para que se hallen diferencias, cuando realmente existan disminuyendo el error estadístico tipo I y tipo II; sin embargo, somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio; en primer lugar, debido al diseño del estudio y a la fuente de obtención de los datos, ya que como fuente secundaria no hay datos importantes, como por ejemplo, aquellos que podrían contribuir al diagnóstico de síndrome metabólico, por otra parte, el seguimiento de los pacientes fue realizado por teléfono y no cara a cara, lo que podría generar en algún momento

sesgos de información y de selección. En segundo lugar, para el análisis estadístico no se tuvieron en cuenta medidas objetivas de la infección aguda por COVID-19, como marcadores inflamatorios, lo que podría impactar en el desarrollo de síntomas de síndrome poscovid. Finalmente, solo se incluyeron pacientes que consultaron a un único centro hospitalario y, si bien provenían de diferentes partes de la costa Caribe, este hecho podría limitar la reproducibilidad de la información a otros grupos poblacionales del país.

Conclusiones

Según los hallazgos de nuestro estudio, se puede concluir que en nuestra población la presencia de síndrome metabólico al momento de la infección aguda por COVID-19, constituye un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome poscovid. De igual forma, dentro de las variables de síndrome metabólico que se asociaron de forma significativa con una aparición mayor de síndrome poscovid, se incluyen: el antecedente de hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y la obesidad.

Estos hallazgos representan un punto de partida válido para futuras investigaciones clínicas que permitan guiar líneas de intervención en el tratamiento de nuevas complicaciones crónicas de la enfermedad por COVID-19, como es el caso del síndrome poscovid.

Contribución de los autores

María Raad-Sarabia: conceptualización, investigación, análisis estadístico, metodología, escritura (borrador original); Gustavo Aroca-Martínez: conceptualización, investigación, metodología; Carlos Cassiani Miranda: conceptualización, investigación, metodología; Enrique Ramos-Clason: conceptualización, metodología, análisis estadístico; Andrés Tirado Otálvaro: metodología, análisis estadístico, escritura (borrador original); Rodrigo Daza Arnedo: conceptualización, investigación, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Daniel Porto-Corbacho: investigación, metodología, análisis estadístico; Zulay Mondol Almeida: investigación, escritura (borrador original); Emilio

Juan Guardela: conceptualización, metodología, escritura (borrador original); Mario Pineda Paternina: investigación y conceptualización; Kevin Llanos Almario: investigación y conceptualización; Astrid Velasco Gómez: metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Libardo Gómez-Álvarez: investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Benavides Guillem: conceptualización, metodología, escritura (borrador original); Jorge Rico-Fontalvo: conceptualización, investigación, análisis estadístico, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito presentado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para la elaboración y posterior publicación y difusión del manuscrito presentado.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no existen implicaciones éticas a considerar en el presente manuscrito.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que de una forma u otra participaron en la redacción y elaboración de este manuscrito.

Referencias

[1] Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>

[2] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.

[3] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>

[4] Pájaro-Galvis N, Abuabara-Franco E, Leal-Martínez V, Serpa-Díaz D, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, *et al.* Anticoagulación en pacientes con infección por COVID-19. *Salud UIS.* 2020;52(4):422-30. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n4-2020009>

[5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

[6] Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251-2.

[7] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9)

[8] Pavli A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-COVID syndrome: incidence, clinical

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

- spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575–81. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- [9] Baquero Rodríguez R, Yomayusa N, González C, Yama E, Vargas JG, Rico J, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS–CoV–2/COVID–19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a COVID–19. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020;7(2):50–69. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.488>
- [10] Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post–COVID–19 syndrome: the persistent symptoms at the post–viral stage of the disease: a systematic review of the current data. *Front Med.* 2021;8:653516. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
- [11] Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post–COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines.* 2021;9(5):497. <https://doi.org/10.3390/v9050497>
- [12] Fériz–Bonelo KM, Iriarte–Durán MB, Giraldo O, Parra–Lara LG, Martínez V, Urbano MA, *et al.* Diabetes and stress hyperglycemia in SARS–CoV–2 infection. *Biomédica.* 2024;44(supl. 1):73–88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7095>
- [13] Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gómez AM, *et al.* Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en los desenlaces vasculares. *Rev Colom Nefrol.* 2020;7(1):44–59. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>
- [14] Gonzalez C, Yama E, Yomayusa N, Vargas J, Rico J, Ariza A, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la lesión renal aguda por SARS–CoV–2/COVID–19. *Rev Colom Nefrol.* 2020;7(supl. 2). <https://doi.org/10.22265/acnef.7.supl.2.73>
- [15] Aroca–Martínez G, Avendaño–Echavez L, Garcia C, Ripoll D, Dianda D, Cadena–Bonfanti A, *et al.* Renal tubular dysfunction in COVID–19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923–7. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02993-0>
- [16] Klok FA, Boon GJ, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, *et al.* The post–COVID–19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID–19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494.
- [17] Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health.* 1991;81(12):1630–5. <https://doi.org/10.2105/ajph.81.12.1630>
- [18] Bastos LS, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, de Souza Velasque L. Obtaining adjusted prevalence ratios from logistic regression models in cross–sectional studies. *Cad Saude Publica.* 2015;31(3):487–95.
- [19] AlRasheed MM, Al–Aqeel S, Aboheimed GI, AlRasheed NM, Abanmy NO, Alhamid GA, *et al.* Quality of life, fatigue, and physical symptoms poscovid condition: a cross–sectional comparative study. *Healthcare.* 2023;11(11):1660. <https://doi.org/10.3390/healthcare11111660>
- [20] Loosen SH, Ole Jensen BE, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross–sectional study from 50,402 COVID–19 patients. *Infection.* 2022;50(5):1165–70. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01784-0>
- [21] Fernández–de–las–Peñas C, Torres–Macho J, Elvira–Martínez CM, Molina–Trigueros LJ, Sebastián–Viana T, Hernández–Barrera V. Obesity is associated with a greater number of long–

- term poscovid symptoms and poor sleep quality: a multicentre case-control study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14917. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14917>
- [22] Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, *et al.* Association between long COVID and overweight/obesity. *J Clin Med.* 2021;10(18):4143. <https://doi.org/10.3390/jcm10184143>
- [23] Fernández-de-las-Penas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, *et al.* Diabetes and the risk of long-term poscovid symptoms. *Diabetes.* 2021;70(12):2917-21. <https://doi.org/10.2337/db21-0329>
- [24] Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, *et al.* Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- [25] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- [26] Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, *et al.* Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>

NUEVO

FreeStyle 
Libre 2 Plus

SENSOR

El MCG #1 en el mundo*
trae su nueva generación
de tecnología

NUEVO SISTEMA FREESTYLE LIBRE 2



TIEMPO REAL

Nivel de glucosa transmitida automáticamente cada minuto¹



ALARMAS OPCIONALES

Pacientes saben cuando su glucosa está muy baja o muy alta



EXACTITUD EXCEPCIONAL

8.2% MARD²



+2 AÑOS

Indicación aprobada desde los 2 años



15 DÍAS

La confiabilidad y facilidad³ del sistema FreeStyle Libre ahora hasta por 15 días de sensor



* Datos archivados, Abbott Diabetes Care, Inc. Basado en la cantidad de usuarios en todo el mundo del portafolio FreeStyle Libre en comparación con la cantidad de usuarios de otros sistemas líderes de monitoreo de glucosa basados en sensores de uso personal.

1. La aplicación FreeStyle LibreLink solo es compatible con ciertos dispositivos móviles y sistemas operativos. Por favor, consulte el sitio web para obtener más información sobre la compatibilidad del dispositivo antes de usar la aplicación. El uso de FreeStyle LibreLink puede requerir el registro con LibreView. 2. Datos archivados, Abbott Diabetes Care, Inc. 3. Haak T., Diabetes Ther. (2017). <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0223-6>. La cubierta del sensor, FreeStyle, Libre y las marcas comerciales relacionadas son marcas de Abbott. Sistema Flash de monitoreo de glucosa FreeStyle Libre 2. Registro sanitario INVIMA 2023DM-0027537. ADC-98189 V1.0 09/24

Artículo original

Prevalencia de hipotiroidismo en una población de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica

Cesar Augusto Restrepo-Valencia  ¹, Jose Vicente Aguirre Arango ²,
Carlos Hernán Restrepo Duque ³

¹Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

²Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

³Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, España

Cómo citar: Restrepo-Valencia CA, Aguirre Arango JV, Restrepo Duque CH. Prevalencia de hipotiroidismo en una población de pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e834. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.834>

Recibido: 13/Agosto/2023

Aceptado: 28/Julio/2024

Publicado: 25/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: en la enfermedad renal crónica (ERC) se ha visto la presencia de varios desórdenes endocrinos, siendo el hipotiroidismo uno de ellos, impactando fuertemente en su evolución. Su incidencia en Colombia es poco conocida en este grupo de pacientes.

Objetivo: establecer la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica (ERCND) y analizar si las variables demográficas, clínicas y de laboratorio permiten diferenciarlos de pacientes eutiroideos con ERCND.


Metodología: pacientes interconsultados durante un periodo de cinco años en el servicio de Nefrología del Hospital de Caldas y la Universidad de Caldas, por deterioro en la función renal, incluyéndose solo aquellos que cumplieron con los criterios compatibles con ERC. En todos se evaluaron variables demográficas, clínicas y de laboratorio como parte de un programa de nefroprotección, y se diagnosticó hipotiroidismo si el valor de TSH era mayor a 4,5 mUI/l.

Resultados: en una población de 1332 pacientes interconsultados, de los cuales 535 cumplieron con los criterios de inclusión, el hipotiroidismo se presentó en el 29,2% de los pacientes con ERCND. El 25,23% tuvo valores de TSH entre 4,5 y 10, y el 3,74% mostró valores mayores a 10 mUI/l. No encontramos variables demográficas, clínicas ni de laboratorio que permitieran diferenciar entre pacientes eutiroideos e hipotiroideos con ERCND.

Conclusiones: no hay parámetros que orienten la sospecha de la presencia de hipotiroidismo en pacientes con ERCND. Recomendamos que al ingresar al programa de

Destacados

- El hipotiroidismo es común en pacientes con enfermedad renal crónica no dialítica (ERCND).
- El hipotiroidismo puede impactar fuertemente en los pacientes con ERCND, puesto que acelera el daño renal e impone riesgos cardiovasculares.
- El diagnóstico de hipotiroidismo en ERCND es poco frecuente en la práctica clínica.
- En todos los pacientes con ERCND se debe de solicitar TSH y T4L.

 **Correspondencia:** Cesar Augusto Restrepo Valencia, carrera 25 #48-57, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia. Correo-e: caugustorv@gmail.com

nefroprotección, y por su importancia pronóstica, a todos se les practiquen exámenes de rutina de TSH y T4L.

Palabras clave: enfermedades del sistema endocrino, hipotiroidismo, prevalencia, enfermedad renal, crónica, tirotropina.

Prevalence of hypothyroidism in a population of patients recently diagnosed with non-dialytic chronic kidney disease

Abstract

Background: In chronic kidney disease (CKD) the presence of various endocrine disorders has been seen, hypothyroidism being one of them, and has a strong impact on its evolution. Its incidence in our country is little known in this group of patients.

Purpose: To establish the prevalence of hypothyroidism in patients with a recent diagnosis of non-dialytic chronic kidney disease (NDCKD), and to analyze whether demographic, clinical, and laboratory variables make it possible to differentiate them from euthyroid patients with NDCKD.

Methodology: Patients consulted during a period of 5 years, at the nephrology service of the Hospital de Caldas and Universidad de Caldas due to deterioration in renal function, including only those who met criteria compatible with CKD. Demographic, clinical, and laboratory variables were evaluated in all of them as part of a nephroprotection program. Hypothyroidism was diagnosed if the TSH value was greater than 4.5 mIU/L.

Results: In a population of 1,332 patients consulted, of whom 535 met the inclusion criteria, hypothyroidism occurred in 29.2% of patients with CKD. 25.23% with TSH values between 4.5 and 10, and 3.74% for values greater than 10 mIU/L. We did not find demographic, clinical or laboratory variables that would allow us to differentiate between euthyroid and hypothyroid patients with CKD.

Conclusions: There are no parameters that lead to suspect the presence of Hypothyroidism in patients with NDCKD. We recommend that upon admission to the nephroprotection program, and due to its importance, TSH and FT4 be routinely performed on everyone.

Keywords: Endocrine System Diseases, Hypothyroidism, Prevalence, Renal Insufficiency, Chronic, Thyrotropin.

Highlights

- Hypothyroidism is common in patients with non-dialytic chronic kidney disease (NDCKD).
- Hypothyroidism can strongly impact patients with NDCKD, as it accelerates kidney damage and imposes cardiovascular risks.
- The diagnosis of hypothyroidism in NDCKD is rare in clinical practice.
- In all patients with CKD, TSH and FT4 should be requested.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una patología cuya prevalencia, a la fecha, continúa en aumento (1). Se acompaña de alta morbilidad cardiovascular (2) y se caracteriza por presentar un deterioro progresivo en la función renal, hasta alcanzar fases avanzadas que requieren de terapias dialíticas o trasplante renal (3).

Varios desórdenes endocrinos se han visto que acompañan a la ERC y tienen el potencial de generar mayor morbilidad y deterioro acelerado en la tasa de filtración glomerular (TFG). El hipotiroidismo es uno de esos desórdenes y su incidencia reportada aumenta a medida que la TFG se reduce (4–7).

A la fecha, no es claro el motivo por el cual esta asociación se presenta, ni cuál es el factor

primario que incita al daño posterior, pero el inicio del tratamiento del hipotiroidismo clínico puede modificar los resultados cardiovasculares de los pacientes y la progresión del daño renal (8–10), lo que hace importante su diagnóstico precoz.

Los objetivos de este estudio están dirigidos a conocer, en una región de Colombia (Caldas), la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con un reciente diagnóstico de enfermedad renal crónica no dialítica (ERCND), llevados a un programa de nefroprotección, cuyo objetivo es enlentecer la progresión del daño renal y comparar los resultados en las variables demográficas, clínicas y de laboratorio, con pacientes eutiroideos también con ERCND. Se espera que de esta manera se logre mejorar, a largo plazo, los resultados del programa con una adecuada intervención terapéutica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal y retrospectivo, en el cual se analizaron 1332 pacientes, de los cuales 535 cumplieron con los criterios de inclusión.

Se incluyó a todos los pacientes interconsultados al servicio de Nefrología del Hospital de Caldas y de la Universidad de Caldas por deterioro en la función renal, detección de creatinina alta o TFG más baja que la esperada para la edad, durante el periodo de enero del 2018 a enero del 2023. Dado que se incluyeron todos los pacientes, no se hizo un cálculo de muestra.

Como parte del estudio de alteración en la función renal en nuestro centro, a todos los pacientes interconsultados se les solicitó hemograma, glucemia en ayunas, calcio, fósforo, potasio, TSH, examen de orina, proteínas en orina de 24 horas y ecografía renal. No se solicitó rutinariamente T4 Libre (T4L). Si el paciente era hipertenso, se solicitó Doppler de arterias renales y si su edad era mayor de 50 años, sin antecedentes claros que explicaran el deterioro en la función renal y en presencia de ecografía renal normal, electroforesis de proteínas en sangre e inmunofijación de cadenas ligeras en sangre y orina. Para el cálculo de la TFG se utilizó la fórmula MDRD, la cual junto con la estimación Cockcroft Gault fue recomendada en

Colombia para ese periodo de estudio. Cuando los exámenes no arrojaban resultados que explicaran de forma convincente la baja TFG, se optó por biopsia renal percutánea.

Se diagnosticó ERCND con base en el resultado de estudios imagenológicos, reporte de biopsia renal o presencia de otros criterios según las guías KDIGO (11). Así, la ERC se clasificó en estadios del 1 al 5, según el resultado de la TFG: estadio 1 con una TFG mayor de 90 ml/minuto, estadio 2 entre 60 y 90, estadio 3 entre 30 y 60, estadio 4 entre 15 y 30, y estadio 5 menor de 15 ml/minuto. Los pacientes fueron luego ingresados a un programa de nefroprotección, en el que independientemente del valor de la TFG se les solicitó hemograma, hierro sérico, ferritina, transferrina, ácido fólico, vitamina B12, glucemia en ayunas, calcio, fósforo, potasio, PTH, 25-hidroxivitamina D, ácido úrico, albumina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, TSH, proteínas en orina de 24 horas y examen de orina.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de ERC, mayores de 18 años y de quienes se lograron obtener los resultados de laboratorio solicitados, fueron clasificados según los niveles de TSH en: grupo 1 (G1) eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l y grupo 2 (G2) de hipotiroidismo con TSH mayor a 4,5 mUI/l.

Se excluyeron a los pacientes con diagnóstico previo de hipotiroidismo o que venían recibiendo algún preparado de hormona tiroidea, a pesar de que su TSH se encontraba elevada, con hospitalización en los tres meses previos, con cirugía reciente de glándula tiroidea, radioterapia del cuello, estar recibiendo medicación supresora de glándula tiroidea (drogas antitiroideas, terapia con yodo), consumo crónico de litio, amiodarona, obesidad mórbida e insuficiencia adrenal no tratada.

No se requirió consentimiento informado de los participantes, puesto que los exámenes solicitados forman parte del grupo considerado como importantes para el beneficio clínico de los pacientes con patologías atendidas por la especialidad de medicina interna-nefrología, y no hubo intervención directa de los investigadores con los pacientes. Tampoco se solicitó aprobación del comité de ética por no tratarse de un estudio de intervención.

Análisis estadístico

Con el fin de observar si se presentaban diferencias estadísticamente significativas según valores de TSH, los pacientes se dividieron en dos grupos: G1 por TSH menor o igual a 4,4 mUI/l y G2 por TSH igual o mayor a 4,5 mUI/l, y se realizó comparación entre ellos para cada una de las variables. Para los resultados de laboratorio, se tomaron los reportados de cada persona, en cada

grupo, y se obtuvo el promedio grupal. Con el fin de identificar la concentración de dichos valores, se calculó también la desviación estándar, donde se utilizó la prueba de Kolmogorov.

La prueba estadística usada para comparar los dos grupos según la normalidad de la evaluación (tabla 1) fue la de Chi cuadrado y para la tabla 6 se utilizó la prueba de Kruskal Wallis. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS.

Tabla 1. Distribución porcentual de pacientes de acuerdo con la TFG y los estadios

Estadio TFG por MDRD	Grupo 1		Grupo 2		Valor prueba	Valor p
	N.º	%	N.º	%		
Estadio 1	3	0,8	0	0,0		
Estadio 2	76	20,1	27	17,3	0,54	0,4642
Estadio 3	252	66,5	108	69,2	0,38	0,5392
Estadio 4	42	11,1	15	9,6	0,25	0,6173
Estadio 5	6	1,6	6	3,8	1,65	0,1986

Nota: grupo 1: eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, grupo 2: quienes tienen hipotiroidismo con TSH mayor a 4,5 mUI/l, TSH: hormona estimulante de la tiroides, MDRD: fórmula de cálculo de la tasa de filtración glomerular (son las siglas para *Modification of Diet in Renal Disease Study*) y TFG: tasa de filtración glomerular.

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Durante un periodo de 5 años, se analizó a un total de 1332 pacientes interconsultados por el servicio de Nefrología del Hospital de Caldas y la Universidad de Caldas, procedentes de diversas ciudades del departamento de Caldas y centros médicos de la ciudad de Manizales, Colombia.

En ellos se utilizaron los criterios de las guías KDIGO (11), diagnosticando con ERC a 728 pacientes, de los cuales 193 no se practicaron todos los exámenes requeridos para el programa de nefroprotección y fueron excluidos. Así, un total de 535 pacientes cumplieron con los criterios

de inclusión para ser incorporados a los grupos establecidos. En estos, la edad promedio fue de 69 años, dividido por género en: 226 hombres y 309 mujeres, TFG promedio calculada por MDRD de 46,99 ml/minuto (tabla 1).

Al analizar los resultados de la TSH, se encontró que 379 pacientes pertenecían al G1 de eutiroideos (70,8% del total) y 156 pacientes al G2 (29,2% del total).

Al comparar los valores de las TFG por estadios, se encontró que la mayoría estaban en el estadio 3, y aunque las proporciones difieren un poco entre los grupos, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Al analizar por grupos, se observó una mayor proporción de hombres en el grupo 2 y de mujeres en el grupo 1. Aunque en el grupo 2, el promedio de

edad es mayor, los datos están más concentrados que en el grupo 1; lo anterior fue validado por el resultado de la desviación estándar (tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes por grupos 1 y 2

Características	Grupo 1		Grupo 2	
	N.º	%	N.º	%
Hombres	153	40,4	73	46,8
Mujeres	226	59,6	83	53,2
Total	379	100,0	156	100,0
Edad promedio (años)	68		71	
D. S.	15,2		13,1	
Valor mínimo	18		20	
Valor máximo	102		94	
Valor promedio de TSH	2,5		8,1	
D. S.	1,1		7,5	
Valor mínimo	0,0		4,6	
Valor máximo	4,5		68,9	

Nota: Grupo 1: eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, Grupo 2: pacientes con hipotiroidismo con TSH mayor a 4,5 mUI/l, D. S.: desviación estándar y TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la etiología de la ERC, la mayoría pertenecía al grupo de etiología desconocida (48,59%), afectando de forma semejante a los

dos grupos. Al comparar la etiología entre grupos no se observó, porcentualmente, una mayor afectación para alguno de ellos (tabla 3).

Tabla 3. Etiología de la enfermedad renal crónica (ERC)

Antecedentes	Grupo 1		Grupo 2		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
ERC de etiología desconocida	187	49,34	73	46,79	260	48,59
Nefroesclerosis hipertensiva	59	15,57	30	19,23	89	16,64
Nefropatía diabética	34	8,97	14	8,97	48	8,97
Glomerulonefritis crónica	19	5,01	13	8,33	32	5,98
Hipoplasia renal congénita	11	2,90	2	1,28	13	2,43
Nefritis intersticial crónica	10	2,64	3	1,92	13	2,43
Nefropatía obstructiva	11	2,90	7	4,49	18	2,99
Nefropatía isquémica crónica	8	2,11	1	0,64	9	1,68
Nefropatía por IgA	7	1,85	0	0,00	7	1,31
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	5	1,32	4	2,56	9	1,68
Pielonefritis crónica	4	1,06	5	3,21	9	1,68
Reflujo vesicoureteral congénito	4	1,06	3	1,92	7	1,12
Displasia renal congénita	2	0,53	0	0,00	2	0,37
Esclerosis tuberosa	2	0,53	0	0,00	2	0,37
Glomeruloesclerosis global	2	0,53	0	0,00	2	0,37
Nefropatía lúpica	4	1,06	1	0,64	5	0,75
Glomeruloesclerosis focal segmental	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Glomerulonefritis crónica posinfección virus HC	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Glomerulonefritis membranoproliferativa	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Nefropatía por abuso de analgésicos	4	1,06	0	0,00	4	0,75
Nefropatía por ácido úrico	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Pielonefritis crónica xantogranulomatosa	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Síndrome de Sjögren	1	0,26	0	0,00	1	0,19
Total	379	100,00	156	100,00	535	100,00

Nota: Grupo 1: eutiroides con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, Grupo 2: pacientes con hipotiroidismo y TSH mayor a 4,5 mUI/l, HC: hepatitis C y TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

Al analizar y comparar los grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables demográficas. En las pruebas de laboratorio, se encontraron diferencias significativas solo en unas pocas variables, encontrándose en el grupo 1 (comparado con

el grupo 2) valores más altos de fósforo y transferrina, pero más bajos de triglicéridos y proteínas en el uroanálisis, sin que se considerara que estas diferencias pudieran afectar de forma significativa el pronóstico y la evolución de la enfermedad renal crónica (tabla 4).

Tabla 4. Análisis comparativo de las variables demográficas y de laboratorio entre grupos 1 y 2

Variables	Grupo 1		Grupo 2		Valor prueba	Valor p
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar		
Edad	68	15,2	71,0	13,01	4,67	0,0612
Altura	1,6	0,11	1,6	0,1		
Peso	64,6	14,21	63,0	12,91	1,48	0,2249
IMC	25,5	3,82	25,1	3,33	1,28	0,2582
Creatinina	1,5	0,66	1,6	0,85	2,13	0,1451
TFG MDRD	47,5	15,19	45,7	14,61	1,59	0,2084
Plaquetas	249822,7	76569,20	250100,2	79860,20	0,01	0,9054
Hierro	85,1	33,40	82,0	29,91	1,01	0,3153
Ferritina	128,7	119,10	147,3	247,50	1,37	0,242
Transferrina	202,2	122,80	173,3	97,40	6,86	0,0091
Ácido fólico	12,1	5,00	12,2	5,50	0,04	0,8383
Vitamina B12	578,1	324,00	635,1	441,80	2,74	0,0987
Glicemia	100,6	25,14	103,5	22,06	1,58	0,2099
Calcio	9,6	0,58	9,6	0,71		
Fósforo	3,8	0,60	3,6	0,64	11,81	0,0006
Potasio	4,5	0,54	4,6	0,62	3,47	0,0631
PTH	69,1	55,66	73,6	58,12	0,7	0,4019
Vitamina D	27,8	9,34	26,8	10,20	1,2	0,2739
Ácido úrico	5,9	1,62	5,9	1,73		
Albúmina	4,3	0,38	4,3	0,40		
Colesterol total	178,9	46,40	183,4	49,72	1,00	0,3186
HDL	48,0	13,20	46,9	14,55	0,72	0,3958
LDL	97,8	44,01	99,5	45,53	0,16	0,6878
Triglicéridos	155,8	83,11	176,2	120,12	5,06	0,0249
Proteínas en orina 24 horas	443,9	784,80	550,0	1087,63	1,59	0,2074

Examen de orina PH	6,0	0,86	6,0	0,87		
Densidad	1014	497,33	1000,8	118,59	0,11	0,7434
Proteínas	111,3	77,43	169,0	90,38	55,52	0,0001

Nota: Grupo 1: eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, Grupo 2: pacientes con hipotiroidismo y TSH mayor a 4,5 mUI/l, TSH: hormona estimulante de la tiroides y PTH: paratohormona.

Fuente: elaboración propia.

Ante la ausencia significativa en la comparación de variables, se procedió a reagrupar a las personas estudiadas de acuerdo con el valor de TSH: grupo 1 (G1) con TSH menor o igual a 4,4, grupo 2 (G2) entre 4,5 y 9,9, y grupo 3 (G3) igual o mayor de 10 mUI/l. De los 156 pacientes

con TSH mayor a 4,5, solo 20 (3,74% del total de pacientes evaluados) correspondieron al G3. Se encontró una mayor proporción de hombres en el G3 y con una edad mayor en el G2, siendo notable el valor de TSH en el G3 con un promedio de 20,6 (tabla 5).

Tabla 5. Características de los pacientes por grupos del 1 al 3

Características	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
Hombres	153	40,4	61	44,9	12	60,0
Mujeres	226	59,6	75	55,1	8	40,0
Total	379	100,0	136	100,0	20	100,0
Edad promedio (años)	68		71		69,3	
Desviación estándar	15,2		12,7		15,6	
Valor mínimo	18		20		31	
Valor máximo	102		94		93	
Valor promedio de TSH	2,5		6,3		20,6	
Desviación estándar	1,1		1,5		16,2	
Valor mínimo	0,0		4,6		10,0	
Valor máximo	4,5		9,9		68,9	

Nota: Grupo 1: eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, Grupo 2: pacientes con hipotiroidismo y TSH mayor a 4,5 mUI/l, Grupo 3: pacientes con TSH igual o mayor a 10 mUI/l y TSH: hormona estimulante de la tiroides

Fuente: elaboración propia.

Al analizar los promedios de las variables demográficas y de laboratorio, y compararlos entre los tres grupos, se encontró que solo había diferencias estadísticamente significativas con valores más altos en el G3 de ferritina, transferrina,

ácido úrico y proteínas en el uroanálisis, pero más bajos de fósforo y HDL, resultados que tampoco podrían explicar diferencias significativas en el pronóstico de los pacientes (tabla 6).

Tabla 6. Análisis comparativo de las variables demográficas y de laboratorio entre los tres grupos

Variables	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Valor de la prueba	Valor p
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar		
Edad	68	15,2	71,3	12,7	69,3	15,6	2,56	0,0784
Altura	1,6	0,11	1,6	0,1	1,59	0,1		
Peso	64,6	14,21	62,6	13,08	65,46	11,7	1,14	0,3204
IMC	25,5	3,82	25,1	3,37	25,60	3,1	0,62	0,5388
Creatinina	1,5	0,66	1,6	0,79	1,82	1,2	2,56	0,0781
TFG MDRD	47,5	15,19	46,1	14,53	42,57	15,2	1,32	0,2677
Plaquetas	249822,7	76569,20	249864,9	77386,6	251700,0	973340,00	0,06	0,9457
Hierro	85,1	33,40	81,9	28,4	82,92	39,7	0,5	0,6052
Ferritina	128,7	119,10	134,0	130,4	237,3	607,5	7,13	0,0009
Transferrina	202,2	122,80	167,7	96,9	213,48	93,4	4,74	0,0091
Ácido fólico	12,1	5,00	12,3	5,5	11,7	5,6	0,15	0,8610
Vitamina B12	578,1	324,00	631,2	429,1	661,69	531,0	1,43	0,2406
Glucemia	100,6	25,14	102,3	20,6	111,4	29,7	2,00	0,1365
Calcio	9,6	0,58	9,5	0,71	9,6	0,7	1,32	0,2682
Fósforo	3,8	0,60	3,6	0,6	3,6	0,5	6,21	0,0022
Potasio	4,5	0,54	4,5	0,65	4,7	0,3	1,21	0,2983
PTH	69,1	55,66	73,4	59,6	74,5	44,7	0,35	0,7072
Vitamina D	27,8	9,34	26,7	10,3	27,4	9,6	0,66	0,5183
Ácido Úrico	5,9	1,62	5,8	1,7	6,9	1,6	3,96	0,0197
Albumina	4,3	0,38	4,3	0,4	4,3	0,5		
Colesterol total	178,9	46,40	183,8	49,9	180,3	49,6	4,21	0,9901
HDL	48,0	13,20	47,9	15,0	40,4	8,6	3,01	0,0500

LDL	97,8	44,01	99,6	45,9	99,3	44,0	0,09	0,9167
Triglicéridos	155,8	83,11	172,2	125,4	202,8	73,3	6,77	0,9638
Proteínas en orina de 24 horas	443,9	784,80	550,0	1087,63	498,86	597,6	0,07	0,9556
Examen de orina PH	6	0,86	6,0	0,87	5,84	0,8	0,33	0,7170
Densidad	1014	497,33	1000,8	118,59	1014,5	7,4	0,05	0,9517
Proteínas	111,3	77,43	169,0	90,38	162,5	194,5	23,3	0,0001

Nota: Grupo 1: eutiroideos con TSH normal, menor o igual a 4,4 mUI/l, Grupo 2: pacientes con hipotiroidismo y TSH mayor a 4,5 mUI/l, Grupo 3: pacientes con TSH igual o mayor a 10 mUI/l, TSH: hormona estimulante de la tiroides, MDRD: fórmula de cálculo de la tasa de filtración glomerular (las siglas significan: Modification of Diet in Renal Disease Study), TFG: tasa de filtración glomerular, IMC: índice de masa corporal, PTH: paratohormona y vitamina D: 25 (hidroxivitamina D).

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En el estudio “The NHANES III” se reporta que la prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en personas ≥ 12 años en Estados Unidos es del 0,3% y la del hipotiroidismo subclínico es del 4,3% (12).

En Colombia, hay reportes muy variados de la prevalencia del hipotiroidismo en poblaciones muy dispersas, que incluyen militares, pacientes con VIH, con disturbios psiquiátricos, dislipidémicos y pacientes atendidos en el servicio de consulta externa de medicina interna. En ellos fluctúa entre el 1,5% y el 22%, resaltándose que se trata de estudios con poblaciones especiales, lo cual no refleja la realidad de la población global colombiana (13–14).

La asociación entre ERC e hipotiroidismo ha sido documentada en diversos estudios. En la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos, se estimó que la prevalencia del hipotiroidismo era del 23% cuando la TFG era menor a 30 ml/min/1,73m². En el estudio de Rhee *et al.* (16), que utilizó la base de datos del National VA Health Care System en Estados Unidos, en 559 962 pacientes con ERC en estadios del 3 al 5, se encontró que el 23,3% tenía elevada la TSH. Al

examinar la asociación entre función renal y riesgo de hipotiroidismo, se observó que por cada 10 ml/minuto de caída de la TFG hubo un 18% más de riesgo de que se presentara hipotiroidismo (15).

En Colombia, Chávez Gómez *et al.* evaluaron a 538 pacientes con ERC en terapia dialítica. De ellos, 350 tenía registro de TSH y evidenciaron que el 25,4% de la población tenía niveles de TSH mayores a 4,5 mUI/l y el 5,7% era mayor a 10 mUI/l, considerando este último grupo en cifras de TSH compatibles con hipotiroidismo franco (16).

A pesar de que la incidencia de hipotiroidismo es alta en pacientes con ERC y aumenta a medida que la TFG se reduce, el diagnóstico no se hace con frecuencia (no se solicita TSH rutinariamente), debido a que los síntomas de esta entidad son semejantes a los que presenta el paciente urémico (17).

El mecanismo por el cual estas dos entidades están ligadas no es claro a la fecha. El hipotiroidismo podría alterar la función renal vía reducción en el gasto cardiaco, el incremento en la resistencia periférica, la vasoconstricción intrarrenal y las alteraciones en la estructura glomerular (reducción en el volumen y el área) (18–19). En sentido contrario, la enfermedad renal podría afectar la

glándula tiroidea, a través de retención de yodo, acidosis metabólica, medicamentos y deficiencias minerales (por ejemplo, selenio) (15), pero identificar a los pacientes con hipotiroidismo y ERC con base en hallazgos clínicos no es fácil (17), por lo cual, una alternativa podría ser analizar los hallazgos de laboratorio practicados como de rutina en el programa de nefroprotección. En un estudio en India, en 1863 pacientes con ERCND, se evaluó a 358 pacientes para detectar hipotiroidismo. Se encontró hipotiroidismo subclínico en 143 (39,94%) y franco en 59 pacientes (16,48%). Los pacientes con hipotiroidismo (franco y subclínico) comparados con normotiroideos presentaron significativamente valores más bajos de albumina, calcio sérico y hemoglobina, pero más altos de PTH e índice de masa corporal que los no hipotiroideos, siendo este uno de los pocos estudios que ha comparado los resultados de esas variables. Se observó además una mayor prevalencia de hipotiroidismo a más bajas TFG (20).

La necesidad de proceder a tratar a los pacientes con ERC e hipotiroidismo está dirigida a lograr enlentecer la progresión del daño renal crónico y decrecer el riesgo de eventos cardiovasculares, siendo necesario evaluar todas las variables que puedan afectar el curso de la enfermedad.

En pacientes con ERCND y con hipotiroidismo subclínico, el comienzo de la terapia hormonal en un estudio que evaluó a 113 pacientes, seguidos durante 24 meses, demostró que puede atenuar significativamente la declinación en la función renal, sugiriendo que las perturbaciones en la función renal relacionadas con el hipotiroidismo podrían ser modificables. En otro estudio, en el cual pacientes con ERC e hipotiroidismo subclínico en quienes espontáneamente se resolvió (51,2% de ellos), se observó una menor declinación en la TFG que en aquellos que continuaron con hipotiroidismo subclínico no resuelto (21). Lo anterior puede reflejar los efectos benéficos de la hormona tiroidea en mejorar el flujo plasmático renal y la TFG (22).

Además de los beneficios renales, se busca con la terapia decrecer el riesgo de eventos cardiovasculares y la progresión a hipotiroidismo franco en pacientes con hipotiroidismo subclínico. Es bien conocido que los bajos niveles de hormona

tiroidea dan lugar a bradicardia, hipertensión diastólica, reducción de la contractilidad cardiaca, gasto cardiaco, e incremento en la resistencia vascular sistémica (23). En un metaanálisis que incluyó 12 pruebas, se encontraron beneficios en los grupos tratados en el perfil lipídico y un decremento en el grosor miointimal carotideo (24). Beneficios cardiovasculares en los pacientes tratados se han descrito también en otros dos estudios (25-26).

En nuestro estudio del hipotiroidismo con cifras de TSH mayores a 4,5 mUI/l, se presentó en el 29,2 % de los pacientes y con valores mayores a 10 mUI/l en el 3,74% de ellos.

Son limitaciones de este estudio el no contar con valores de rutina de T4L, lo cual permitirá, en mejor forma, determinar en pacientes con TSH elevada, si se encontraban con hipotiroidismo subclínico o franco.

Conclusiones

El hipotiroidismo es común en pacientes con ERC sin terapia dialítica, sin embargo, nosotros no encontramos parámetros antropométricos ni de laboratorio que nos orientaran a sospechar de la presencia de hipotiroidismo en pacientes con ERCND. Al conocer el impacto que puede tener su presencia y la ausencia de tratamiento en la evolución de este grupo de pacientes, recomendamos que, en todos ellos, rutinariamente al ingreso del programa de nefroprotección, se les practique de rutina los exámenes de TSH y T4L.

Contribución de los autores

César Augusto Restrepo Valencia: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); José Vicente Aguirre Arango: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Carlos Hernán Restrepo Duque: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores certifican que no recibieron financiación alguna para este estudio.

Conflictos de interés

Los autores certifican que no tienen conflictos de interés.

Implicaciones éticas

Los autores certifican que el artículo no tiene implicaciones éticas en su metodología o resultados que el lector deba considerar.

Referencias

- [1] Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(3):215–24. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.02.001>
- [2] Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, *et al.* Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(5):1307–15. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000123691.46138.e2>
- [3] Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet.* 2005;365(9456):331–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17789-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17789-7)
- [4] Gopinath B, Harris DC, Wall JR, Kifley A, Mitchell P. Relationship between thyroid dysfunction and chronic kidney disease in community-dwelling older adults. *Maturitas.* 2013;75(2):159–64. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.009>
- [5] Lo JC, Chertow GM, Go AS, Hsu CY. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;67(3):1047–52. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x>
- [6] Meuwese CL, Gussekloo J, de Craen AJM, Dekker FW, den Elzen WPJ. Thyroid status and renal function in older persons in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2689–96. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3778>
- [7] Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(1):101–5. <https://doi.org/10.1530/eje-10-0705>
- [8] Tatar E, Kircelli F, Ok E. The contribution of thyroid dysfunction on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2013;227(1):26–31. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.068>
- [9] Wang X, Zhao X, Huang X. Association of subclinical thyroid dysfunction with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Res.* 2020;45(1):41–9. <https://doi.org/10.1080/07435800.2019.1645164>
- [10] Shin DH, Lee MJ, Lee HS, Oh HJ, Ko KI, Kim CH, *et al.* Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2012;23(6):654–61. <https://doi.org/10.1089%2Fthy.2012.0475>
- [11] Chapter 1: definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):19–62. <https://doi.org/10.1038%2Fkisup.2012.64>
- [12] Spencer CA, Hollowell JG, Kazarosyan M, Braverman LE. National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4236–40. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0287>
- [13] 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.

- [14] Vargas-Uricoechea H. Epidemiología del hipotiroidismo en Colombia ¿en que estamos y que sabemos al respecto? *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2020;7(4):274-8.
- [15] Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Carrero JJ, Ma JZ, Lu JL, *et al.* The relationship between thyroid function and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30(2):282-7. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu303>
- [16] Chávez Gómez WF, Ariza García AM, Ramos Clason EC. Caracterización de la disfunción tiroidea en adultos con enfermedad renal crónica en diálisis. *Rev Colom Nefrol.* 2018;5(2):156-65. <https://doi.org/10.22265/acnef.0.0.312>
- [17] Rhee CM. The interaction between thyroid and kidney disease: an overview of the evidence. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(5):407-15. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000275>
- [18] Basu G, Mohapatra A. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):204-13. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93737>
- [19] Mariani LH, Berns JS. The renal manifestations of thyroid disease. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(1):22-6. <https://doi.org/10.1681/asn.2010070766>
- [20] Chandra A. Prevalence of hypothyroidism in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional study from North India. *Kidney Res Clin Pract.* 2016;35(5):165-8. <https://doi.org/10.1016%2Fj.krcp.2016.06.003>
- [21] Kim EO, Lee IS, Choi YA, Lee SJ, Chang YK, Yoon HE, *et al.* Unresolved subclinical hypothyroidism is independently associated with progression of chronic kidney disease. *Int J Med Sci.* 2014;11(1):52-9. <https://doi.org/10.7150%2Fijms.7186>
- [22] Bajaj S, Purwar N, Gupta A, Gupta P, Srivastava A. Prevalence of hypothyroidism in nondiabetic chronic kidney disease and effect of thyroxine replacement on estimated glomerular filtration rate. *Indian J Nephrol.* 2017;27(2):104-7. <https://doi.org/10.4103%2F0971-4065.181464>
- [23] Crowley WF, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, *et al.* Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med.* 1977;296(1):1-6. <https://doi.org/10.1056/nejm197701062960101>
- [24] Aziz M, Kandimalla Y, Machavarapu A, Saxena A, Das S, Younus A, *et al.* Effect of thyroxin treatment on carotid intima-media thickness (CIMT) reduction in patients with subclinical hypothyroidism (SCH): a meta-analysis of clinical trials. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(7):643-59. <https://doi.org/10.5551%2Fjat.39917>
- [25] Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):811-7. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1159>
- [26] Andersen MN, Schjerning Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Torp-Pedersen C, Gislason GH, *et al.* Levothyroxine substitution in patients with subclinical hypothyroidism and the risk of myocardial infarction and mortality. *PLoS One.* 2015;10(6):e0129793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129793>

Actúe y cambie

la vida de sus **pacientes con**

Saxenda[®]

Liraglutida 3.0 mg

El GLP-1

con la indicación **aprobada en Colombia** para el manejo del sobrepeso y obesidad*

Con pérdidas de

peso promedio

reportadas de

11.2% ^(a) **56** *semanas*

de uso.^{1,2+}



Información para prescribir escaneando este código QR

*: Saxenda[®] está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: 30 kg/m² (obesidad), 027 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

+11,2% en pacientes respondedores en la semana 56

REFERENCIA: 1. Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Correo electrónico electrónico:INFOMEDICACOL@novonordisk.com. 2. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, C W Lau D, Claudius B, -1 (cont) -Skjøth TV, Bjørn Jensen C, P H Wilding J. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. Obesity (Silver Spring). 2016 Nov;24(11):2278-2288.

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Derechos reservados 2024. CO24SX00166



Revisión

Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar?

Natalia Ramírez Arenas¹, Martín Toro-Ramos^{2,3}, Angélica González-Patiño^{2,4,5}

¹Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Asociación Colegio Colombiano de Endocrinología Pediátrica (ACCEP), Bogotá, Colombia

³Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá, Colombia

⁴Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

⁵Clínica CES, Medellín, Colombia

Cómo citar: Ramírez Arenas N, Toro-Ramos M, González-Patiño A. Hipotiroidismo subclínico en pediatría, ¿cuándo tratar? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e869. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.869>

Recibido: 17/Enero/2024

Aceptado: 04/Junio/2024

Publicado: 29/Julio/2024

Resumen

Contexto: el hipotiroidismo subclínico se define como el hallazgo de un nivel de tirotrópina por encima del límite superior del rango de referencia del laboratorio, asociado a valores de tiroxina libre y triyodotironina total normales, sin manifestaciones clínicas francas de hipofunción tiroidea. En niños y adolescentes, la terapia farmacológica en el hipotiroidismo subclínico leve no tiene indicaciones bien establecidas.

Objetivo: resaltar los criterios etiológicos, clínicos y bioquímicos que pueden favorecer la decisión del tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo subclínico en pediatría.

Metodología: mediante la revisión de la literatura, se buscó evidencia sobre hipotiroidismo subclínico en menores de 18 años y las consideraciones para el uso de suplencia de levotiroxina.

Resultados: el hipotiroidismo subclínico en pediatría puede ser transitorio o evolucionar a hipotiroidismo manifiesto. La etiología más común de hipotiroidismo subclínico en pediatría es la autoinmune, sin embargo, en muchas ocasiones no se logra identificar la causa subyacente. Existen factores como el aumento progresivo de la tirotrópina, la presencia de bocio o la autoinmunidad, que pueden indicar necesidad de suplencia de levotiroxina.

Conclusiones: el manejo en casos de hipotiroidismo subclínico grave es claro, en casos leves (TSH menor de 10mUI/l) se deben explorar factores asociados para decidir el comienzo de levotiroxina.

Palabras clave: hipotiroidismo, niño, adolescente, bocio, terapéutica, enfermedad tiroidea, tirotrópina, tiroxina, etiología, tratamiento farmacológico.

Destacados

- El hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico con aumento de TSH, pero hormonas tiroideas (T4, T3) normales, sin signos o síntomas de disfunción tiroidea.
- Las elevaciones de TSH en pediatría pueden ser transitorias y es necesario siempre confirmar niveles para hacer el diagnóstico.
- La principal causa de hipotiroidismo subclínico es la tiroiditis autoinmune, sin embargo, condiciones como obesidad, enfermedad renal crónica, alteraciones genéticas y medicamentos, pueden asociarse a elevaciones de TSH.
- Múltiples patologías pueden asociarse a hipertirotrópinemia aislada y no requieren estudios ni intervenciones adicionales, por lo que conocerlas evita intervenciones y gastos innecesarios a los sistemas de salud.
- La deficiencia de hormona tiroidea tiene efectos negativos en el crecimiento y el neurodesarrollo, así que, seleccionar adecuadamente a los pacientes que requieren tratamiento puede disminuir las consecuencias negativas.
- No existen lineamientos claros para el tratamiento con levotiroxina en casos de aumento leve de TSH (5-10mUI/l), siendo importante evaluar factores asociados que puedan favorecer el desarrollo de un hipotiroidismo manifiesto.

Correspondencia: Martín Toro-Ramos, Biencrecer, Centro Médico, avenida 80 #27-27, barrio Belén La Palma, Medellín, Colombia. Correo-e: endocrino9@gmail.com

Subclinical hypothyroidism in children: When to treat?

Abstract

Background: Subclinical hypothyroidism is defined as a thyrotropin level above the upper limit of the lab reference range with normal thyroxine and triiodothyronine concentrations, without overt hypothyroidism symptoms. Treatment in children and adolescents does not have clear indications.

Purpose: Highlight etiology, clinics, and biochemical criteria on the decision to start treatment with levothyroxine in children with subclinical hypothyroidism.

Methodology: A database search on reports for indications of treatment with levothyroxine for subclinical hypothyroidism on patients under eighteen years old was performed.

Results: Pediatric subclinical hypothyroidism can range from a transitory and remitting condition to overt hypothyroidism. The most common diagnosed etiology is autoimmune thyroid disease, but there are several cases in which etiology cannot be identified. Factors like a progressive increase in TSH, goiter or thyroid autoimmunity may indicate supplementation is needed.

Conclusion: Subclinical hypothyroidism's treatment in a severe case is straightforward. In a mild case (TSH lower than 10mUI/l) associated factors should be investigated to initiate treatment with levothyroxine

Keywords: hypothyroidism, child, adolescents, goiter, therapeutics, thyroid diseases, thyrotropin, thyroxine, triiodothyronine, etiology, treatment.

Highlights

- Subclinical hypothyroidism is a biochemical diagnosis, it means increased TSH and normal T4 and T3 levels, without signs or symptoms of thyroid dysfunction.
- TSH elevations in pediatrics can be transient. It is necessary to confirm levels to make the diagnosis.
- Autoimmune thyroiditis is the main cause of subclinical hypothyroidism, however, conditions such as obesity, chronic kidney disease, genetic alterations, and medications can be associated with elevations in TSH.
- Many pathologies can be associated with isolated hyperthyrotropinemia and do not require additional studies; avoiding unnecessary interventions and expenses for healthcare systems.
- Thyroid hormone deficiency has negative effects on growth and neurodevelopment; appropriately selecting patients who require treatment can reduce negative consequences.
- There are no clear guidelines for treatment in cases of mild increase in TSH (5–10mIU/L), is important to evaluate associated factors that may favor the development of hypothyroidism.

Introducción

Los trastornos tiroideos son afecciones frecuentes en pediatría, donde el hipotiroidismo subclínico (HS) en niños y adolescentes reporta una prevalencia entre el 1,7% y el 9,5% (1). Este se define como un nivel de tirotrópina u hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del límite superior del rango de referencia del laboratorio, asociado a valores de tiroxina (T4) libre y triyodotironina (T3) total normales. Dependiendo del grado de elevación de la TSH, se puede clasificar como leve (de 5 a 10 mUI/l) o grave (> 10 mUI/l) (2). Este hallazgo también se conoce como hipertirotrópinemia aislada o hipotiroidismo compensado (3).

Como la concentración sérica de TSH varía con el tiempo en individuos sanos, dando lugar

a valores anormales ocasionales, la medición de TSH sérica y T4 libre debe repetirse para confirmar el diagnóstico antes de decidir un posible inicio de tratamiento farmacológico (4). Hay diferentes etiologías que pueden conllevar a una alteración transitoria en la función tiroidea, y en otros casos como en la tiroiditis autoinmune, puede representar un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto, por lo que se deben evaluar los diferentes escenarios para tomar una decisión más precisa, antes de la indicación de la terapia farmacológica.

Etiología

En la edad pediátrica, la etiología del hipotiroidismo subclínico puede atribuirse a causas tiroideas o primarias por compromiso de la glándula tiroides (por ejemplo, tiroiditis) o causas

no tiroideas (medicamentos, enfermedad renal crónica, alteraciones genéticas como síndrome de Down o Turner). La obesidad es otra condición que a menudo puede estar asociada con hipotiroidismo subclínico, y en muchos otros casos no se puede encontrar una etiología definida (hipotiroidismo subclínico idiopático) (5). A continuación, se abordarán algunas de las causas más importantes de esta patología.

Tiroiditis de Hashimoto

La tiroiditis autoinmune, también conocida como tiroiditis linfocítica crónica o de Hashimoto, es la causa más frecuente de hipotiroidismo subclínico y se caracteriza por la existencia de autoanticuerpos antitiroideos (antitiroperoxidasa [Ac TPO] y antitiroglobulina [Ac TG]) con o sin bocio (6), la cual se puede presentar como hipotiroidismo manifiesto o subclínico, según la intensidad de la lesión inmunológica (7).

Hay condiciones subyacentes que representan un mayor riesgo de desarrollar trastornos autoinmunes y, por ende, en este contexto de desarrollar tiroiditis autoinmune, los niños con síndrome de Down, por lo general muestran un perfil compatible con hipotiroidismo subclínico. En un informe de niños con síndrome de Down (8), el 28% tenía títulos positivos de anticuerpos antitiroideos en suero (principalmente Ac TPO), el 14% tenía hipotiroidismo subclínico, el 7% hipotiroidismo manifiesto y el 5% hipertiroidismo. De igual manera sucede con el síndrome de Turner, con una prevalencia de hipotiroidismo subclínico de hasta el 58% (9). Por otra parte, aproximadamente el 20% de los niños diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 1 tiene altas concentraciones séricas de anticuerpos antitiroideos y el 5% tiene anomalías en la función tiroidea, generalmente hipotiroidismo subclínico (10). Debido a lo anterior, en estas poblaciones se debería evaluar la función tiroidea de manera anual para identificar cualquier alteración de forma temprana.

Obesidad

Se reporta (11) que del 10 al 23% de los niños con obesidad tienen una elevación leve en la concentración sérica de TSH (de 5 a 10 mU/l), esto asociado a valores de T3 y T4 normales o

ligeramente elevados. La causa que explica este suceso, se asocia con niveles séricos elevados de leptina, presentes en los niños con obesidad, donde la leptina va a estimular una mayor transcripción del gen de la hormona liberadora de tirotrópina, por lo que puede ser el factor principal que aumenta los niveles séricos de TSH. Según lo anterior, los niveles elevados de TSH probablemente sean una consecuencia, más que una causa de la obesidad (12). En estos pacientes se debe insistir en las recomendaciones de hábitos de vida saludable, pues los niveles elevados de tirotrópina pueden volver a la normalidad al mejorar el exceso de peso.

Deficiencia de yodo

El yodo es un micronutriente esencial para la producción de las hormonas tiroideas. Su ingesta baja crónica podría provocar enfermedad tiroidea, desde hipotiroidismo subclínico leve hasta hipotiroidismo manifiesto. En muchos países, se ha implementado la estrategia de yodar la sal para evitar esta deficiencia y progresión a enfermedad tiroidea (13).

Síndrome nefrótico

En un estudio observacional (14), se informó que los niños con síndrome nefrótico comúnmente experimentan un estado de hipotiroidismo subclínico durante la fase activa de proteinuria sin síntomas de hipotiroidismo. Esta alteración en el perfil tiroideo se va a resolver por sí sola cuando exista la remisión del cuadro clínico. Así, el síndrome nefrótico puede desencadenar la aparición de hipotiroidismo o agravar el HS preexistente, aumentando las necesidades de suplementación con T4 debido a la pérdida urinaria de hormonas tiroideas libres y unidas a proteínas (15).

Medicamentos

Existen fármacos que pueden afectar la función de la glándula tiroidea y provocar hipotiroidismo subclínico, entre ellos, la amiodarona (por su alto contenido de yodo), los antirretrovirales, los anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y el ácido valproico (16). El mecanismo no está bien definido para todos los medicamentos, en el caso de la

amiodarona, esta podría bloquear la actividad de la desyodasa tipo 2 que realiza la conversión de T4 a T3 (hormona activa). La inhibición de esta enzima debilita la retroalimentación mediada por T4 a nivel de la glándula pituitaria, elevando así las concentraciones plasmáticas de TSH (17). Los efectos causados por medicamentos generalmente son transitorios y al suspender su uso pueden normalizarse los valores de TSH.

Radiación ionizante

La incidencia de hipotiroidismo subclínico aumenta después de una exposición terapéutica o ambiental a las radiaciones ionizantes (18).

Síndrome del eutiroides enfermo

Las pruebas de función tiroidea pueden resultar alteradas durante situaciones como enfermedades graves, por ejemplo, en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en traumatismos, quemaduras o cirugías. En la enfermedad leve o moderada, los hallazgos incluyen T3 baja y T3 reversa alta con TSH normal. Si la enfermedad es prolongada o grave, la T4 disminuye debido al descenso de la secreción de TSH y, durante la recuperación de la enfermedad, la TSH aumenta como respuesta para normalizar las hormonas tiroideas (19), esta elevación va a ser fisiológica y autolimitada, con resolución espontánea.

Mutaciones en el receptor de TSH

Se han documentado variantes heterocigotas en el gen que codifica el receptor de TSH entre el 11,4% y el 29,0% de los niños con hipotiroidismo subclínico no autoinmune (20–21). Estas variantes se pueden asociar con una amplia gama de disfunciones tiroideas, desde un estado compensado de hipertirotrópinemia leve hasta un hipotiroidismo congénito grave secundario a hipoplasia o agenesia tiroidea (22).

Mutaciones duales de oxidasa 2

Las variantes en el gen que codifica la doble oxidasa 2 se asocian con defectos parciales en la organificación del yoduro, las cuales se han reportado como causantes de hipotiroidismo subclínico persistente (23).

Neonatos

Los recién nacidos con TSH sérica marginalmente elevada (de 6 a 20 mU/l), con niveles de T4 libre normales, tienen el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, y en ellos se puede considerar realizar un seguimiento clínico y bioquímico con medición de TSH y T4 libre en una semana, ya que en algunos casos la TSH puede normalizarse sin tratamiento, sin embargo, si la TSH sérica permanece >10 mU/l a las cuatro semanas de edad, a pesar de la que la evidencia clínica continúa sin ser suficiente, la guía de hipotiroidismo congénito recomienda iniciar el tratamiento con hormona tiroidea ante el riesgo neurológico, ya que el desarrollo del sistema nervioso central depende críticamente de cantidades adecuadas de tiroxina (24).

Diagnóstico

El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico es un diagnóstico bioquímico, que se determina mediante evaluaciones de laboratorio porque se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan pocos o ningún signo o síntoma de disfunción tiroidea. En todos los pacientes se debe realizar una historia clínica completa, indagando por síntomas de hipotiroidismo, antecedentes perinatales, patológicos y familiares, medicamentos utilizados, examen físico completo, parámetros de crecimiento y buscar por características sindrómicas.

A pesar de ser un diagnóstico bioquímico, no se recomienda realizar mediciones de TSH de forma rutinaria en la evaluación del niño si no hay signos o síntomas de sospecha de enfermedad tiroidea.

El signo clínico que se encuentra más comúnmente es el bocio, cuya prevalencia es dos veces mayor que la observada en la población general (25). Las manifestaciones más frecuentemente asociadas en la población pediátrica son alteración de la velocidad de crecimiento, aumento de los niveles de colesterol, anemia, somnolencia, debilidad y deterioro del desarrollo psicomotor y cognitivo (26).

En pediatría de atención primaria, la TSH debe ser la única prueba de primera línea solicitada

cuando se evalúa a un niño o adolescente para detectar enfermedad tiroidea primaria (hipotiroidismo o hipertiroidismo primario), la excepción sería la sospecha de hipotiroidismo central, donde adicionalmente se debe solicitar niveles de hormonas tiroideas (tiroxina T4 total o libre) (27).

La mayoría de los casos de hipotiroidismo central están asociados a otras deficiencias de hormonas adenohipofisarias, lo que puede ser de ayuda en el algoritmo diagnóstico, siendo menos frecuente el hipotiroidismo central aislado. En caso de síntomas o signos de enfermedad tiroidea sin bocio, cuya sospecha etiológica sea un hipotiroidismo central, si la TSH es inapropiadamente normal, baja o ligeramente elevada para el valor bajo de T4, entonces no clasificaría como hipotiroidismo subclínico con TSH mayor de 5 mUI/ml pero con niveles de T4 normales, objeto de la presente revisión.

Para niños y adolescentes, generalmente se acepta que el rango normal de TSH está entre 0,4–5 mUI/ml. Según el ensayo y el laboratorio, este rango puede reducirse ligeramente a 0,5–4,5 mUI/ml (18).

Si se evidencia un primer reporte de TSH aumentada, estos niveles deben reevaluarse junto con una medición de T4 (libre o total, no ambas), entre 4 y 12 semanas después, para diferenciar las formas persistentes de las transitorias, pues pueden aparecer valores anormales causados por problemas de laboratorio, variación diurna en la concentración de TSH y etiologías transitorias de hipotiroidismo subclínico (18). La secreción de TSH sigue un ritmo circadiano con niveles máximos en las primeras horas de la mañana, por lo que se recomienda medir en este horario, ya que la variación puede ser de hasta 2 mUI/ml entre la mañana y la noche (28).

Los valores de TSH superiores a 10 mUI/ml son más indicativos de hipotiroidismo primario o manifiesto, por lo que la interpretación es menos controvertida, al igual que la posible necesidad de realizar más pruebas y ofrecer tratamiento. Aunque es menos probable que este grado de elevación de TSH sea transitorio, se debe hacer una medición confirmatoria y pueden estar justificadas otras pruebas tiroideas adicionales

como T4 libre y niveles de anticuerpos tiroideos (27).

Los autoanticuerpos tiroideos están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, los Ac TPO casi siempre son positivos en niños y adolescentes con tiroiditis de Hashimoto, aunque son menos prevalentes y se solicitan con menos frecuencia. Los Ac TPO positivos son indicadores de riesgo de desarrollar hipotiroidismo manifiesto en pacientes eutiroideos y en pacientes con hipotiroidismo subclínico (29). Individuos eutiroideos con anticuerpos antitiroideos positivos tienen una tasa de progresión anual a hipotiroidismo manifiesto del 2,1%. En pacientes con hipotiroidismo subclínico y Ac TPO positivos, este riesgo aumenta al 4,3% por año (30). Por lo general, no es necesaria la medición de anticuerpos antitiroideos en el cribado de primera línea de la función tiroidea en pediatría, pero sí deben medirse en pacientes con hipotiroidismo subclínico para el asesoramiento sobre el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto y la posibilidad de decisión de tratamiento (27).

La ecografía tiroidea no es un examen de rutina en el diagnóstico de hipotiroidismo, está indicada en casos como nódulo tiroideo palpable, bocio asimétrico o bocio grave, seguimiento de nódulos tiroideos conocidos o cáncer de tiroides y tamizaje de poblaciones de alto riesgo (irradiación de cabeza o cuello, antecedentes familiares o personales de neoplasia endocrina múltiple). El riesgo de ordenar rutinariamente este estudio incluye el sobrediagnóstico del cáncer de tiroides y el sobretratamiento, lo que lleva a posibles daños y mayores costos sanitarios (31).

Consideraciones sobre hipotiroidismo subclínico sostenido

Estudios recientes sugieren que los niños con HS de larga duración no tratados pueden desarrollar un conjunto de anomalías metabólicas y proaterogénicas sutiles, como aumento de la adiposidad visceral y ligeras alteraciones en el perfil de lípidos. Aunque los niños incluidos en estos estudios no desarrollaron dislipidemia manifiesta, sí exhibieron un perfil lipídico proaterogénico, con alteraciones en el colesterol HDL y la relación triglicéridos/HDL, es decir, dos marcadores tempranos de enfermedad

aterosclerótica y riesgo cardiometabólico, incluso en la infancia (32–33). En los casos que durante el seguimiento se detecte un deterioro del perfil de riesgo aterogénico, se podría indicar tratamiento transitorio con levotiroxina alrededor de dos años para intentar disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular en la edad adulta; sin embargo, el impacto a largo plazo de dicha terapia sobre los resultados metabólicos en niños con HS aún no está claro, por lo que estos hallazgos no son suficientes para recomendar terapia farmacológica de forma rutinaria (32).

Otras preocupaciones por posibles repercusiones clínicas de un HS sostenido en la edad pediátrica tienen que ver con el desarrollo neurocognitivo, el crecimiento lineal, la maduración ósea y el índice de masa corporal, estas variables fueron evaluadas con parámetros en el estudio de Cerbone que analizó a 36 niños con HS idiopático de larga data y no se pudieron detectar alteraciones como consecuencia de niveles séricos de TSH persistentemente elevados (34).

Las hormonas tiroideas juegan un papel clave en la promoción del crecimiento lineal, actuando directamente sobre los huesos o influyendo en el eje de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento, similar a la insulina (IGF-1) (16). En un estudio prospectivo de cohorte (35) no se documentó compromiso de talla y velocidad de crecimiento en niños con HS idiopático leve no tratado, reportando estas características como normales; sin embargo, en una serie de 88 niños y adolescentes con HS no autoinmune leve o grave, se detectó talla baja en el 19,3% de los sujetos, sin asociación con el grado de aumento de los niveles de TSH ni con la presencia de anomalías morfológicas a nivel tiroideo en el ultrasonido. Cabe señalar que este estudio también incluyó a niños remitidos por problemas de crecimiento (36). Hasta el momento, solo unos pocos estudios han evaluado los efectos del HS sobre el crecimiento lineal y no parecen haber alteraciones claras.

A nivel cardiovascular sí existe un vínculo entre los niveles de TSH y presión arterial en la infancia, un estudio que incluyó a más de 12.000 niños y adolescentes, encontró una asociación entre las concentraciones séricas de TSH por encima del rango de referencia e hipertensión arterial (37).

Por otro lado, estudios recientes muestran que la TSH sérica > percentil 75 se asocia con un mayor riesgo cardiometabólico, resistencia a la insulina y enfermedad del hígado graso no alcohólico independientemente del IMC (38). Se necesitan más estudios para definir la significancia de estos hallazgos.

El bocio es una manifestación clínica que puede aparecer en los casos de hipotiroidismo subclínico sostenido, aquí el organismo para mantener en rango de normalidad los niveles de hormonas tiroideas realiza una hipertirotropinemia que genera la estimulación, hipertrofia e hiperplasia de la glándula tiroidea. El tratamiento con T4L en niños puede inducir una reducción significativa en el tamaño de la tiroides (39).

Evaluación de riesgo

El hipotiroidismo subclínico se va a dividir según el incremento de la TSH en leve (de 5 a 10 mUI/l) o grave (> 10 mUI/l). En este último grupo es claro que se debe iniciar tratamiento. El rango de hipotiroidismo subclínico leve es el que representa un reto para los médicos, la decisión se debe basar en características como progresión y aumento del nivel de TSH, hallazgos al examen físico, síntomas y velocidad de crecimiento.

En un estudio realizado se identificó que los niños con hipotiroidismo subclínico leve e idiopático tienen un riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto alrededor del 11% y la probabilidad de una normalización espontánea de TSH es relativamente alta, alrededor del 40% (40).

Cuando se comparan dos grupos de niños, el primero con hipotiroidismo subclínico idiopático y el segundo relacionado con tiroiditis de Hashimoto, ambos con TSH inicial entre 5 y 10 mUI/l, los porcentajes de pacientes que se normalizan espontáneamente o mantienen una TSH estable durante un seguimiento de dos años fueron significativamente más elevados en la cohorte con HS idiopático en comparación con el segundo grupo. Adicionalmente, se encontró que el porcentaje de niños cuyos valores de TSH aumenta a > 10 mUI/l y requiere tratamiento con levotiroxina es significativamente mayor en la cohorte con hipotiroidismo subclínico relacionada con tiroiditis de Hashimoto (40); sin embargo,

en otro estudio prospectivo muy similar, donde se realizó un seguimiento de 5 años que evaluó el pronóstico a largo plazo del estado tiroideo en niños con hipotiroidismo subclínico relacionado a tiroiditis autoinmune, el resultado no es necesariamente desfavorable, ya que el 40,6% de los pacientes normalizaron espontáneamente sus valores de TSH al final del seguimiento; con respecto al hipotiroidismo subclínico leve e idiopático, los resultados confirmaron que el pronóstico a largo plazo es frecuentemente benigno (41).

Tratamiento

En el HS grave (TSH > de 10 mUI/l) se inicia terapia farmacológica con levotiroxina siempre y cuando el valor de TSH persista elevado en la prueba confirmatoria. La dosis se puede calcular por superficie corporal (100 µg/m²/día) o según edad y peso. Se recomienda realizar control en 6–8 semanas con TSH y T4 libre, y ajustar dosis según sea necesario para mantener los niveles en rango de normalidad, posteriormente se debe monitorizar cada 4–6 meses (tabla 1).

Tabla 1. Dosis de inicio con levotiroxina según peso y edad

Edad	Dosis según peso
De 1 a 3 años	De 4 a 6 µg/kg/día
De 3 a 10 años	De 3 a 5 µg/kg/día
De 10 a 16 años	De 2 a 4 µg/kg/día
De 17 años o más	1,6 µg/kg/día

Fuente: elaboración propia.

Los pacientes que reciban fármacos asociados a HS deben considerar el tratamiento con levotiroxina, para aquellos que tengan un nivel de TSH > 10 mUI/l hasta que los medicamentos se suspendan por completo (18).

Hipotiroidismo subclínico leve

El manejo del hipotiroidismo subclínico leve es más controvertido y no se han establecido claras indicaciones de tratamiento, con esta premisa se podría realizar un seguimiento cada seis meses de TSH para evaluar la evolución del hipotiroidismo subclínico o iniciar tratamiento, aún con valores de TSH por debajo de 10 mUI/l, cuando estos se acompañan de la presencia de anticuerpos antitiroideos positivos, síntomas de hipotiroidismo o bocio, condiciones asociadas

que representan un riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo: síndrome de Down) o un incremento progresivo de la TSH en los controles posteriores que evidencie el deterioro progresivo del estado eutiroideo.

El seguimiento periódico es sin duda la estrategia preferida para los pacientes con hipotiroidismo subclínico idiopático, mucho más cuando este no se acompaña de progresión de los niveles de TSH, síntomas, bocio o de anticuerpos antitiroideos.

Los pacientes sin intervenciones farmacológicas deben someterse a un control bioquímico de la función tiroidea y una reevaluación del estado clínico cada seis meses. Después de dos años con pruebas de función tiroidea estables, el intervalo entre monitorizaciones se puede ampliar (42).

Conclusión

La etiología más común de hipotiroidismo subclínico en pediatría es la tiroiditis de Hashimoto, sin embargo, en muchas ocasiones no se logra identificar la causa subyacente (idiopático). Hay nuevas consideraciones sobre el riesgo cardiovascular y aterogénico en estos pacientes, pero se necesitan más estudios al respecto para evaluar su significancia clínica. El diagnóstico de HS debe ser confirmado, pues en muchos casos pueden ser elevaciones transitorias. Por otra parte, el manejo del hipotiroidismo subclínico grave es claro, el tema se centra en el espectro leve, donde los rangos de TSH entre 5-10 mUI/l son un reto

para los médicos y no existen indicaciones claras sobre cómo se debe abordar el manejo; además, se deben explorar factores asociados que apoyen el comienzo de la intervención farmacológica, los cuales podrían ser: aumento progresivo de los niveles de TSH durante el seguimiento, anticuerpos antitiroideos positivos, presencia de bocio, presencia de síntomas de hipotiroidismo o cuando se presenta con síndromes que representan un riesgo de autoinmunidad aumentado. Finalmente, el seguimiento de la función tiroidea y el estado clínico va a ser una estrategia aceptable y necesaria en estos casos, donde los componentes anteriores no están presentes (figura 1).

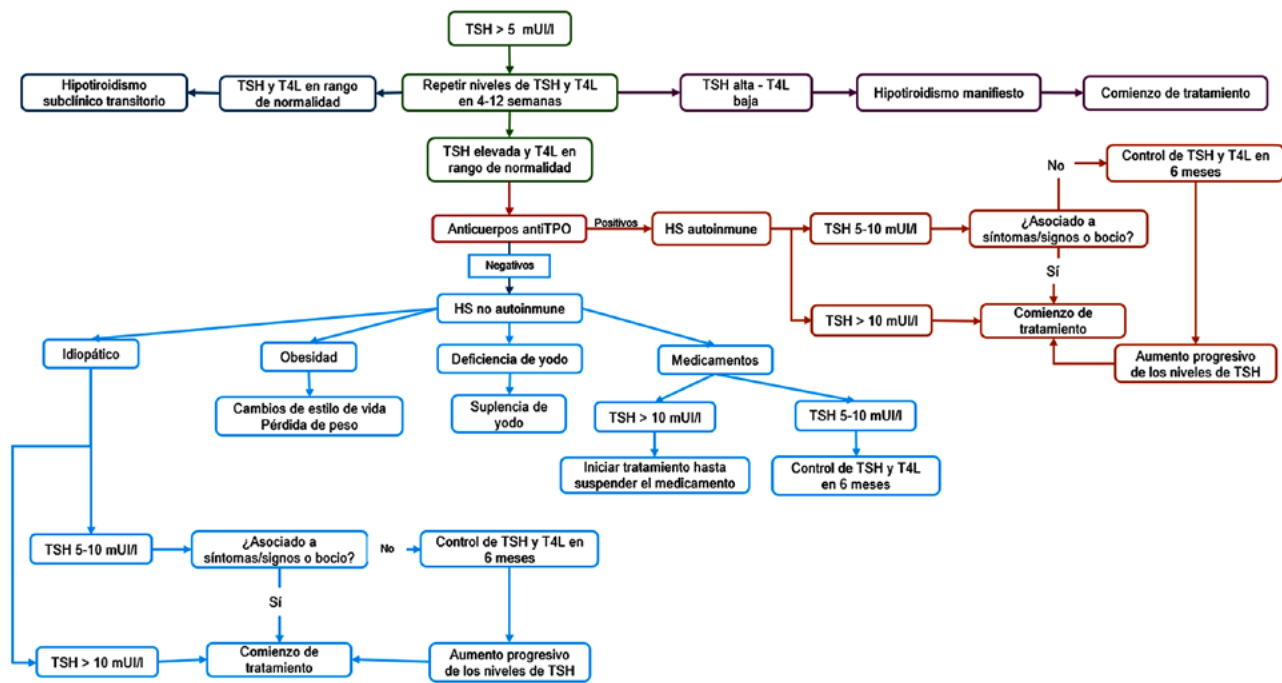


Figura 1. Abordaje hipotiroidismo subclínico

Fuente: elaboración propia.

Contribución de los autores

Natalia Ramírez-Arenas: conceptualización, recolección de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura del borrador original; Martín Toro-Ramos: conceptualización, metodología, revisión y edición; Angélica González-Patiño: conceptualización, metodología, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito presentado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para la elaboración y posterior publicación y difusión del manuscrito presentado.

Implicaciones éticas

El manuscrito presentado corresponde a la revisión de la literatura y conceptos por los autores; no constituye una guía de manejo y no hay implicaciones éticas por declarar.

Referencias

- [1] Catli G, Abaci A, Büyükgebiz A, Bober E. Subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1049-57. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0089>
- [2] Metwalley KA, Farghaly HS. Subclinical hypothyroidism in children: updates for pediatricians. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2021;26(2):80-5. <https://doi.org/10.6065/apem.2040242.121>
- [3] Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, Battista Pajno G, Corica D, De Luca F, et al. Subclinical hypothyroidism in children: when a replacement hormonal treatment might be advisable. *Front Endocrinol.* 2019;10:109. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00109>
- [4] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379(9821):1142-54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6)
- [5] Monzani A, Prodam F, Bellone S, Bona G. Subclinical Hypothyroidism. En: Bona G, De Luca F, Monzani A, editores. *Thyroid diseases in childhood: recent advances from basic science to clinical practice.* Basilea, Suiza: Springer International Publishing; 2015; p. 195-202.
- [6] Lee YJ, Jung SY, Jung HW, Kim SY, Lee YA, Lee SY, et al. Unfavorable course of subclinical hypothyroidism in children with Hashimoto's Thyroiditis compared to those with isolated non-autoimmune hyperthyrotropinemia. *J Korean Med Sci.* 2017;32(1):124-9. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.1.124>
- [7] Brown RS. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(supl. 1):45-9.
- [8] Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985;139(6):636-9. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140080106045>
- [9] Grossi A, Crinò A, Luciano R, Lombardo A, Cappa M, Fierabracci A. Endocrine autoimmunity in Turner syndrome. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):79. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-39-79>
- [10] Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care.* 2010;33(9):2010-2. <https://doi.org/10.2337/dc10-0404>
- [11] Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):415-20. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328344c393>
- [12] Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(supl. 1):40-4.
- [13] Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009;30(4):376-408. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0011>
- [14] Afroz S, Khan AH, Roy DK. Thyroid function in children with nephrotic syndrome. *Mymensingh Med J.* 2011;20(3):407-11.
- [15] Benvenga S, Vita R, Di Bari F, Fallahi P, Antonelli A. Do not forget nephrotic syndrome as a cause of increased requirement of levothyroxine replacement therapy. *Eur Thyroid J.* 2015;4(2):138-42. <https://doi.org/10.1159/000381310>

- [16] Salerno M, Improda N, Capalbo D. Management of endocrine disease: subclinical hypothyroidism in children. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(2):R13–28. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0051>
- [17] Rosene ML, Wittmann G, Arrojo e Drigo R, Singru PS, Lechan RM, Bianco AC. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology.* 2010;151(12):5961–70. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0553>
- [18] Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood – current knowledge and open issues. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(12):734–46. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.100>
- [19] Rodriguez L, Dinaeur C, Francis G. Treatment of hypothyroidism in infants, children and adolescents. *Trends Endocrinol Metab.* 2022;33(7):522–32. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.04.007>
- [20] Nicoletti A, Bal M, De Marco G, Baldazzi L, Agretti P, Menabò S, et al. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4187–94. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0618>
- [21] Abe K, Narumi S, Suwanai AS, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, et al. Association between monoallelic TSHR mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(2):137–44. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1049>
- [22] Cassio A, Nicoletti A, Rizzello A, Zazzetta E, Bal M, Baldazzi L. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects, and treatment. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(supl. 1):29–39. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.864>
- [23] De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Di Cosmo C, Bagattini B, De Servi M, et al. Identification and functional analysis of novel dual oxidase 2 (DUOX2) mutations in children with congenital or subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):E1335–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2467>
- [24] Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, Yayah-Jones NH, Hopkin RJ, Chuang J, et al. Congenital hypothyroidism: screening and management. *Pediatrics.* 2023;151(1):e2022060419. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-060419>
- [25] Cooper DS. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345(4):260–5. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107263450406>
- [26] Wu T, Flowers JW, Tudiver F, Wilson JL, Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006;6(1):12. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-6-12>
- [27] Gyuricsko E. The “slightly” abnormal thyroid test: What is the pediatrician to do? *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(3):100770. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100770>
- [28] Keffer JH. Preanalytical considerations in testing thyroid function. *Clin Chem.* 1996;42(1):125–34. <https://doi.org/10.1093/clinchem/42.1.125>
- [29] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.003>
- [30] Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43(1):55–68. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
- [31] Acosta GJ, Singh Ospina N, Brito JP. Overuse of thyroid ultrasound. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2023;30(5):225–30. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000814>

- [32] Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Alfano S, Mattace Raso G, Oliviero U, et al. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(1):11-9. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0833>
- [33] Cerbone M, Capalbo D, Wasniewska M, Mattace Raso G, Alfano S, Meli R, et al. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2697-703.
- [34] Cerbone M, Bravaccio C, Capalbo D, Polizzi M, Wasniewska M, Cioffi D, et al. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):591-7. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0979>
- [35] Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):417-21. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0625>
- [36] Rapa A, Monzani A, Moia S, Vivenza D, Bellone S, Petri A, et al. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2414-20. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0375>
- [37] Ittermann T, Thamm M, Wallaschofski H, Rettig R, Völzke H. Serum thyroid-stimulating hormone levels are associated with blood pressure in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):828-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2768>
- [38] Chen X, Deng S, Sena C, Zhou C, Thaker VV. Relationship of TSH levels with cardiometabolic risk factors in us youth and reference percentiles for thyroid function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1221-30. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa900>
- [39] Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, Olsson C, Jonsson B, Lindberg B, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(5):1729-34. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2400>
- [40] Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Mussa A, et al. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid.* 2015;25(2):183-7. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0235>
- [41] Wasniewska M, Aversa T, Salerno M, Corrias A, Messina MF, Mussa A, et al. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):801-8. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0484>
- [42] Karmisholt J, Andersen S, Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):317-23. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1021>

¿Cuál es el efecto que tiene la suplementación con proteína de suero *de leche sobre la masa muscular de adultos con diabetes mellitus 2 (DM2)?*



✓ Cifras

- 27,4% de los adultos con DM2 presentan sarcopenia¹
- 2,5 veces incrementa el riesgo de sarcopenia, en adultos que presentan DM²

✓ Hechos

- Una revisión sistemática identificó ganancia de la masa muscular en adultos con DM2 luego de la intervención nutricional y la práctica de ejercicios de resistencia³

Estudio	Ganancia de masa muscular
Watson L 2019	+1,6 ± 0,6 % (p<0,05)
Memelink R 2021	+0,57 ± 0,27 kg (p=0,038)
Miller E 2021	+0,5 kg (IC95 % 0,18 a 0,82)

La proteína de suero de leche y el ejercicio regular, contribuyen a mejorar la ganancia de masa muscular en personas con DM2.

✓ Además, ayuda a^{3,4}

Disminuir las elevaciones glucémicas.

Una mejor sensibilidad a la insulina.

Prevenir la aparición de sarcopenia o contribuir a su manejo.

PROWHEY DM aporta: **15 g de proteína de suero de leche (26%VCT) por porción**



Encuentra la Línea Nutricional PROWHEY en:



Conoce los puntos de venta escaneando el código QR

Boydorr
NUTRITION FOR LIFE



www.boydorr.com



884 41 08 / 316 521 1458



help@boydorr.com



Boydorr Nutrition



@LineaProwhey

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

Consulte su médico o nutricionista

Prowhey DM: Alimento en polvo de usos especiales, diseñado para dar soporte nutricional enteral con sonda o vía oral a personas desnutridas o malnutridas pre y postquirúrgicos, críticos o clínicos, con diabetes o hiperglucemia, alto en proteína a base de aislado de proteína con fibra de avena. Registro Sanitario INVIMA RSADO2188214

Referencias: 1) Dai S et al. *Obes Facts.* 2023;16(3):237-248 2) Santos DNDD et al. *Cad Saude Publica.* 2024;40(1):e00081223 3) López-Daza D et al. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2024. In Press DOI: 10.1016/j.endinu.2024.04.004 4) Srikanthan P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2898-905.

Revisión

Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa

Gabriel Jaime Matta Herrera  ^{1, 2}, Miguel Mendoza-Fuentes ¹

¹Universidad Peruana Cayetano Heredia, San Martín de Porres, Perú

²Asociación Latinoamericana de Diabetes, Medellín, Colombia

Cómo citar: Matta Herrera GJ, Mendoza-Fuentes M. Nuevas propuestas de la clasificación de diabetes: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e870. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.870>.

Recibido: 20/Enero/2024

Aceptado: 04/Junio/2024

Publicado: 13/Agosto/2024

Resumen

Contexto: según datos de la Federación Internacional de Diabetes (*IDF*, según sus siglas en inglés) correspondientes al año 2021, tres de cada cuatro pacientes con diabetes viven en países de bajos o medianos ingresos y se espera que el número de individuos alcance los 783 millones para el año 2045. La diabetes fue la causa de muerte del 12,2 % de las personas en el mundo para el año 2021 y, actualmente, los países con mayor número de personas que padecen diabetes son China, India y Estados Unidos. En América del Sur, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia. El manejo integral de la diabetes es recomendado en las guías y los programas de abordaje interdisciplinario que buscan un adecuado control, con disminución de hipoglucemias, de complicaciones y generación de autocuidado. La clasificación de la diabetes es un pilar fundamental en el abordaje terapéutico, pronóstico y posibles complicaciones.

Objetivo: se realizó una revisión bibliográfica narrativa de la clasificación de la diabetes y sus características.

Metodología: se realizó una búsqueda de artículos indexados entre los años 2016 y 2022, en los buscadores Pubmed, Embase, Science Direct y Scopus.


Resultados: se encontraron un total de 45 artículos y se seleccionaron 19 por conveniencia.

Conclusión: una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico, previene complicaciones y disminuye los gastos. La clasificación de la Asociación Americana de Diabetes y las variables propuestas no son suficientes para subclasificar los fenotipos de la diabetes *mellitus* tipo 2. El uso de más variables en la subclasificación generará un proceso más complejo, pero permitirá una mejor precisión en tratamientos, prevención de complicaciones y disminución de costos.

Palabras clave: diabetes, clasificación, fenotipo, insulina, algoritmo, anticuerpos, péptido C.

Destacados

- Una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico, previene complicaciones y disminuye los gastos.
- La clasificación de la ADA y las variables propuestas no son suficientes para subclasificar los fenotipos de la DT2.
- El uso de más variables en la subclasificación generará un proceso más complejo, pero permitirá una mejor precisión en tratamientos, prevención de complicaciones y disminución de costos.

 **Correspondencia:** Gabriel Jaime Matta Herrera, carrera 43a #16 sur-47, consultorio, Doks Medical Coworking, Medellín, Colombia. Correo-e: gabriel.matta@upch.pe

New proposals for the classification of diabetes: A narrative review

Abstract

Background: According to data from the International Diabetes Federation (IDF) in 2021, 3 out of every 4 patients with diabetes live in low- or middle-income countries and the number of individuals is expected to reach 783 million by 2045. Diabetes was the cause of 12.2% of mortality in the world and the countries with the highest number of people with diabetes are China, India and the United States. In South America, Brazil occupies first place, followed by Mexico and Colombia. The integral management of diabetes is recommended in the guidelines and the interdisciplinary approach programs seek adequate control, with a reduction in hypoglycemia, complications and generation of self-care. The classification of diabetes is a fundamental pillar in the therapeutic approach, prognosis and possible complications.

Purpose: A narrative bibliographic review of the Diabetes Classification and its characteristics was carried out.

Methodology: In this research project, a search was carried out for indexed articles from the years 2016 to 2022 in the Pubmed, Embase, Science direct and Scopus search engines.

Results: A total of 45 articles were found and 19 were selected by convenience.

Conclusion: An adequate classification of diabetes improves the prognosis, prevents complications and reduces expenses. The ADA classification and the proposed variables are not sufficient to subclassify T2D phenotypes. The use of more variables in the subclassification will generate a more complex process, but will allow better precision in treatments, prevention of complications and reduction of costs.

Keywords: Diabetes, Classification, Phenotype, Insulin, Algorithm, Antibodies, Peptide C.

Highlights

- Proper classification of diabetes improves prognosis, prevents complications, and decreases costs.
- The ADA classification and the proposed variables are not sufficient to subclassify the phenotypes of T2DM.
- The use of more variables in subclassification will generate a more complex process, but will allow better accuracy in treatments, prevention of complications and cost reduction.

Introducción

La diabetes es una condición patológica crónica, costosa y de alta complejidad que requiere seguimiento y manejo interdisciplinario, con el objetivo de impactar en el control metabólico para disminuir las complicaciones vasculares (1). Según datos de la *IDF*, correspondientes al año 2021, tres de cada cuatro pacientes con diabetes viven en países de bajos o medianos ingresos y se espera que el número de individuos con la enfermedad se incremente a más de 783 millones para el año 2045.

Con relación a la mortalidad, la diabetes fue la causa de 6,7 millones de muertes en el año 2021, lo que correspondió a un 12,2% (personas entre 20 y 79 años) y, actualmente, los países con mayor número de personas con diabetes son China, India

y Estados Unidos. En América del Sur, Brasil ocupa el primer lugar, seguido de México y Colombia, este último país aporta con una prevalencia de entre el 8% y el 10%, y los estudios evidencian más de tres millones de personas con diabetes *mellitus* tipo 2 (DT2), con el quinto lugar en mortalidad en esta región (1-4). Adicionalmente, se reportó un 52% de control metabólico y no se aportaron datos con relación a la clasificación de la diabetes. De las complicaciones vasculares en diabetes, destacan la enfermedad renal diabética (ERD), presente en el 12,6% de los pacientes y la enfermedad coronaria, presente en el 14,6% de los pacientes (4-7). Por su parte, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda con respecto a la clasificación de la diabetes, las categorías mencionadas en la tabla 1 (1).

Tabla 1. Clasificación clásica de diabetes

Tipo de diabetes	Contexto fisiológico	Hallazgo clínico
Diabetes tipo 1	Destrucción autoinmune	Déficit de insulina
Diabetes tipo 2	Pérdida progresiva de la secreción (contexto obesidad)	Resistencia a la insulina
Otros tipos de diabetes	Monogénicas y secundarias a enfermedad del páncreas	Diferentes grados de déficit
Drogas/químicos	Secundaria a uso de medicamentos principalmente	Glucocorticoides, antirretrovirales, postrasplante
Diabetes gestacional	Diagnosticada en el segundo o tercer trimestre	Sin antecedente previo de diabetes

Fuente: modificado de (1).

La DT2 corresponde al 90% de los casos de diabetes, estando bien establecida su relación con obesidad, grasa abdominal, síndrome metabólico, diabetes gestacional, ovarios poliquísticos, edad avanzada y algunas etnias (1). Los pacientes presentan una pérdida progresiva y no autoinmune de la secreción de insulina por parte de la célula beta, asociada a la resistencia a la insulina. Su identificación es tardía, pero podría ser prevenida, retrasada en el tiempo y tener periodos de remisión cuando hay un adecuado control metabólico. El tratamiento con antidiabéticos orales, sumado a la pérdida de peso con una alimentación saludable, ejercicio o intervención quirúrgica, es recomendado (1, 4), aunque un porcentaje de pacientes podría requerir insulina de forma permanente o en periodos de agudización por crisis hiperglucémicas (1, 4). Aunque la genética de la DT2 todavía está en investigación, se conoce que los pacientes tienen una fuerte y variable predisposición genética y antecedentes familiares de primer grado, incluso más que en diabetes tipo 1 (DT1) (8-10).

La DT1 corresponde al 5 % de las diabetes, es la enfermedad crónica más común en la infancia

y se produce por la destrucción autoinmune de las células pancreáticas que causan la pérdida absoluta de la secreción de la insulina (1). Es importante aclarar que la diabetes autoinmune latente del adulto, LADA (en inglés, *latent autoimmune diabetes in adults*) no tiene una categoría independiente y que en la clasificación propuesta por la ADA, todas las formas de diabetes mediadas por la destrucción autoinmune de células beta se incluyen bajo la categoría de diabetes tipo 1 (1). Estos pacientes tienen presentaciones y fenotipos más variables que en la forma clásica de DT1, ya que se presenta en adultos y estos pueden experimentar un periodo temporal sin necesidad de insulina, debido a la capacidad marginal secretora de larga duración, por la destrucción lenta y progresiva de las células beta (11). Los anticuerpos GADA (en inglés, *glutamic acid decarboxylase antibodies*) son el marcador más sensible en DT1 y LADA (12). Es de anotar que el uso de los anticuerpos GADA ha sido cuestionado, debido a que una alta proporción de pacientes positivos pierden sus anticuerpos en los seis meses posteriores (13-16) y, con relación al péptido C, se reconoce que es un estudio de laboratorio con una considerable

variabilidad entre los resultados, y actualmente no es recomendado solicitarlo como de rutina. Las dificultades en la identificación oportuna y la discriminación de las diabetes usando algoritmos, criterios clínicos, anticuerpos *GADA* y péptido *c*, como marcador de la función residual de las células beta (17–18), ha abierto el camino hacia la investigación de los fenotipos que han surgido en los procesos de investigación en el contexto de medicina de precisión en DT2, *LADA* y DT1.

La diabetes que comienza en la madurez de los jóvenes, *MODY* (en inglés, maturity onset diabetes of the young), desarrollada por defecto en un solo gen, corresponde al 0,4% de todas las diabetes y la más frecuente es la que genera disfunción pancreática. Se han propuesto criterios diagnósticos, pero es de resaltar que el 80% de los pacientes con *MODY* se han diagnosticado erróneamente como tipo 1 o tipo 2 y, por tanto, permanece subdiagnosticada, pero es un buen ejemplo de la medicina de precisión con relación al diagnóstico y tratamiento (19–20).

La clasificación de la diabetes es el primer paso en el enfoque del paciente y se constituye como un elemento determinante del tratamiento, del adecuado control metabólico, la presencia de complicaciones y la mortalidad. La ADA propone una clasificación (1) que ha estado vigente en las últimas décadas y que no ha sido modificada en la versión del presente año, sin embargo, en la práctica clínica, la superposición de las características clínicas entre DT2, *LADA*, DT1 y diabetes secundarias hace que sea en ocasiones difícil distinguirlas, basadas únicamente en el fenotipo clínico.

Justificación

Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (*IDF*) del año 2021, tres de cada cuatro pacientes con diabetes vive en países de bajos o medianos ingresos, y se espera que el número de individuos con la enfermedad alcance más de 783 millones para el año 2045. En la actualidad, la diabetes afecta al 10,5% de la población en el mundo, la mitad de los pacientes no conocen que viven con la condición y la mitad de los que saben que la tienen no lleva un adecuado control

de la enfermedad; además, las complicaciones vasculares de los pacientes con diabetes aumentan su morbimortalidad y los gastos en los sistemas de salud. La enfermedad renal crónica (ERC), por ejemplo, hace parte de condiciones de alto costo para el sistema de salud en Colombia y alcanzar el control metabólico de los pacientes con diabetes ha demostrado un efecto protector a nivel renal, por lo tanto, una disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal, trasplante y mortalidad por eventos vasculares.

Las guías y los consensos de expertos con relación a la clasificación de la diabetes proponen que los pacientes sean agrupados en DT1 (incluida la de tipo *LADA*), DT2, gestacional y otros tipos de diabetes; sin embargo, en la práctica médica, la clasificación de diabetes es un reto clínico permanente y los pacientes con clasificación tipo *LADA*, *MODY* u otras categorías, son erróneamente manejados como DT2, con las posibles consecuencias sobre la reserva de la célula beta y las complicaciones. Es de resaltar que los pacientes con diferentes grados de resistencia a la insulina y de déficit de insulina no son apropiadamente clasificados en las categorías mencionadas, por lo que en la práctica clínica, los tratamientos no son acertados y alcanzar metas en el control metabólico es una posibilidad lejana.

La relación del tipo de diabetes está ampliamente establecida con las posibles complicaciones vasculares que el paciente desarrollaría, por lo que es pertinente conocer y aplicar las clasificaciones de diabetes. En esta revisión bibliográfica narrativa se describe la clasificación de diabetes propuesta en la actualidad y se discuten otras propuestas de clasificación más actualizadas que podrían ser las contempladas en las próximas guías.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos con la intención de hacer una revisión bibliográfica narrativa con los términos MESH, seleccionados en los buscadores Pubmed, Embase (febrero del 2023), Science Direct y Scopus (abril del 2023). Se encontraron 45 artículos de los que se excluyeron 26 artículos por duplicados y por no considerarse del tema de interés, así, se

eligieron 19 artículos entre los años 2016–2022 que correspondieron con el tema de interés: 13 revisiones bibliográficas narrativas y 6 trabajos originales de cohortes retrospectivas.

Resultados

Revisiones bibliográficas

En los artículos revisados, desde el año 2016, Schwartz *et al.* ya resaltaron la necesidad de replantear la clasificación de diabetes y propusieron un enfoque algorítmico que comienza desde los mecanismos y la velocidad de la destrucción de la célula beta, en un contexto que debe tener en cuenta vías metabólicas, resistencia a la insulina (*IR*, según sus siglas en inglés), predisposición genética/ambiental y actividad inflamatoria inmunológica. Estos investigadores consideran que el tratamiento ideal debe ser con base en la combinación de medicamentos que actúen no solo en el mayor número de vías de producción de hiperglucemia del onceno atroz, sino también con efectos adicionales en preservación de la célula beta, prevención de hipoglucemias, peso y reducción de riesgo cardiovascular (21–22).

En el Consenso ADA–EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) del año 2020, se reconoce el diagnóstico y el tratamiento de la MODY, como un punto de partida en la intención de la medicina de precisión. Además, validan la necesidad de promover la investigación alrededor de la DT1 y DT2 para fortalecer los procesos relacionados con el diagnóstico, la subclasificación, el tratamiento, la prevención de complicaciones e incluso de la enfermedad (23).

Gouda *et al.*, en el año 2021, hacen una revisión y recopilación de los fenotipos de subclasificación de DT2, los perfiles de riesgo cardiovascular y el impacto de los tratamientos y reconocen la necesidad de tener en cuenta las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas y los perfiles genéticos, para no solo agrupar sino también perfilar al paciente hacia su tratamiento ideal. Se resalta el fenotipo cardiaco 1, 2 y 3 (tabla 2),

validado con 7000 pacientes del estudio Empareg, y otros relacionados con características demográficas, clínicas y paraclínicas (24–26), los cuales se muestran a continuación:

Fenotipo autoinmune se refiere a los tipos LADA con GADA, ambos positivos: jóvenes con debut temprano en contexto de cetoacidosis diabética (CAD), bajo índice de masa corporal (IMC), pobre control metabólico y riesgo de retinopatía.

Fenotipos relacionados a insulina para referirse al fenotipo de insulinopenia con baja secreción de insulina, pobre control, debut con CAD y riesgo de retinopatía, y el fenotipo de resistencia a la insulina con alto IMC, hígado graso y riesgo alto de enfermedad renal diabética o evento cardiovascular.

Fenotipo de obesidad leve, sería el obeso leve sin resistencia a la insulina con alto riesgo de falla cardiaca e hipoglucemia.

Fenotipo relacionado con la edad, representa principalmente la mujer con edad avanzada, con una evolución benigna, con relación al control y a las posibles complicaciones.

El fenotipo basado en género representa a la mujer joven con IMC bajo, lipoproteína de baja densidad (LDL) alta y presencia de accidente cerebrovascular (ACV)/ enfermedad arterial periférica (EAP).

En el artículo de revisión bibliográfica, realizado por Balasubramanyam (27), se resalta que la precisión de la subclasificación podría ser más acertada al considerarse como un espectro fenotípico con los extremos dados entre la DT1 y la DT2, dentro de los que estaría la *MODY* y la diabetes con tendencia a la cetosis (síndrome *KPD*, en inglés: *Ketone-Prone Diabetes*), término dado en los pacientes que tienen debut con cetoacidosis sin cumplir estrictamente el fenotipo clásico de la DT1. Se propone la clasificación A β con cuatro subgrupos en función de la presencia de anticuerpos y la reserva de células beta, usando niveles de péptido C (27) (tabla 3).

Tabla 2. Resumen propuesta de agrupamiento por fenotipo cardiaco

Fenotipo cardiaco			
Fenotipo	Fenotipo 1	Fenotipo 2	Fenotipo 3
Grupo	Jóvenes	Los más adultos	Hombres
Índice masa VI	Bajo	Alto	Más alto
Radio E/e VI	Bajo	Alto	Más alto
FEVI	Alta	Baja	Más baja
IMC	29,6	31,1	29,9
Factores de riesgo	HTA y tabaquismo	HTA, dislipidemia y tabaquismo	HTA y tabaquismo
Complicaciones	No complicaciones	Falla cardiaca	Retinopatía, neuropatía o falla cardiaca
Riesgo de mortalidad	Bajo	Alto	Alto

Nota: VI: ventrículo izquierdo, FEVI: fracción de eyección del VI, IMC: índice de masa corporal, HTA: hipertensión arterial, Radio E/e: presión de llenado del ventrículo izquierdo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Resumen clasificación A β

KPD	Subclasificación	Fenotipo	Clínicas
20 %	A+ β - (like DT1)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
10 %	A+ β + (DT1 lenta: LADA)	Anticuerpos (+) y función de célula beta (+)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina
20 %	A- β -	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Delgado, usuario de insulina y debut temprano
50 %	A- β + (like DT2)	Anticuerpos (-) y función de célula beta (-)	Obesidad, debut tardío con buena reserva de insulina

Nota: KPD: Ketosis-prone diabetes, A: anticuerpos, β : función de la célula beta.

Fuente: elaboración propia.

Estudios de cohortes

Los estudios de cohortes en general buscaron clasificar la heterogeneidad de la DT2, agrupando a los pacientes por similitud, al usar diferentes características clínicas, paraclínicas, fenotípicas o genotípicas, y no solo usando un enfoque glucocéntrico. El objetivo de estos estudios era mejorar la subclasificación de la diabetes para proponer tratamientos diferenciales en los subgrupos: por resistencia/déficit de insulina, complicaciones, progresión de la enfermedad y pronóstico. En la mayoría de los estudios se usaron modelos de estrategias de análisis sistematizados, retrospectivos de bases de datos en registros electrónicos y se excluyeron a los pacientes clasificados como DT1 y otros tipos de diabetes (28-31).

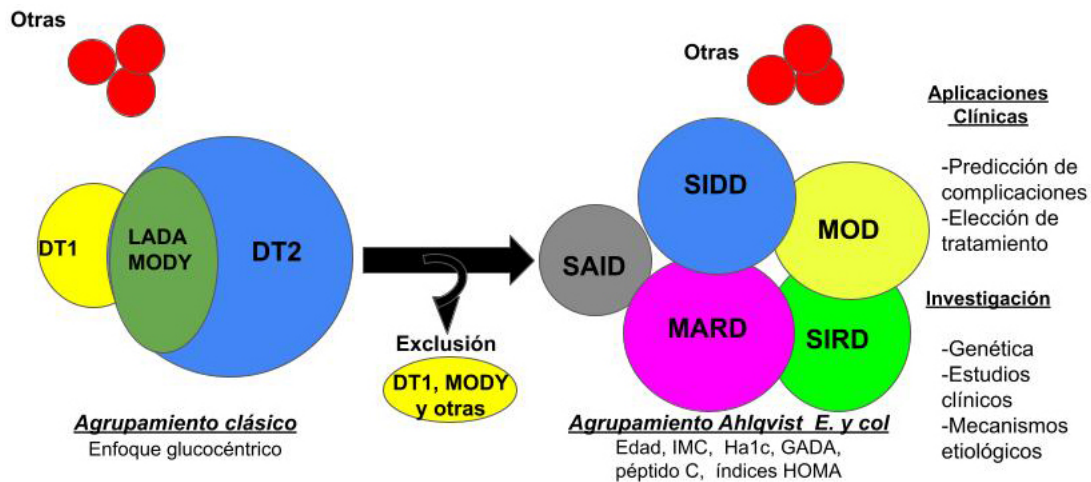
Por ejemplo, en el estudio de cohorte retrospectiva revisado del año 2016, Li *et al.* utilizaron un enfoque basado en medicina de precisión, con el objetivo de caracterizar la complejidad de una población con DT2, usando una red de registros médicos electrónicos de alta dimensión y datos de genotipo de 11.000 pacientes, lo que permitió identificar tres distintos subtipos con análisis topológicos. De los tres subtipos resalta el subtipo 1, por ser el grupo más joven con IMC, glucosa y hemoglobina glicosilada (HbA1c) con niveles más altos y presencia de complicaciones como nefropatía y retinopatía, ambas prevenibles con control metabólico; mientras que el subtipo 2 y el 3 tienen relación con la enfermedad aterosclerótica coronaria/ cardiovascular (28).

Por otro lado, Stidsen *et al.*, en el año 2017, realizaron un estudio transversal para categorizar a 4285 pacientes por función de células beta y sensibilidad a la insulina, utilizando

el modelo homeostático (en inglés, homeostatic model assessment: *HOMA*) para estimar la sensibilidad a la insulina y la función de células beta. Se identificaron tres subgrupos de DT2: insulinopénica con 9,7%, clásica con 63,1% e hiperinsulinémica con 27,2%, siendo el último grupo el más obeso y asociado a enfermedad cardiovascular (29).

En la propuesta de Ahlqvist *et al.* del año 2018, se analizó una cohorte de aproximadamente 9000 pacientes con diabetes de un año de evolución en una cohorte sueca (ANDIS), dicho análisis fue replicado con otras tres cohortes: Scania Diabetes Registry, All New Diabetics in Uppsala y Diabetes Registry Vaasa. Estos estudios se agruparon usando seis variables clínicas y paraclínicas donde resaltó el péptido c, los anticuerpos *GADA* (antiglutamato decarboxilasa) y el índice *HOMA* (modelo de evaluación de homeostasis). Para esa oportunidad, se propusieron cinco subgrupos nuevos (figura 1) estables con datos prospectivos a cuatro años, en relación con las complicaciones y el tratamiento, distribuidos así (tabla 4):

1. **SAID** 6-8% (*Severe Autoimmune Diabetes* - diabetes autoinmune severa).
2. **SIDD** 18-20% (*Severe Insulin Deficient Diabetes* - diabetes con deficiencia de insulina severa).
3. **SIRD** 15% (*Severe Insulin-Resistant Diabetes* - diabetes con resistencia a la insulina severa).
4. **MOD** 20-25% (*Mild Obesity-Related Diabetes* - diabetes leve relacionada con obesidad).
5. **MARD** 39% (*Mild Age-Related Diabetes* - diabetes leve relacionada con edad).

Figura 1. Agrupamiento de Ahlqvist *et al.*

Fuente: modificado de (32).

Tabla 4. Resumen de propuesta de agrupamiento de Ahlqvist *et al.*

Ahlqvist <i>et al.</i>	<i>SAID</i>	<i>SIDD</i>	<i>MOD</i>	<i>SIRD</i>	<i>MARD</i>
Fenotipo	DT1 y <i>LADA</i>	DT2	Obeso saludable	Obeso no saludable	Adulto
GADA	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
Debut	Temprano CAD	Temprano CAD	Temprano	Tardío	Tardío
HOMA	Bajo	Bajo	Intermedio	Muy alto	Bajo
IMC	Bajo	Sobrepeso	Muy alto	Muy alto	Sobrepeso
HA1c	Más alta	Más alta	Cerca metas	Alta	Cerca metas
Tratamiento	Insulina	Insulina	TZD	TZD	SU
Otras complicaciones	Retinopatía y neuropatía	Retinopatía y neuropatía	Bajo riesgo	ERC e hígado graso	Bajo riesgo

Nota: *SAID*: Severe Autoimmune Diabetes, *SIDD*: Severe Insulin Deficient Diabetes, *MOD*: Mild Obesity-Related Diabetes, *SIRD*: Severe Insulin-Resistant Diabetes, *MARD*: Mild Age-Related Diabetes, *GADA*: anticuerpos de antigitamato descarboxilasa, *CAD*: cetoacidosis diabética, *HOMA*: modelo de evaluación de la homeostasis, *Ha1c*: hemoglobina glicada, *IMC*: índice de masa corporal, *TZD*: tiazolidinedionas, *ERC*: enfermedad renal crónica, *SU*: sulfonilureas.

Fuente: elaboración propia.

Los grupos *SAID* y *SIDD* tenían HbA1c más alta, el debut con *CAD* fue más frecuente y se les había indicado insulina con mayor frecuencia. El grupo *SIRD*, con más resistencia a insulina, tenía el mayor riesgo de disminución de la TFG, con macroalbuminuria persistente y además llegó a estadio terminal incluso con HbA1c normal. El riesgo, no ajustado, de eventos coronarios y ACV fue más bajo en los grupos *SAID*, *SIDD* y *MOD*; por otro lado, el grupo *SIDD*, con más déficit de insulina, presentó signos más tempranos de retinopatía diabética.

Este nuevo agrupamiento describe los grupos *SIDD* y *SIRD* como dos formas diferentes y más graves de DT2, que estarían siendo manejadas de forma tradicional y en quienes sería razonable abordar otros grupos terapéuticos de forma más intensa para prevenir complicaciones. En esta propuesta de agrupamiento no se describen datos sobre todas las complicaciones de diabetes, presión arterial ni perfil lipídico, pero se destaca la variable *HOMA* como esencial para replicar la clasificación, dado su poder para identificar los pacientes del subgrupo *SIRD*. Como particularidad, se reconoce que la subclasificación de cada paciente puede variar con el tratamiento, particularmente en el subgrupo *SIDD*, y que los pacientes podrían moverse entre las diferentes subclasificaciones (30, 32–33).

Es de resaltar que la propuesta de Ahlqvist *et al.* ha sido evaluada en otras poblaciones. Por ejemplo, Zaharia *et al.* en el *German Diabetes Study: GDS*, (34), Zou *et al.* en población China y de Estados Unidos (35), y en Japón se reportó *SIDD* con alto riesgo de retinopatía y en *SIRD* con riesgo de ERD (36).

Una de las validaciones más relevantes a mencionar es la realizada en población de México, teniendo en cuenta que sería la más cercana a nuestro contexto latinoamericano y a la alta prevalencia de DT2. En ese estudio, los investigadores usaron un enfoque basado en un software de aprendizaje supervisado que permitió optimizar variables subrogadas para identificar diferentes subgrupos, siendo totalmente diferente en comparación con los europeos (37).

En el año 2020, Anjana *et al.* analizaron a 19.000 pacientes indios-asiáticos con DT2 y de menos de cinco años de evolución. Entre los criterios usaron: edad de diagnóstico, IMC, perímetro abdominal, HbA1c, triglicéridos (TG), lipoproteína de alta densidad (HDL) y péptido C medido en ayunas y con carga. Se describieron entonces cuatro fenotipos:

1. ***SIDD*** 26,2% (*Severe Insulin Deficient Diabetes* – diabetes severa con deficiencia de insulina).
2. ***IROD*** 25,9% (*Insulin Resistant Obese Diabetes* – diabetes resistente a la insulina con obesidad).
3. ***CIRDD*** 12,1% (*Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes* – diabetes con resistencia e insuficiencia de insulina).
4. ***MARD*** 35% (*Mild Age-Related Diabetes* – diabetes leve relacionada con la edad).

Los subgrupos *SIDD* y *MARD* fueron similares a los reportados por Ahlqvist *et al.* y el subgrupo *MOD* no fue reproducido. Los subgrupos *IROD* y *CIRDD* fueron novedosos y únicos para la población india-asiática. El subgrupo *CIRDD* se consideró importante por ser un fenotipo agresivo por coexistencia de déficit y resistencia a insulina, difícil control metabólico, menor edad de debut y altos índices *HOMA-B* y *HOMA-IR*, y el subgrupo *IROD* tenía IMC, péptido c, *HOMA-B* y *HOMA-IR* altos, ambos con alto riesgo de compromiso renal. No hubo cambios en fenotipos al excluir la variable de HbA1c (31) (tabla 5).

Otra propuesta para subclasificar la DT2 fue la de Tao *et al.* En un estudio prospectivo aleatorizado, estos investigadores usaron un monitoreo continuo de glucosa por 24 horas para identificar cuatro subgrupos en 900 pacientes hospitalizados sin crisis hiperglucémica. El subgrupo más frecuente fue el de más bajo nivel de glucosa y con menor fluctuación (LLLFD: Low Level and Low Fluctuation Diabetes), seguido del subgrupo de más alto nivel y fluctuación de glucosa (HLHFD: High Level and High Fluctuation Diabetes).

Tabla 5. Resumen de la propuesta de agrupamiento de Anjana et al.

Subgrupo	<i>IROD</i>	<i>SIDD</i>	<i>CIRDD</i>	<i>MARD</i>
Fenotipo	Obeso	Delgado	Agresivo	Frecuente
Debut	Tardío	Temprano	Temprano	Tardío
HOMA	Muy alto	Bajo	Intermedio	Intermedio
Péptido C (ayunas)	Alto	Bajo	Intermedio	Preservado
IMC	Alto	Bajo	Intermedio	Sobrepeso
HA1c	8,3%	10,7%	9,1%	7,2%
Alcance meta	Tiempo intermedio	Tiempo largo	Tiempo largo	Tiempo corto
Tratamiento	MTN	Rápida/insulina	Combinado (insulina o ADO)	SU y menos uso de insulina
Otras complicaciones	Nefropatía	Retinopatía o nefropatía	Retinopatía, nefropatía, TG altos o HDL bajo	Bajo riesgo o HDL alto

Nota: IROD: Insulin Resistant Obese Diabetes, SIDD: Severe Insulin Deficient Diabetes, CIRDD: Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes, MARD: Mild Age-Related Diabetes, ADO: antidiabéticos orales, HA1c: hemoglobina glicada, IMC: índice de masa corporal, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, CAD: cetoacidosis diabética, DT2: diabetes *mellitus* tipo 2, MTN: metformina, SU: sulfonilureas, TG: triglicéridos, HDL: colesterol de alta densidad.

Fuente: elaboración propia.

Los subgrupos intermedios fueron: con moderado nivel y moderada fluctuación (*MLMFD: Moderate Level and Moderate Fluctuation Diabetes*), y moderado nivel y alta fluctuación (*MLHFD: Moderate Level and High Fluctuation Diabetes*) (38) (tabla 6).

Finalmente, en una cohorte de 700 pacientes, Wesolowska-Andersen *et al.* propusieron definir la heterogeneidad clínica de DT2 en una población con dos años de evolución, un promedio de edad de 62 años, HbA1c de 7,6%, IMC de 30,4, tratamiento con metformina y seguimiento a 36 meses. Se agruparon los pacientes con 32 variables clínicas y bioquímicas para definir cuatro subgrupos principales con diferentes perfiles de disfunción glucémica, progresión de la

enfermedad, biomarcadores y perfiles genéticos, llamados arquetipos: A, B, C y D (tabla 7), y doce subgrupos secundarios intermedios: el arquetipo A fue llamado "delgados con déficit de insulina" y se documentaron niveles bajos de pro-insulina, glucagón y niveles de receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). El arquetipo B fue llamado "obesos saludables con sensibilidad a la insulina" con relación genética opuesta al A, con bajos depósitos de grasa hepática, perfil lipídico favorable y creatinina normal con niveles bajos de pro-insulina, glucagón y de GLP-1. El arquetipo C fue llamado "obesos con resistencia a la insulina", con altos depósitos de grasa visceral hepática con hipertrigliceridemia y transaminasas altas, en su aspecto genético se

identificó baja relación con pobre función de la célula beta y se documentaron niveles altos de pro-insulina, glucagón, GLP-1, leptina y tirosina. El arquetipo D fue llamado "severo global" y se caracterizó por estar relacionado con los más

jóvenes en edad, IMC alto, alta resistencia a la insulina y progresión rápida, en estos había altos depósitos de grasa visceral hepática, altos niveles de triglicéridos, transaminasas y presión arterial diastólica baja (39).

Tabla 6. Resumen de la propuesta de agrupamiento de Tao et al.

Subgrupo	<i>LLLFD</i>	<i>MLMFD</i>	<i>MLHFD</i>	<i>HLHFD</i>
Nivel de glucosa	Bajo	Moderado bajo	Moderado alto	Alto
Fluctuación de glucosa	Menor	Moderada	Mayor	Mayor
Ha1c %	7,2%	8,6%	8,9%	10,2%
Péptido C	Alto	Preservada	Preservada	Bajo
HOMA	Alto	Alto	Alto	Bajo
Insulina	Menos usuarios	Intermedios	Intermedios	Más usuarios
Complicaciones	Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo

Nota: LLLFD: Low Level and Low Fluctuation Diabetes, MLMFD: Moderate Level and Moderate Fluctuation Diabetes, MLHFD: Moderate Level and High Fluctuation, HLHFD: High Level and High Fluctuation Diabetes, HOMA: modelo de evaluación de la homeostasis, Ha1c: hemoglobina glicada.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 7. Resumen propuesta agrupamiento Wesolowska-Andersen *et al.*

Arquetipo	A	B	C	D
Fenotipo	Delgados con déficit de insulina	Obesos saludables con sensibilidad a la insulina	Obeso con resistencia a la insulina	Severo global
Edad	Avanzada	Intermedia	Intermedia	Jóvenes
IMC	Bajo	Intermedio	Intermedio	Alto
Insulina	Alta sensibilidad	Alta sensibilidad	Alta resistencia	Alta resistencia
Progresión	Lenta	Intermedia	Intermedia	Rápida
Ha1c	Controlada	Intermedio	Intermedio	Mal controlada
Requerimiento de tratamiento	Menor	Intermedio	Intermedio	Alto
Otras	Colesterol alto	Perfil lipídico favorable	TG altos y lesión hepatocelular	TG altos y lesión hepatocelular

Nota: IMC: índice de masa corporal, Ha1c: hemoglobina glicada.

Fuente: elaboración propia.

El subgrupo más grande fue el arquetipo mixto o intermedio, con 63%, posiblemente relacionado a la heterogeneidad de la DT2 y donde están los subgrupos secundarios que combinan los principales arquetipos. El arquetipo A como primario o secundario (AB, AC, BA, CA) que asocia IMC más progresión lenta y los que tenían B como primario o secundario que se asocian con lípidos bajos. Los C se asocian con hiperinsulinemia y baja resistencia a la insulina al asociarse con D, y los D primarios o secundarios tenían niveles de glucosa o HbA1c más altos, progresión rápida y alto uso de medicamentos, excepto en combinación con A. Las combinaciones con progresión más rápida fueron DB, BD y CB (39).

Discusión

En esta revisión bibliográfica narrativa se revisaron 19 artículos en total, que fueron elegidos con la intención de actualizar los conocimientos en el área de clasificación de diabetes. El propósito de estos estudios fue proponer estrategias para mejorar la subclasificación de la diabetes y mejorar los enfoques terapéuticos en los diferentes grupos con el fin de prevenir complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico. En la mayoría de los estudios se usaron modelos de estrategias de análisis sistematizadas retrospectivas de bases de datos de registros electrónicos y se excluyeron los pacientes clasificados como DT1, *LADA* y otros tipos de diabetes (28-31).

De los artículos elegidos, seis estudios de cohortes originales tuvieron en cuenta variables demográficas, clínicas y paraclínicas similares, siendo las más utilizadas: edad, edad y forma del debut de la enfermedad, IMC, perímetro abdominal, función de la célula beta y sensibilidad a la insulina por medio de péptido C e índice *HOMA*, control glicémico por Ha1c, anticuerpos GADA y perfil lipídico, entre otras, se buscaba abordar integralmente la heterogeneidad de la diabetes tipo 2, agrupando a los pacientes por similitudes al usar diferentes características mencionadas y no solo usando enfoque glucocéntrico (28-31). Actualmente, en las guías no recomiendan las variables de rutina: péptido C, insulina sérica, anticuerpos GADA o el cálculo del índice *HOMA*

para el diagnóstico ni para la clasificación de diabetes. La glucosa y la hemoglobina glicada, sumada a variables demográficas, son las herramientas principales para el diagnóstico (1).

En todos los estudios revisados en este proyecto de investigación y en las validaciones mencionadas, se tuvieron en cuenta variables generales como: edad en el momento del estudio, edad y forma de debut de la enfermedad, glucosa o de Ha1c, fenotipo (donde se resalta la insulinopenia con déficit de insulina o hiperinsulinemia con resistencia a la insulina) y la relación con los tratamientos requeridos (24, 28-31, 34-37, 40-44). De estas variables generales destaca la edad del debut, debido a que la DT1 generalmente tiene debut en niños y jóvenes, la de tipo *LADA* que tiene debut en menores de 50 años y la DT2 que generalmente tiene un debut en adultos mayores de 50 años; también destaca la forma del debut de la diabetes, debido a que en general la DT1 aparece con crisis de hiperglucemia, la DT2 generalmente tiene un inicio insidioso y *LADA* es una forma intermedia, que se podría presentar de ambas maneras. Es de aclarar que estas variables por sí solas no son suficientes para definir el tipo de diabetes, pero sumadas a otras variables ya mencionadas en los estudios, permiten perfilar el paciente y subclasificar la diabetes.

La variable de índice *HOMA* fue una de las destacadas, ya que corresponde a un índice que permite evaluar la resistencia a la insulina (*HOMA-IR*) o a la actividad del páncreas (*HOMA-BETA*) (44-45). Para calcularlo, se requiere glucemia e insulina sérica y se obtiene multiplicando el valor de glucemia e insulinemia y dividiéndolo entre una constante (46), los valores altos denotan resistencia. La variable *HOMA* se propone como una variable ideal y relevante, porque permite identificar con certeza y en un momento dado la resistencia a la insulina o la actividad de la célula beta. También se aclara que su uso está limitado, debido a la necesidad de contar con insulina sérica, que es una prueba que no está recomendada en las guías de forma rutinaria. (1).

En los artículos consultados en esta revisión, el índice *HOMA* fue esencial, dado su poder para identificar a los pacientes del subgrupo *SIRD*: pacientes con más resistencia a insulina,

mayor riesgo de disminución de la TFG, de tener macroalbuminuria persistente y llegar a estadio terminal, incluso con Ha1c normal (30, 34), también identificar a candidatos a terapias con evidencia en protección renal como iSGLT2 o GLP-1; y también lo fue para el subgrupo SIDD: pacientes con déficit de insulina más riesgo de retinopatía (30) o neuropatías (34), y candidatos en consecuencia a manejo temprano diferencial, tanto terapéutico con insulina, como también en la identificación/prevenición de dichas complicaciones en un acercamiento a la medicina de precisión. En la subclasificación de Wesolowska-Andersen *et al.* se usaron los índices Matsuda y Stumvoll para identificar la sensibilidad a la insulina.

En los artículos consultados en esta revisión, la variable péptido C es importante y relevante, porque permitió discriminar la actividad de la célula beta o la resistencia a la insulina, sumado al índice *HOMA*. Por ejemplo, en el estudio de Anjana *et al.* en población india-asiática (31), el subgrupo SIDD tenía el péptido C e índices *HOMA* bajos y tardó más tiempo en alcanzar la meta a pesar de ser los más usuarios de insulina, el subgrupo CIRDD de fenotipo agresivo tenía el péptido C e índices *HOMA* altos, con difícil control metabólico y alto riesgo cardiovascular, y el subgrupo IROD tenía péptido C e índices *HOMA* altos, con alto riesgo de compromiso renal.

Por otro lado, Balasubramanyam *et al.*, en su propuesta de KPD, resaltaron cuatro subgrupos en función de la presencia de anticuerpos y la reserva de célula beta, usando niveles de péptido C: clasificación A β (27); mientras que Tao *et al.* sumaron el péptido C a otras variables tomadas de monitoreo continuo de glucosa, logrando definir el subgrupo *LLLFD: Low Level and Low Fluctuation Diabetes*, subgrupo de más bajo nivel y fluctuación de glucosa con péptido C y *HOMA* altos y el subgrupo *HLHFD: High Level and High Fluctuation Diabetes*, subgrupo de más alto nivel y fluctuación de glucosa con péptido C bajo, *HOMA* más bajos y candidatos a uso temprano de insulina (38). En la subclasificación de Wesolowska-Andersen *et al.*, no solo usaron el péptido c sérico en ayunas, sino que también tuvieron en cuenta el péptido C urinario y su relación con la creatinina sérica, esto permitió separar los arquetipos A y B,

sensibles a la insulina y con poca reserva de célula beta, de los arquetipos C y D, resistentes a insulina y con reserva celular beta (39). En el estudio realizado por Bello-Chavolla *et al.*, con variables subrogadas, fue posible reproducir cuatro de los subgrupos de ANDIS, sin tener en cuenta la variable de péptido C, pero sí considerando los índices *HOMA* (37). En la actualidad, el uso del péptido C está limitado, debido a no ser una laboratorio estandarizado, ser una prueba que no está recomendada en las guías de forma rutinaria (1) y la interpretación de los resultados que requiere experiencia clínica.

Los anticuerpos *GADA* son los más sensibles y específicos para identificar un contexto autoinmune en los pacientes con diabetes (47), sin embargo, no sería útil en poblaciones con baja prevalencia de diabetes tipo 1/LADA (48) y se han documentado resultados positivos en pacientes sin diabetes y bajo riesgo de desarrollarla (49). Su uso no está recomendado de rutina, por no ser un laboratorio adecuadamente estandarizado (1). En los artículos consultados y las validaciones mencionadas en esta revisión, los anticuerpos *GADA* fueron tenidos en cuenta en los estudios de cohorte, siendo una variable fundamental para definir los subgrupos SAID y los subgrupos de clasificación A β (24, 27, 30, 36). En otros estudios (28-31, 35, 37-38), los pacientes con *GADA* positivo fueron excluidos en el contexto de la definición de DT1/LADA, para continuar el análisis con los pacientes DT2. En una propuesta de algoritmo de subclasificación de diabetes, parece fundamental identificar inicialmente los pacientes con *MODY* o diabetes de fenotipo autoinmune, usando los anticuerpos *GADA* pero teniendo en cuenta sus limitaciones.

De las cohortes evaluadas, podemos resaltar el hallazgo en común de los subgrupos clasificados como los más agresivos, que tendrían necesidades especiales y serían candidatos a intervenciones tempranas, bien sea con determinadas moléculas o tecnologías, y por otro lado, también se anota el hallazgo de subgrupos con menos agresividad en el comportamiento, complicaciones y probablemente necesidades farmacológicas más básicas (tabla 8). Esto hacia la medicina de precisión es un avance fundamental, debido a que la identificación de estos grupos permitiría establecer estrategias

gubernamentales con la necesidad de crear una cohorte de manejo en centros especializados, con la posibilidad de romper las barreras hacia el uso de tratamientos y tecnologías, de cara a la prevención

de complicaciones vasculares. Se propone una tabla comparativa entre la clasificación clásica y la nueva, al tener en cuenta ventajas y desventajas de ambas (tabla 9).

Tabla 8. Subgrupos de riesgo cardiovascular severo

Subgrupo de riesgo cardiovascular	
Autores	Fenotipo agresivo
Stidsen <i>et al.</i>	Hipeinsulinemia
Li <i>et al.</i>	Subtipos 2 y 3
Ahlqvist <i>et al.</i>	<i>SIDD</i> y <i>SIRD</i>
Anjana <i>et al.</i>	<i>CIRDD</i>
Tao <i>et al.</i>	<i>HLHFD</i>
Wesolowska-Andersen <i>et al.</i>	Arquetipo D

Nota: *SIDD*: Severe Insulin Deficient Diabetes, *SIRD*: Insulin-Resistant Diabetes, *CIRDD*: Combined Insulin Resistant and Deficient Diabetes, *HLHFD*: High Level and High Fluctuation Diabetes.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 9. Comparación de la clasificación de diabetes

Clasificación		
Característica	Clásica	Nuevas
Número de categorías*	5	8
Número de variables**	5	9
Complejidad	Baja	Alta
Especificidad	Baja	Alta
Individualización por riesgo de complicaciones	Poca	Alta
Individualización del tratamiento	Poca	Alta

Nota: *Categorías: clásica: DT1, DT2, otras, secundarias y gestacional.

Nuevas: *MODY*, *DT1*, *LADA*, *SAID*, *SIDD*, *MOD*, *SIRD* y *MARD*.

**Variables: clásica: glucosa/Ha1c, edad, edad debut, IMC, antecedente familiar.

Nuevas: glucosa/Ha1c, edad, edad debut, IMC, A.familiar, péptido C, *GADA*, insulina sérica, índice *HOMA*.

Fuente: elaboración propia.

La subclasificación de diabetes de Ahlqvist *et al.* (30) parece ser la más apropiada y aplicable en la práctica clínica. Las variables clínicas y paraclínicas son las más cercanas a la realidad en la práctica médica y la identificación de los subgrupos con más riesgo permitiría implementar tratamientos individualizados más tempranos, para preservar la función de la célula beta, prevenir complicaciones vasculares y disminuir los gastos de los sistemas de salud. Esta subclasificación ya ha sido validada en cohortes de Alemania (*German Diabetes Study: GDS*) (34), Estados Unidos/China (35), Indioasiáticos (35, 40-42) y México (37). También se han realizado estudios en otras cohortes referentes de diabetes, como la del estudio ORIGIN, donde se encontró que la categoría SIDD tiene mejor respuesta a la insulina glargina vs. *MARD* (50), *DEVOTE*, *LEADER*, *SUSTAIN-6* (51).

A continuación, se hace una propuesta algorítmica que integra las variables que se consideraron más relevantes con una propuesta de tratamiento según la subclasificación. Se sugiere comenzar con la edad de debut del paciente en el contexto de IMC, complementado con los estudios ideales: HA1c, *GADA*, péptido C, insulina basal, creatinina, albuminuria y perfil lipídico. Al contar con el péptido C y los anticuerpos *GADA* en el contexto de una edad temprana, deben realizarse las escalas de puntaje para *MODY*, posteriormente prueba genética o establecer un posible diagnóstico de *DT1/LADA*. Finalmente, en un escenario ideal, se debe calcular el índice *HOMA*, que permitirá establecer un contexto de resistencia vs. sensibilidad a la insulina, que sumado a las variables mencionadas permitiría perfilar al paciente en una de las clasificaciones

propuestas (figura 2). Es de resaltar que la variable de edad de debut, considerada el momento ideal para aplicar el algoritmo, no aplicaría totalmente en el paciente ya conocido de más larga evolución, que sería un escenario más cercano a la realidad de la vida real.

Se debe reconocer la gran heterogeneidad y lo complejo de la DT2 en los intentos de estandarizar las subclasificaciones de diabetes, lo que ha generado diferentes estrategias con distintos resultados y hallazgos. Las limitaciones en esta revisión bibliográfica narrativa fueron que se evaluaron cohortes retrospectivas que en su mayoría usaron variables paraclínicas que no son utilizadas ni recomendadas en la práctica clínica de rutina, al momento del diagnóstico de todas las diabetes, entre ellas están: péptido c, anticuerpos *GADA*, índice *HOMA* que requiere de insulina sérica e incluso se usó monitoreo continuo de glucosa, que es una ayuda indicada por las guías en situaciones especiales. Además, hubo uno de los estudios que utilizó 32 variables (39), entre paraclínicas y clínicas, que identificó cuatro subgrupos llamados arquetipos, donde llamó la atención la identificación del subgrupo más grande llamado arquetipo mixto, debido a que no fue posible categorizarlo dentro de los otros arquetipos principales y fue necesario realizar una subclasificación secundaria con la combinación de los arquetipos principales, es decir, el uso de más variables no necesariamente mejora la subclasificación en grupos homogéneos de DT2, haciendo incluso más complejo el proceso o las variables más frecuentes usadas en la mayoría de los estudios, lo que podría limitar la representación de la heterogeneidad de la DT2.

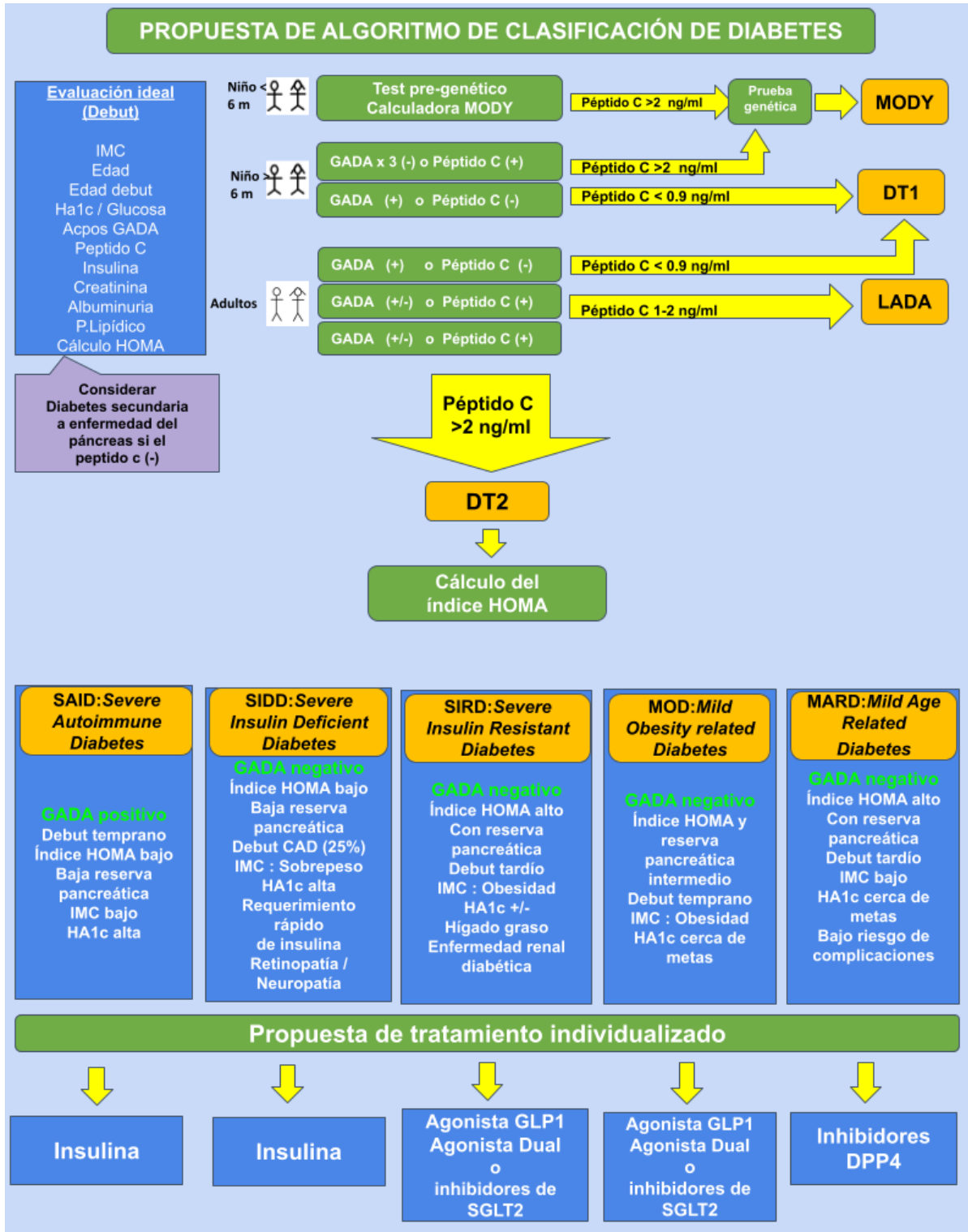


Figura 2. Propuesta de algoritmo de clasificación de diabetes

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

Un oportuno diagnóstico y una adecuada clasificación de la diabetes mejora el pronóstico de los pacientes, previene complicaciones y disminuye los gastos de los sistemas de salud. La clasificación actual propuesta por la ADA no ha cambiado en la última década, y las variables clásicas propuestas en la guía no son suficientes para subclasificar los diferentes fenotipos de la DT2. En los artículos consultados en este trabajo de investigación se usaron conjuntamente variables demográficas, paraclínicas, clínicas y genéticas en las cohortes retrospectivas de poblaciones con DT2, lo que permitió la identificación de los diferentes subgrupos, su relación con determinadas complicaciones y el proponer tratamientos individuales ideales.

De los estudios consultados en esta revisión, resalta el realizado en la cohorte ANDIS por Ahlqvist *et al.*, con sus respectivas validaciones posteriores a nivel mundial. Desde el punto de vista clínico y práctico, sería la propuesta más aplicable a la vida real, por tener las variables demográficas y paraclínicas más disponibles en un programa de diabetes y permitiría individualizar mejor la subclasificación de DT2. Una de las dificultades relacionadas con la implementación de las nuevas propuestas de agrupamiento, a la hora de la subclasificación de la diabetes, sería la necesidad de adicionar estudios como péptido c, anticuerpos GADA e insulina sérica para el cálculo *HOMA*, ya que son estudios de laboratorio que no son recomendados como de rutina y actualmente existe variabilidad entre los laboratorios, barreras por costos y desconocimiento en la interpretación. Otra limitación es que los estudios se realizaron con pacientes que tenían tiempos de evolución de la enfermedad relativamente cortos y, al tener en cuenta que los pacientes tienen progresión natural de la enfermedad y las variables, las subclasificaciones podrían variar en el tiempo. Una vez sean estandarizados los subgrupos de clasificación de DT2 y se comience a implementar en la práctica clínica, el proceso de clasificación

va a ser más complejo, sin embargo, la integración de todas las variables va a permitir una mayor precisión en la identificación de tratamientos adecuados, prevención de complicaciones y disminución de costos para el sistema de salud.

Los escenarios posibles que podrían ser contemplados en la progresión de investigación de la subclasificación de DT2, serían las validaciones en poblaciones específicas como América del Sur, el uso de variables subrogadas o la inclusión de pacientes con una evolución más larga de la enfermedad. La inteligencia artificial aplicada a este escenario va a permitir integrar todos los hallazgos disponibles, cerrar las brechas en datos, algoritmos y sesgos, con la generación de herramientas sencillas de fácil uso en la consulta médica.

Contribución de los autores

Gabriel J. Matta Herrera: conceptualización, análisis formal, investigación, supervisión,

escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Miguel Mendoza Fuentes: investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

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

Declaración de fuentes de financiación

Este proyecto fue autofinanciado; los autores no recibieron recursos para su escritura o publicación.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(supl. 1):S20-42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- [2] Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff*. 2009;28(1):75-85. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.28.1.75>
- [3] Vargas-Uricoechea, Casas-Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes *mellitus* en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Invest Arterioscl*. 2016;28(5):245-56. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [4] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*; 2021. <https://diabetesatlas.org/>
- [5] World Health Organization. 2022 Global Health Indicators. <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>
- [6] Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, *et al*. Encuesta Nacional de Salud 2007: Resultados Nacionales; 1.a edición. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2009.
- [7] Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y diabetes *mellitus* en Colombia 2019. <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-erc-hip-art-dmell-col/>
- [8] Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, *et al*. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(7):1617-35. <https://doi.org/10.2337/dci20-0022>
- [9] Mahajan A, Taliun D, Thurner M, Robertson NR, Torres JM, Rayner NW, *et al*. Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet*. 2018;50:1505-13. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0241-6>
- [10] Udler MS, McCarthy MI, Florez JC, Mahajan A. Genetic risk scores for diabetes diagnosis and precision medicine. *Endocr Rev*. 2019;40(6):1500-20. <https://doi.org/10.1210/er.2019-00088>
- [11] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, *et al*. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36:908-13. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- [12] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Lempainen J, Steck A, Winkler C, *et al*. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA*. 2013;309:2473-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6285>
- [13] Barker JM, Barriga KJ, Yu L, Miao D, Erlich HA, Norris JM, *et al*. Prediction of autoantibody positivity and progression to type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3896-902. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031887>
- [14] Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*. 2002;51(6):1754-62. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1754>
- [15] Huang G, Yin M, Xiang Y, Li X, Shen W, Luo S, *et al*. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(6):615-22. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- [16] Liu L, Li X, Xiang Y, Huang G, Lin J, Yang L, *et al*. Latent autoimmune diabetes in adults

- with low-titer GAD antibodies: similar disease progression with type 2 diabetes: a nationwide, multicenter prospective study (LADA China study 3). *Diabetes Care*. 2015;38(1):16-21. <https://doi.org/10.2337/dc14-1770>
- [17] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, *et al*. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetología*. 2021;64(12):2609-52. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05568-3>
- [18] Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, *et al*. Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes *Mellitus* Research. Clinical and genetic characteristics of non-insulin-requiring glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: a nationwide survey in Japan. *PLoS One*. 2016;11:e0155643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155643>
- [19] Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lenmark A, Forsander G, *et al*. Absence of islet autoantibodies and modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(1):82-9. <https://doi.org/10.2337/dc19-0747>
- [20] Ellard S, Colclough K, Patel KA, Hattersley AT. Prediction algorithms: pitfalls in interpreting genetic variants of autosomal dominant monogenic diabetes. *J Clin Invest*. 2019;130(1):14-16. <https://doi.org/10.1172/JCI133516>
- [21] Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. *Diabetes Care*. 2016;39(2):179-86. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>
- [22] Matta GJ, Ballestas-Alarcón LM, Ramírez-Rincón A. GLP-1 agonists plus SGLT2 inhibitors. Additive cardioprotective effects? *Med Int Méx*. 2018;34(4):601-13. <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v34i4.1862>
- [23] Dennis JM, Shields BM, Henley WE, Jones AG, Hattersley AT. Disease progression and treatment response in data-driven subgroups of type 2 diabetes compared with models based on simple clinical features: an analysis using clinical trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(6):442-451. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30087-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30087-7)
- [24] Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, *et al*. Clinical phenotypes in patients with DT2: characteristics, cardiovascular outcomes and treatment strategies. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(5):253-63. <https://doi.org/10.1007/s11897-021-00527-w>
- [25] Sharma A, Ofstad A, Ahmad T, Zinman B, Zwiener I, Fitchett D, *et al*. Patient phenotypes and SGLT-2 inhibition in type 2 diabetes: insights from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *JACC: Heart Failure*. 2021;9(8):568-77. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.03.003>
- [26] Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, *et al*. Clinical Implications of echocardiographic phenotypes of patients with diabetes *mellitus*. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(14):1704-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.792>
- [27] Balasubramanyam A. Defining and classifying new subgroups of Diabetes. *Annu Rev Med*. 2021;72:63-74. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050219-034524>
- [28] Li L, Cheng WY, Glicksberg BS, Gottesman O, Tamler R, Chen R, *et al*. Identification of type 2 diabetes subgroups through topological analysis of patient similarity. *Sci Transl Med*. 2015;7(311): 311ra174. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9364>

- [29] Stidsen J, Henriksen J, Olsen M, Thomsen RW, Nielsen JS, Rungby J, *et al.* Pathophysiology-based phenotyping in type 2 diabetes: A clinical classification tool. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(5):e3005. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3005>
- [30] Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, *et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):361–9. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- [31] Anjana RM, Baskar V, Narayanan Nair AT, Jebarani S, Kalhan MS, Pradeepa R, *et al.* Novel subgroups of type 2 diabetes and their association with microvascular outcomes in an Asian Indian population: a data-driven cluster analysis: The INSPIRED Study. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8(1):e001506. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001506>
- [32] Ahlqvist E, Prasad RB, Groop L. 100 years of insulin: towards improved precision and a new classification of diabetes *mellitus*. *J Endocrinol.* 2021;252(3):R59–70. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0596>
- [33] Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia.* 2022;65:1758–69. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>
- [34] Zaharia OP, Strassburger K, Strom A, Böhnhof GJ, Karusheva Y, Antoniou S, *et al.* Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7:684–94. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
- [35] Zou X, Zhou X, Zhu Z, Ji L. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(1):9–11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
- [36] Tanabe H, Saito H, Kudo A, Machii N, Hirai H, Maimaituxun G, *et al.* Factors associated with risk of diabetic complications in novel cluster-based diabetes subgroups: a Japanese retrospective cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(7):2083. <https://doi.org/10.3390/jcm9072083>
- [37] Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Márquez-Salinas, Fermín-Martínez CA, *et al.* Clinical characterization of data-driven diabetes subgroups in Mexicans using a reproducible machine learning approach. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001550. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001550>
- [38] Tao R, Yu X, Lu J, Shen Y, Lu W, Zhu W, *et al.* Multinivel clustering approach driven by continuous glucose monitoring data for further classification of type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9:e001869. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001869>
- [39] Wesolowska-Andersen A, Brorsson CA, Bizzotto R, Mari A, Tura A, Koivula R, *et al.* Four groups of type 2 diabetes contribute to the etiological and clinical heterogeneity in newly diagnosed individuals: An IMI DIRECT STUDY. *Cell Rep Med.* 2022;3(1): 100477. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100477>
- [40] Li X, Yang S, Cao C, Yan X, Zheng L, Zheng L, *et al.* Validation of the Swedish diabetes re-grouping scheme in adult-onset diabetes in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa524.
- [41] Prasad RB, Ahlqvist E, Groop L. 2019 Heterogeneity of diabetes – an Indian perspective. *Diabetes and Metabolic Syndrome.* 2019;13(5):3065–7. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.07.001>
- [42] Xiong XF, Yang Y, Wei L, Xiao Y, Li L, Sun L. Identification of two novel subgroups in patients with diabetes *mellitus* and their association with clinical outcomes: a two-step cluster analysis. *J Diabetes*

- Investig. 2021;12(8):1346–58. <https://doi.org/10.1111/jdi.13494>
- [43] Prasad RB, Asplund O, Shukla SR, Wagh R, Kunte P, Bhat D, *et al.* Subgroups of young type 2 diabetes in india reveal insulin deficiency as a major driver. *Diabetologia*. 2022;65(1):65–78. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05543-y>
- [44] Polack F. Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Rev Med Clin Las Condes*. 2016;27(2):171–8. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2016.04.006>
- [45] Radziuk J. Homeostatic Model Assessment and Insulin Sensitivity/Resistance. *Diabetes*. 2014;63(6):1850–4. <https://doi.org/10.2337/db14-0116>
- [46] García García C, Labrac Aranda P, Bordón Poderoso C, Muñoz Hinojosa M, Boxó Cifuentes JR. HOMA como herramienta para la decisión en diabetes. valoración de su aplicación en atención primaria. *Med Fam Andal*. 2021;22(1).
- [47] Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(9):638–50. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.07.001>
- [48] Jones AG, McDonald TJ, Shields BM, Hagopian W, Hattersley AT. Latent autoimmune diabetes of adult (LADA) is likely to represent a mixed population of autoimmune (type 1) and nonautoimmune (type 2) diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1243–51. <https://doi.org/10.2337/dc20-2834>
- [49] Banerjee P, Khan NZ, Singh ST, Singh N, Qamar I. Latent autoimmune diabetes in adults: complication, management and treatment modalities. *Endocrinol Metab Int J*. 2019;7(3):67–72. <https://doi.org/10.15406/emij.2019.07.00246>
- [50] Pigeyre M, Hess S, Gomez MF, Asplund O, Groop L, Paré G, *et al.* Validation of the classification for type 2 diabetes into five subgroups: a report from the ORIGIN trial. *Diabetologia*. 2022;65(1):206–215. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05567-4>
- [51] Kahkoska AR, Geybels MS, Klein KR, Kreiner FF, Marx N, Nauck MA, *et al.* Validation of distinct type 2 diabetes clusters and their association with diabetes complications in the DEVOTE, LEADER and SUSTAIN-6 cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(9):1537–47. <https://doi.org/10.1111/dom.14063>

LILLY FOR BETTER SCIENCE

Vivimos en una era asombrosa para la medicina. En Lilly utilizamos ciencia innovadora para satisfacer las necesidades médicas no cubiertas en las áreas de diabetes, oncología, inmunología, neurodegeneración y dolor. Nuestra determinación es promover la innovación, en un esfuerzo por mejorar la vida de las personas en todo el mundo.








Más información sobre cómo utilizamos la ciencia para mejorar la vida en
[Lilly.com/latam](https://www.lilly.com/latam)

Para más información de Lilly Diabetes escanea el siguiente código Qr:



Revisión

Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina

Jeiver Aldubar Contreras Romero ¹, Kevin Guillermo Castro-Gomez ¹,
Maria Paula Morales-Ortigoza ¹, Ana María Mora-Vargas ¹,
Sandra Liliana Cabezas Martínez ², Harold Felipe Saavedra-López ²

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

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

Cómo citar: Contreras Romero JA, Castro-Gomez KG, Morales-Ortigoza MP, Mora-Vargas AM, Cabezas Martínez SL, Saavedra-López HF. Hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e874. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.874>

Recibido: 24/Enero/2024

Aceptado: 08/Agosto/2024

Publicado: 09/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: la prolactina es una hormona con múltiples funciones neuroendocrinas, el rol más estudiado es en la función reproductiva, aún no es claro por qué su deficiencia causa disfunción sexual, sin embargo, se ha relacionado con la función gonadal.

Objetivo: presentar la información actual sobre la estructura y aspectos moleculares de la PRL, el papel de la serotonina, y la relación fisiopatológica de la hipoprolactinemia y la disfunción sexual masculina.

Metodología: revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, Scielo, Google Académico y literatura gris utilizando vocabulario controlado DE MeSH, DeCS y Emtree.


Resultados: existe poca evidencia acerca de la hipoprolactinemia y disfunción sexual, sin embargo, parecen ser manifestaciones de una alteración serotoninérgica y sus efectos metabólicos, siendo importante conocer los aspectos básicos, fisiopatológicos y clínicos que convierten a esta entidad en una de las causas asociadas a este síndrome.

Conclusiones: la hipoprolactinemia es uno de los factores de menor protagonismo por la escasa información disponible con respecto a su rol en la disfunción sexual, esto motiva a desarrollar investigaciones que profundicen el entendimiento de la enfermedad.

Palabras clave: prolactina, disfunción sexual, deficiencia de prolactina, disfunción eréctil, serotonina, salud del hombre.

Destacados

- La prolactina tiene un rol en el sistema neuroendocrino, con efectos metabólicos y reproductivos, principalmente modificando la secreción de FSH y LH.
- Cualquier enfermedad que afecte al área hipotálamo-hipofisaria puede alterar la secreción de las hormonas hipofisarias, la deficiencia severa de PRL se considera un marcador de daño pituitario extenso.
- Niveles bajos de prolactina se relacionan con hipofuncionalidad gonadal, menor producción de espermatozoides, menor actividad de enzimas esteroideogénicas y menor producción de andrógenos.

 **Correspondencia:** Jeiver Aldubar Contreras-Romero, calle 44 #59-75, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: jecontreras@unal.edu

Hipoprolactinemia and male sexual dysfunction

Abstract

Background: Prolactin is a hormone with multiple neuroendocrine functions, its most studied role is in reproductive function, it remains unclear why deficiency of this hormone causes sexual dysfunction, however it has been related with gonadal function.

Purpose: Provide current information on the structure and molecular aspects of PRL, the role of serotonin, and the pathophysiological relationship of hypoprolactinemia and male sexual dysfunction.

Methodology: Literature review in PubMed, LILACS, Embase, Scopus and Scielo databases, Google Scholar and gray literature using the MeSH, DeCS and Emtree controlled vocabulary.

Results: There is little evidence about hypoprolactinemia and sexual dysfunction, nonetheless they seem to be manifestations of a serotonergic alteration and its metabolic effects, thus, it is important to know the basic pathophysiological and clinical aspects that make this entity one of the causes associated with this syndrome.

Conclusions: Hypoprolactinemia is one of the factors of less given distinction due to the scarce information available regarding its role in sexual dysfunction, this motivates the development of research to deepen the understanding of the disease.

Keywords: Prolactin, Sexual Dysfunction, Prolactin Deficiency, Erectile Dysfunction, Serotonin, Men's Health.

Highlights

- Prolactin has a role in the neuroendocrine system, with metabolic and reproductive effects, mainly by modifying FSH and LH secretion.
- Any disease affecting the hypothalamic-pituitary area can alter the secretion of pituitary hormones, severe PRL deficiency is considered a marker of extensive pituitary damage.
- Low prolactin levels are associated with gonadal hypofunctionality, decreased sperm production, decreased activity of steroidogenic enzymes and decreased androgen production.

Introducción

La prolactina humana (PRL) es una hormona con múltiples funciones en el organismo e históricamente se ha considerado que puede afectar negativamente la reproducción y la sexualidad cuando es hipersecretada por la hipófisis. Cada vez hay más evidencia de las implicaciones que tiene la PRL en el desarrollo sexual, teniendo su principal efecto en la función gonadal (1), por lo que surge así como propuesta que la PRL puede ser un marcador de disfunción en estos dos ejes, y que esta desregulación hormonal sea el reflejo de una alteración central de neurotransmisión (2-3).

Se clasifica la normoprolactinemia entre 1-25 µg/l y la hiperprolactinemia como > 25 µg/l, sin embargo, estudios recientes sugieren reevaluar estos valores, considerando < 7 µg/l y 25-100 µg/l por sus implicaciones fisiológicas, respectivamente (4).

La disfunción sexual masculina, como la disfunción eréctil (DE) y la eyaculación precoz, afecta hasta el 30% de los hombres en Estados

Unidos, siendo más común entre los 40-70 años (5-7). Respecto a América Latina, un estudio en Venezuela, Colombia y Ecuador en el año 2002 mostró una prevalencia ajustada por edad del 53,4% (8). Este artículo explora la estructura y aspectos moleculares de la PRL, el papel de la serotonina, y la relación entre hipoprolactinemia y disfunción sexual masculina.

Se entiende como disfunción sexual masculina (DE o eyaculación precoz) a aquella condición fisiopatológica que altera la salud sexual del hombre, esta es una afección común que afecta hasta 30 millones de hombres en Estados Unidos (5). La encuesta Massachusetts Male Aging Study encontró que el 52% de los participantes reportó algún grado de DE, la cual aumenta con la edad. Además, se estima que entre el 5-47% de la población adulta presenta algún grado de disfunción (5-7). Las implicaciones biológicas de una baja secreción de PRL han sido escasamente estudiadas, así como los factores que condicionan esta alteración.

Prolactina

Genética

La PRL humana es una hormona asociada a la función reproductiva, producida por células lactotropas en el lóbulo anterior de la glándula hipófisis, compuesta por un polipéptido codificado en el gen PRL dentro del cromosoma 6p22.2-p21.3, un locus de 10 Kb consistente en 4 intrones y 6 exones, 5 de ellos codificantes, que dan origen a un polipéptido maduro con peso molecular de 23 KDa y 199 aminoácidos (9). La transcripción del gen está regulada por dos regiones promotoras: una proximal que controla la expresión de la hormona en la hipófisis y una distal que regula su expresión en otros tejidos del cuerpo (10). Se han descubierto diferentes variantes de la hormona, que resultan de la proteólisis o de modificaciones como fosforilación, glicosilación y polimerización de residuos del polipéptido (11).

Estructura

La PRL se compone de una sola cadena de aminoácidos unida por tres enlaces puente disulfuro intramoleculares en seis residuos de aminoácido cisteína, que se organiza en su forma tridimensional en *loops* y en cuatro α -hélices dispuestas de forma antiparalela (12). La síntesis y liberación de la PRL depende de distintos factores: el control inhibitorio que ejerce la dopamina, una hormona de producción hipotalámica que es sintetizada por las neuronas del núcleo arcuato (neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares, tuberohipofisiales, periventriculo-hipofisiales) y que es liberada en los vasos portales hacia la hipófisis anterior (13). Los receptores D2 en las células lactotropas hipofisarias inhiben la liberación de la PRL, confiriendo a la dopamina un rol crítico al activar un circuito corto de retroalimentación negativa (14). La triyodotironina también cumple funciones inhibitorias en la secreción fisiológica de PRL en los humanos, regulando la transcripción del gen PRL en las células de la glándula pituitaria (15). Existen otros tipos de tejido y diversos órganos periféricos donde se secreta PRL extrapituitaria, como son los testículos, la próstata, el cerebro, los linfocitos y las células endoteliales (16).

Receptor

El cromosoma 5 alberga el gen que codifica el receptor de prolactina (PRLR), un receptor transmembrana con dominios intracelular y extracelular, miembro de la superfamilia de receptores de citoquinas clase 1 (17). Su alta homología estructural y funcional (casi 30%) con el receptor de la hormona de crecimiento (GHR) permite que sea activado por la prolactina, la hormona de crecimiento y el lactógeno placentario (17-18). Se han descrito múltiples isoformas del receptor de PRL, que varían según el tejido y entre especies (19). La señalización principal tras la unión de PRL al PRLR es mediada por la vía JAK/STAT (20). Al dimerizarse el receptor, su porción intracelular activa a JAK2, una quinasa que fosforila residuos de tirosina. Esto permite el reclutamiento de proteínas de la cascada de señalización y culmina en la activación de STAT, que se une a su dominio SH2 y activa la vía que estimula los promotores de genes diana, esenciales para la señalización (21). Las isoformas del receptor, que se expresan diferencialmente según el tejido, permiten a la PRL activar diversas vías, como la de las MAP quinasa, la PI3-quinasa y la vía RAC, entre otras (22). Así, la PRL es considerada una hormona pleiotrópica, ya que coordina cascadas paralelas que permiten la expresión de genes en distintos tejidos y cumple múltiples funciones en el organismo, como diferenciación celular, apoptosis y supervivencia (23).

Funciones

La secreción de PRL presenta un ritmo pulsátil con un pico máximo al alba y es modificada por diversos factores, como el estrés, la ovulación, la lactancia, las comidas y las relaciones sexuales (24). La concentración de receptores PRLR en tejidos específicos, como, por ejemplo, el plexo coroideo, donde son más abundantes, influye en la captación activa de PRL sérica (14). La PRL cuenta con múltiples funciones neuroendocrinas y se ha descrito que sus niveles altos tienen efectos sobre la ingesta de alimentos y la respuesta al estrés, sin embargo, el rol más estudiado es en la función reproductiva, demostrando que la variabilidad en los niveles de esta hormona modifica el ciclo de secreción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), interfiriendo

con la función gonadal y ocasionando, tanto en hombres como en mujeres, hipogonadismo e infertilidad (25).

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura entre el 20 de julio y el 20 de septiembre de 2023 en las bases de datos PubMed, Lilacs, Embase, Scopus, Scielo y Google Académico, además de literatura gris, utilizando el vocabulario controlado de MeSH, DeCS y Emtree para los términos: "Prolactin", "Sexual Dysfunction, Physiological", "Serotonin", "Physiopathology", "Diagnosis", "Therapeutics" o "Therapy", y los términos "Hypoprolactinemia" y "Prolactin Deficiency", y por revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

Se incluyeron estudios publicados en inglés, español y portugués, sin restricción de año de publicación. Las referencias encontradas fueron descargadas e introducidas manualmente en Mendeley® para identificar posibles duplicados.

Se realizó tamizaje por título y resumen, y luego por texto completo, y se seleccionaron las publicaciones que abordaran la temática en estudio. Se incluyeron estudios primarios como ensayos clínicos y estudios analíticos, y secundarios tales como revisiones de tema, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Se excluyeron estudios descriptivos, cartas al editor y resúmenes de conferencias o congresos. De este proceso resultaron 84 artículos para la revisión, el proceso de búsqueda y selección de fuentes de información se muestra en un diagrama Prisma (figura 1).

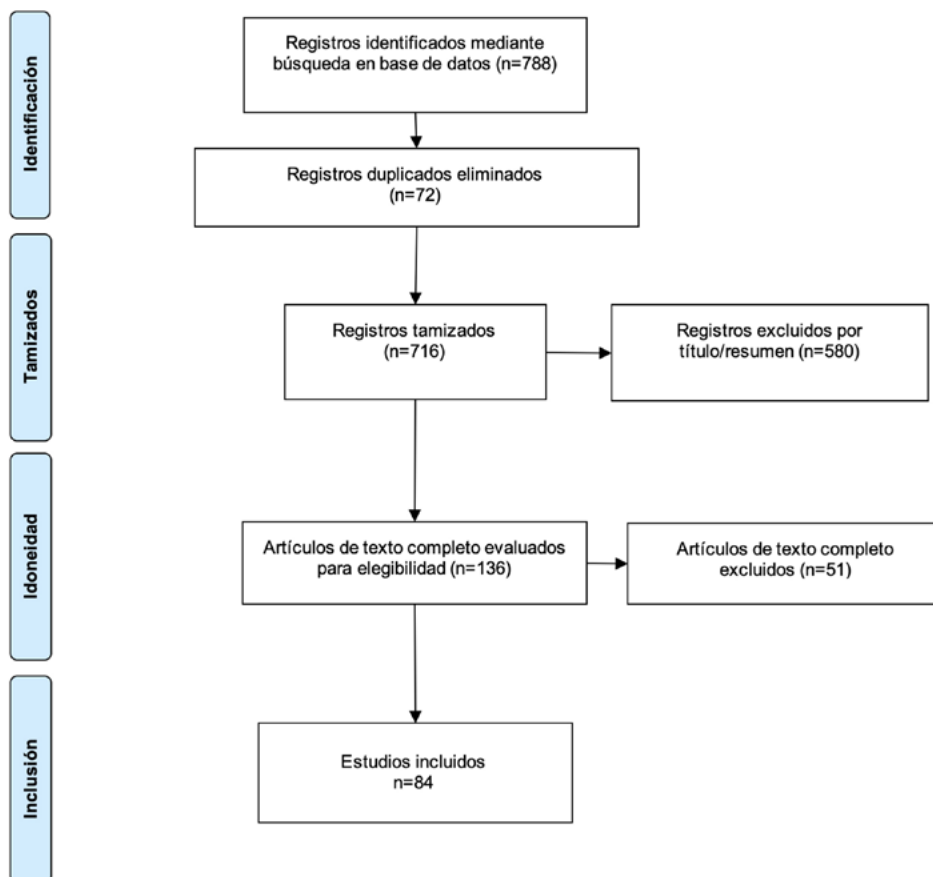


Figura 1. Diagrama de flujo Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, PRISMA ©)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Hipoprolactinemia y disfunción sexual

La hipoprolactinemia puede deberse a distintas condiciones, tanto patológicas como farmacológicas (tabla 1), cualquier enfermedad que afecte al área hipotálamo-hipofisaria puede

alterar la secreción de las hormonas hipofisarias. La hipoprolactinemia aislada es poco frecuente, ya que por lo general se presenta concomitante con deficiencia de otras hormonas (26), además que una disminución severa de niveles de PRL se considera un marcador de daño pituitario extenso (27).

Tabla 1. Causas de deficiencia de PRL por hipopituitarismo

Neoplasias	Tumores hipofisarios y no hipofisarios Metástasis Neoplasia hematológica
Iatrogenia	Cirugía en la zona hipotálamo-hipófisis Irradiación craneal
Trauma	Daño cerebral traumático
Infiltrativo	Sarcoidosis Histiocitosis de células de Langerhans Amiloidosis Hemocromatosis Hipofisitis linfocítica Granulomatosis de Wegener
Infecciosas	Tuberculosis Meningitis Sífilis Infecciones bacterianas, víricas, parasitarias o fúngicas Absceso hipofisario
Vascular	Síndrome de Sheehan Apoplejía hipofisaria Accidente cerebrovascular isquémico Aneurisma Hemorragia subaracnoidea Mordeduras de serpiente (mordeduras de víbora de Russell)
Congénito	Deficiencias hormonales hipofisarias aisladas o múltiples
Otras causas	
Genéticas	Deficiencia de hormona pituitaria múltiple (MPHD, por sus siglas en inglés) Genes: HEX-1, SOX-3, RAX, FGF-8, TBC1D32, FGFR1, POU1F1 Variante patogénica del gen PROP1 (específica para prolactina)
Farmacológicas	Agonistas de dopamina Aripiprazol

Fuente: adaptado de (28-30).

Según un estudio realizado en España, la prevalencia del hipopituitarismo era de 29/100000 personas en 1992 y aumentó a 45,5/100000 personas en 1999, con una incidencia media anual de 4,2 casos por cada 100000 (similar en hombres y mujeres). En orden de frecuencia etiológica, se encontraron el tumor hipofisario (61%), el tumor no hipofisario (9%) y la causa no tumoral (30%) (31). En cuanto al tipo de deficiencias hormonales, LH/FSH fue la más prevalente y estuvo presente en el 87% de los casos, mientras que la hipoprolactinemia fue la menos frecuente (17%) (31), sin embargo, es escasa la información en cuanto a datos epidemiológicos del déficit de PRL y en la mayoría de los estudios sobre hipopituitarismo no se informa de la hipoprolactinemia.

Definitivamente el desarrollo de hipoprolactinemia está ligado en mucha mayor frecuencia al déficit hormonal múltiple que se observa en el panhipopituitarismo y, como ha sido dicho anteriormente, la principal causa de esta condición es el trauma craneoencefálico o la cirugía hipofisaria. Sobre este punto, la minoría de los pacientes desarrollará hipoprolactinemia como causa de una variante genética patogénica. Sobre este punto, la minoría de los pacientes desarrollará hipoprolactinemia como causa de una variante genética patogénica, principalmente relacionadas con el gen PROP1; es importante recalcar que es extremadamente raro que exista un déficit aislado de prolactina y es más frecuente encontrar variantes patogénicas en genes que condicionan deficiencia hormonal hipofisaria combinada, como los descritos en la tabla 1 (32).

Cada vez hay más evidencia de las implicaciones que tiene la PRL en el desarrollo sexual controlando la función gonadal, un estudio encontró que niveles adecuados de PRL aumentan el impacto de la LH en los receptores de las células de Leydig, mientras que cuando hay hipofunción de las células lactotropas hay una disminución en dichos receptores (33–35). Adicionalmente, la PRL induce la expresión de FSH en las células de Sertoli y estimula la progresión de las células germinales, desde la morfología de los espermatocitos a la de las espermátidas (36). Entonces, en condiciones fisiológicas, la PRL promueve la secreción de testosterona

por las células intersticiales; además, actúa sobre el epidídimo y la próstata para mantener la funcionalidad de las gónadas accesorias y favorecer la producción de espermatozoides (37).

Durante mucho tiempo se ha estudiado la relación de la prolactina con la fertilidad, la reducción del volumen de las vesículas seminales, la eyaculación precoz y DE (38–43). Un estudio reciente (44) intentó aclarar la interacción entre la prolactina y los parámetros del espermatozoide, encontrando una relación inversa con la concentración del esperma y directa con la motilidad no progresiva del espermatozoide y la morfología normal. Además, los niveles bajos de prolactina se han asociado con un mayor riesgo de eyaculación precoz, oligozoospermia y astenozoospermia, como también con deficiencia en la libido, en parte por la correlación con los niveles de testosterona libre y total (33).

Por otro lado, la PRL aumenta la utilización de fructosa y la oxidación de glucosa mediante la glucólisis, al regular la actividad de las enzimas esteroidogénicas como la 5 α -reductasa, la 3 β y 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa, las cuales están implicadas principalmente en la producción de andrógenos (41, 45). Todos estos datos sugieren que la PRL tiene un papel auxiliar en la fertilidad masculina, siguiendo la hipótesis de que muestra una actividad gonadotrópica débil (41). Sobre ello, varios estudios han asociado el tener una menor concentración de PRL con la reducción del volumen de vesículas seminales, infertilidad, eyaculación precoz y DE (41–43).

La DE se define como la incapacidad de conseguir o mantener una erección satisfactoria durante el acto sexual, este problema puede deberse a múltiples factores que afectan las vías neurales o vasculares esenciales para la erección. Entre estas causas se incluye la alteración del flujo sanguíneo en la arteria pudenda interna y problemas en el flujo venoso, que ocurren a través de una red de vénulas (5). Además, las alteraciones en la liberación del óxido nítrico y del monofosfato de guanosina cíclico intracelular complican la afluencia de sangre y la disminución del flujo venoso, lo que impide el aumento de la presión intracavernosa, necesario para que se produzca la erección (5). Finalmente, la eyaculación es

el resultado de un reflejo espinal que surge de estímulos genitales o cerebrales que están integrados por el generador espinal eyaculador, proporcionando así la salida nerviosa que conduce a la eyección del líquido seminal (46–47).

Por otro lado, se propone que la deficiencia de testosterona dada por una inactividad de la LH en el testículo puede conducir a la reducción del músculo liso trabecular, aumento de la matriz extracelular, depósito de adipocitos y otros aspectos fisiopatológicos que concluyen en DE (37).

Es curioso el hecho de que la mayoría de los individuos con hipoprolactinemia que presentan disfunción sexual tienen síndrome metabólico, lo que permite especular que puede haber una asociación bidireccional entre estas condiciones por el deterioro de la transmisión serotoninérgica central, lo cual se discutirá más adelante (42).

Relación PRL-serotonina

Está bien establecida la relación de serotonina sobre PRL como estimulante de su liberación, sin embargo, hasta hace poco se había investigado su relevancia clínica (14). Su efecto como modulador positivo de PRL ocurre mediante un mecanismo escalonado y complejo dentro del eje hipotálamo-hipofisario, teniendo como centro principal de control el núcleo paraventricular hipotalámico, que expresa gran cantidad de receptores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 2A y 2C) (14, 41); sin embargo, desde 1970 y con estudios de inmunohistoquímica se ha descartado que este control sea de forma primaria, ya que la administración directa de 5-HT en muestras de glándula pituitaria no produce cambios significativos en la liberación de PRL (48).

Por el contrario, depende de forma indirecta de múltiples vías, como los factores estimulantes de liberación de PRL sensibles a serotonina (oxitocina, péptido intestinal vasoactivo -VIP, según sus siglas en inglés-) que cuentan con neuronas específicas en el núcleo paraventricular (49). Corroborado en estudios *in vivo* que concluyen que el uso de suero anti-VIP atenúa la respuesta usual de la PRL al estímulo de serotonina, sin bloquearla en su totalidad, lo que

sugiere que estos no son los únicos ejes de control serotoninérgico (50–51). En simultáneo, la oxitocina tiene una relación recíproca estimulante con la PRL asociada al estímulo de la excitación sexual, y su aplicación en bolo desencadena los pulsos rítmicos de la PRL tanto a nivel periférico mediante la activación del nervio pélvico, enviando un estímulo neuroendocrino, como a nivel hipotalámico, directamente en las células lactotropas (52–53).

La pérdida del tono dopaminérgico se sustenta como otro punto de intervención de la serotonina, actuando sobre las neuronas neuroendocrinas tuberoinfundibulares de dopamina (TIDA, por sus siglas en inglés), encargadas de suprimir la liberación de PRL por medio del receptor D₂ de dopamina (54). Se propone que inhibe el potencial de acción de las TIDA al hiperpolarizar su membrana y, al mismo tiempo, estimula a las neuronas GABAérgicas que actúan como interneuronas inhibitorias (55). De esta forma, la serotonina llevaría al bloqueo del control negativo de la dopamina sobre la PRL, dando como resultado una elevación de sus niveles (55–56).

Es así como se sustenta que la relación entre la disfunción sexual y la hipoprolactinemia deriva de un mal funcionamiento a nivel serotoninérgico, pues este neurotransmisor se conoce como agente homeostático de ejes como apetito, inmunidad, función cardiovascular, sueño-vigilia, contracción muscular, reproducción y actividad sexual (57–58). Este último desde el nivel central neuroendocrino en los núcleos del rafe, con axones presentes en áreas asociadas a comportamiento sexual (tálamo, hipotálamo, cíngulo, amígdala, médula espinal) como a nivel periférico neurovascular, con receptores en el músculo liso de la vasculatura de órganos genitales, actuando mediante vasoconstricción y dilatación (2, 59). Al tener un efecto principalmente inhibitorio, pero también excitatorio, sobre erección, lubricación, eyaculación, orgasmo y libido, que aún no se comprende en su totalidad, pero se ve comúnmente ilustrado en pacientes con disfunción sexual secundaria al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, según sus siglas en inglés) (60); sin embargo, se ha encontrado que los mecanismos causantes de la disfunción sexual provienen de los efectos metabólicos

de estas hormonas, siendo niveles bajos de PRL (similar al efecto de la hiperprolactinemia) asociados con obesidad, perfil lipídico patológico, diabetes *mellitus*, hígado graso no alcohólico e insulinoresistencia, e incluso se ha propuesto como predictor de enfermedad cardiovascular y diabetes *mellitus* tipo 2 (61–62). Mientras que la inducción de normoprolactinemia en modelos animales ha mostrado mejoría en la sensibilidad a la insulina, hígado graso y niveles de glucemia (63–64), esto debido a su acción reguladora del metabolismo de lípidos y glucosa, a través de la supresión de la hipertrofia del tejido adiposo y la estimulación de proliferación de células Beta a nivel pancreático, con aumento en la producción y secreción de insulina, además de incentivar por vía hipotalámica y vagal la sensibilidad a esta hormona (65–66).

Ya se ha documentado qué variantes polimórficas de los receptores de serotonina se asocian a un riesgo cardiovascular elevado, incluyendo aterosclerosis y engrosamiento coronario y carotídeo, principalmente siendo estudiados los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (67–69). La presencia de síndrome metabólico ha sido consistente con una hiporrespuesta de la PRL a la serotonina, dado que el síndrome y la desensibilización de la PRL son reflejo de una alteración de este neurotransmisor a nivel central (70). Igualmente se ha reportado en estudios prospectivos que una capacidad de respuesta central serotoninérgica reducida de PRL se asocia significativamente con el síndrome metabólico (OR 5,70; IC 95%: 1,69–19,25, $p = 0,005$) e inactividad física (71).

El “Estudio Europeo de Envejecimiento Masculino” (34) encontró resultados similares en su análisis prospectivo, con una relación entre hipoprolactinemia y un fenotipo metabólico

desfavorable y pobre percepción de salud física, además de una asociación proporcional inversa con la función sexual, destacando la merma de placer con el orgasmo. La evidencia apunta a que el mecanismo mediante el que se desensibiliza la PRL son los niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos libres (FFA) y su consecuente paso proporcional de la barrera hematoencefálica, apoyado en que su inducción vía infusión lipídica intravenosa debilita la respuesta a la serotonina en individuos masculinos sanos (72). Aunque aún no se conoce el mecanismo por el que genera estos efectos, se teoriza que sus niveles elevados generarían cambios a nivel hipotalámico, estimulando neuronas sensibles a FFA en su área medio basal y mediante la inducción de un estado proinflamatorio neurodegenerativo (73).

Es así como se sugiere que son la alteración serotoninérgica y sus efectos metabólicos vasculares los causantes de la hipoprolactinemia y la disfunción sexual subsecuente a la arteriopatía con disminución del flujo peneano, como se encontró en el año 2009 con una serie de casos de la Universidad de Florencia, que muestra fuerte relación entre los niveles inferiores de PRL y un peor perfil metabólico y alto riesgo de síndrome metabólico (OR 1,74; IC 95%: 1,01–2,99, $p < 0,05$), además de su relación con la DE de origen vascular (OR 1,43; IC 95%: 1,01–2,03, $p < 0,05$) con una velocidad pico sistólica cavernosa reducida (< 35 cm/seg) y eyaculación precoz (OR = 1,38; IC 95%: 1,02–1,85, $p < 0,05$) (74). En consecuencia, se ha considerado que los niveles plasmáticos de PRL son una manifestación de la actividad neurotransmisora central, siendo su medición basal un nuevo marcador para predecir el tono serotoninérgico en pacientes con DE (42, 75–76). En la figura 2 se esquematiza la fisiopatología propuesta.

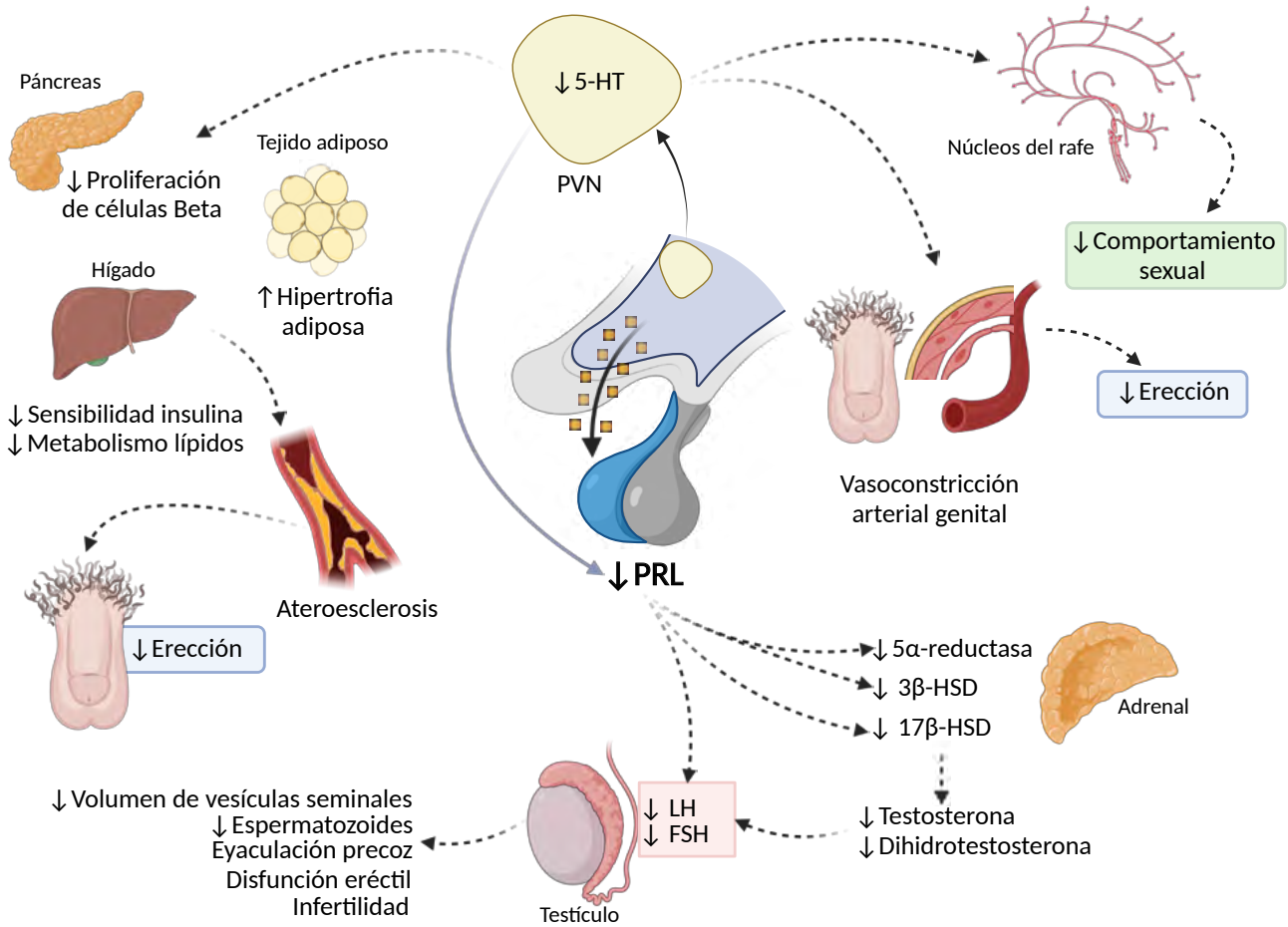


Figura 2. Fisiopatología de la disfunción eréctil e hipoprolactinemia

Nota: 5-HT: serotonina, PVN: núcleo paraventricular, PRL: prolactina, 3β-HSD: 3 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17β-HSD: 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, LH: hormona luteinizante y FSH: hormona foliculoestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Métodos de medición

Para medir la concentración sérica de la PRL se utilizan anticuerpos monoclonales mediante ensayos inmunométricos automatizados no competitivos ELISA tipo sándwich, ya que son considerados más sensibles, reproducibles y específicos (13), en esta prueba, la molécula de PRL reacciona con un anticuerpo de captura inmovilizado en una fase sólida y con un anticuerpo marcado que se utiliza para la detección, luego de eliminar los anticuerpos que no formaron complejos inmunes, la señal generada es proporcional a la concentración

de PRL en la muestra (77), donde la prueba es calibrada con el tercer estándar internacional de la Organización Mundial de la Salud: IS 84/500, que consiste en PRL monomérica humana de 23 kDa purificada a partir de un extracto hipofisario (45). En caso de dudas respecto a los valores obtenidos, se recomienda repetir la medición en un día diferente, obteniendo dos muestras con intervalos de 15 y 20 minutos, esto debido a la secreción pulsátil de PRL que puede generar falsos negativos (78).

En el año 2020 se propuso que los niveles < 7 µg/l se consideren como hipoprolactinemia, por sus implicaciones metabólicas que contribuyen a

la generación de hígado graso, función inadecuada de las células beta, tejido adiposo disfuncional y tono hipotalámico dopaminérgico reducido (4, 79); como normoprolactinemia se propusieron valores de 7–25 µg/l y niveles entre 25–100 µg/l para clasificarlos como HomeoFIT–PRL, debido a que es necesario para mantener la homeostasis metabólica y en respuesta a situaciones de estrés como la hipoglucemia, el ejercicio, la excitación

sexual, el entrenamiento intensivo o los picos circadianos sin una causa patológica (4), aunque son necesarios más estudios sobre los rangos de HomeoFIT–PRL para dilucidar mejor su impacto sobre el peso corporal, glucosa, insulina y perfil lipídico (64), y la hiperprolactinemia con valores > 100 µg/l, que puede ser debido a alguna patología estructural, metabólica, farmacológica o genética (tabla 2) (4).

Tabla 2. Clasificación de los niveles de PRL

Clasificación convencional de los niveles de PRL			
Normoprolactinemia: 1–25 µg/l		Hiperprolactinemia: > 25 µg/l	
Propuesta de clasificación metabólica de los niveles de PRL			
Hipoprolactinemia < 7 µg/l	Normoprolactinemia 7–25 µg/l	HomeoFIT–PRL 25–100 µg/l	Hiperprolactinemia > 100 µg/l

Nota: HomeoFIT–PRL: aumento funcional homeostático transitorio de la prolactinemia.

Fuente: tomado y adaptado de (4).

Tratamiento

Dado que es menos frecuente encontrar hipoprolactinemia aislada, la evidencia respecto al tratamiento es escasa. Se conoce la presencia de PRL humana recombinante, sin embargo, solo se ha estudiado en mujeres con lactancia insuficiente para aumentar los niveles de PRL y el volumen de leche (80). Por otro lado, en los casos de hipoprolactinemia por exceso de tratamiento con fármacos, como los agonistas dopaminérgicos, la reducción de la dosis llevará a la normalización de la función sexual (33).

Hasta la fecha no hay en la literatura, información ni datos con respecto al tratamiento que relacionen la hipoprolactinemia y la DE con moléculas que modifiquen los niveles de la serotonina. Se ha propuesto el uso de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina

como terapia en eyaculación precoz, esto porque pueden aumentar la latencia e inhibir el reflejo de la eyaculación, sin embargo, hay información respecto a que podrían producir un síndrome de DE posterior al tratamiento (81–84).

Son escasos los estudios y la evidencia en cuanto al enfoque inicial con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, etc.), terapia de reemplazo hormonal con testosterona e inyección intracavernosa de vasodilatadores, en pacientes con DE por hipoprolactinemia, por lo que sería de gran utilidad investigar al respecto, ya que contribuiría de manera favorable al abordaje integral de esta condición.

Conclusiones

La disfunción sexual masculina es un tema de gran interés investigativo en las últimas décadas,

existen factores directos e indirectos que influyen en su presentación. La hipoprolactinemia es, sin dudas, uno de los factores que menos protagonismo ha tenido por la escasa información disponible; sin embargo, entendiendo la disfunción metabólica y sexual como manifestaciones de un mismo síndrome de alteración serotoninérgica, se propone el uso de la PRL como marcador de la alteración central de este neurotransmisor. Es por ello que es importante conocer los aspectos básicos, fisiopatológicos y clínicos que convierten a esta entidad en una de las causas asociadas a la disfunción sexual, lo que permitiría desarrollar mejores abordajes enfocados en la reversión de la causa.

Contribuciones de los autores

Jeiver Aldubar Contreras Romero: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Kevin Guillermo Castro-Gomez: conceptualización, investigación, metodología, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Paula Morales-Ortigoza: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Ana María Mora-Vargas: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Sandra Liliana Cabezas Martínez: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Harold Felipe Saavedra-López: conceptualización, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Los autores declaran que el manuscrito no tiene implicaciones éticas en su metodología (o resultados) que el lector deba considerar.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero para su elaboración o publicación.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Ponce AJ, Galván-Salas T, Lerma-Alvarado RM, Ruiz-Herrera X, Hernández-Cortés T, Valencia-Jiménez R, *et al.* Low prolactin levels are associated with visceral adipocyte hypertrophy and insulin resistance in humans. *Endocrine*. 2020;67(2):331–43. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02170-x>
- [2] Giuliano F. Neurophysiology of erection and ejaculation. *J Sex Med*. 2011.;8(supl. 4):310–5. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2011.02450.x>
- [3] Yabut JM, Crane JD, Green AE, Keating DJ, Khan WI, Steinberg GR. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule. *Endocr Rev*. 2019 ;40(4):1092–107. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00283>
- [4] Macotela Y, Triebel J, Clapp C. Time for a new perspective on prolactin in metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(4):276–86. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.01.004>
- [5] Irwin GM. Erectile dysfunction. *Prim Care*. 2019;46(2):249–55. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.006>
- [6] Ceballos M del P, Álvarez Villarraga JD, Silva Herrera JM, Uribe JF, Mantilla D. Guía de disfunción eréctil. Sociedad Colombiana de Urología. *Rev Urol Colomb*. 2015;XXIV(3):185.E2–185.E22. <https://www.redalyc.org/pdf/1491/149143142010.pdf>
- [7] Marceau L, Kleinman K, Goldstein I, Mckinlay J. Does bicycling contribute to the risk of erectile dysfunction? results from The Massachusetts Male Aging Study (MMAS). *Int J Impot Res*. 2001;13(5):298–302. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900733>
- [8] Morillo LE, Díaz J, Estevez E, Costa A, Méndez H, Dávila H, *et al.* Prevalence Of erectile dysfunction in Colombia,

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

- Ecuador, and Venezuela: a population-based study (DENSA). *Int J Impot Res.* 2002;14(2):S10-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900893>
- [9] Binart N. Chapter 5 - Prolactin. En: Melmed S, editor. *The Pituitary* (4.a edición). Academic Press; 2017. P. 129-61. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128041697000052>
- [10] Pérez JM. Fisiología de la prolactina. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. *Fisiología Humana*. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2020.
- [11] Qian S, Yang Y, Li N, Cheng T, Wang X, Liu J, *et al.* Prolactin variants in human pituitaries and pituitary adenomas identified with two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Front Endocrinol.* 2018;9. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2018.00468>
- [12] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1523-631. <http://europepmc.org/abstract/med/11015620>
- [13] Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: an update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev.* 2018;39(1):3-16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072818/>
- [14] Emiliano ABF, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia: rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(5):833-46. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300412>
- [15] Pernasetti F, Caccavelli L, Van de Weerd C, Martial JA, Muller M. Thyroid hormone inhibits the human prolactin gene promoter by interfering with activating protein-1 and estrogen stimulations. *Mol Endocrinol.* 1997;11(7):986-96. <https://doi.org/10.1210/mend.11.7.9945>
- [16] Marano RJ, Ben-Jonathan N. Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol Endocrinol.* 2014;28(5):622-33. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1349>
- [17] Raut S, Deshpande S, Balasiner NH. Unveiling the role of prolactin and its receptor in male reproduction. *Horm Metab Res.* 2019;51(4):215-9. <https://doi.org/10.1055/a-0859-1144>
- [18] Moriyama S, Oda M, Takahashi A, Sower SA, Kawachi H. Genomic structure of the sea lamprey growth hormone-encoding gene. *Gen Comp Endocrinol.* 2006;148(1):33-40. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.09.023>
- [19] Binart N, Bachelot A, Bouilly J. Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(6):362-8. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.01.008>
- [20] Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):402. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- [21] Radhakrishnan A, Raju R, Tuladhar N, Subbannayya T, Thomas JK, Goel R, *et al.* A pathway map of prolactin signaling. *J Cell Commun Signal.* 2012;6(3):169-73. <https://doi.org/10.1007/s12079-012-0168-0>
- [22] Dardenne M, Do C De Moraes M, Kelly PA, Gagnerault MC. Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analyzed by flow cytometry. *Endocrinology.* 1994;134(5):2108-14. <https://doi.org/10.1210/endo.134.5.8156910>
- [23] Blanco-Favela F, Legorreta-Haquet MV, Huerta-Villalobos YR, Chávez-Rueda K, Montoya-Díaz E, Chávez-Sánchez L, *et al.* Participación de la prolactina en la respuesta inmune. *Bol Méd Hosp Infant Méx.* 2012;69(5):329-36 <https://www>

- scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000500003
- [24] Helena CV, Mckee DT, Bertram R, Walker AM, Freeman ME. The rhythmic secretion of mating-induced prolactin secretion is controlled by prolactin acting centrally. *Endocrinology*. 2009;150(7):3245–51. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0095>
- [25] Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Chapter 4. Hypothalamus And Pituitary Gland. En: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9.a edición. Nueva York: The McGraw-Hill Companies; 2011.
- [26] Mukherjee A, Murray RD, Columb B, Gleeson HK, Shalet SM. Acquired prolactin deficiency indicates severe hypopituitarism in patients with disease of the hypothalamic-pituitary axis. *Clin Endocrinol*. 2003;59(6):743–8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01916.x>
- [27] Toledano Y, Lubetsky A, Shimon I. Acquired prolactin deficiency in patients with disorders of the hypothalamic-pituitary axis. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(4):268–73. <https://doi.org/10.1007/bf03346292>
- [28] Ayoola OO, Oladejo FA, Dattani M, Clayton PE. Multiple pituitary hormone deficiency caused by pit-i mutation and the challenges of management in a developing country. *Ann Ib Postgrad Med*. 2008;6(2):21–6. <https://doi.org/10.4314/aipm.v6i2.64047>
- [29] Pekic S, Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R269–82. <https://doi.org/10.1530/eje-16-1065>
- [30] Romero CJ, Pine-Twaddell E, Radovick S. Novel mutations associated with combined pituitary hormone deficiency. *J Mol Endocrinol*. 2011;46(3):R93–102. <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/46/3/r93.xml>
- [31] Regal M, Páramo C, Sierra JM, García-Mayor RV. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol*. 2001;55(6):735–40. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01406.x>
- [32] Cullingford DJ, Siafarikas A, Choong CS, Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.* Genetic etiology of congenital hypopituitarism. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36356173/>
- [33] Krysiak R, Kowalczke K, Okopień B. Sexual function and depressive symptoms in men with hypoprolactinaemia secondary to overtreatment of prolactin excess: a pilot study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69(4):279–88. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.03.004>
- [34] Corona G, Wu FC, Rastrelli G, Lee DM, Forti G, O'Connor DB, *et al.* Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: The European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014;11(1):240–53. <https://doi.org/10.1111/jsm.12327>
- [35] Catt KJ, Harwood JP, Clayton RN, Davies TF, Chan V, Katikineni M, *et al.* Regulation of peptide hormone receptors and gonadal steroidogenesis. En: Royo G., editor. *Proceedings of the 1979 Laurentian Hormone Conference*. Boston: Academic Press; 1980. P. 557–622. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780125711364500218>
- [36] Gunasekar PG, Kumaran B, Govindarajulu P. Role of prolactin on leydig, sertoli and germ cellular neutral lipids in bonnet monkeys, *Macaca radiata*. *Endocrinol Jpn*. 1991;38(1):1–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.38.1>
- [37] Xu ZH, Pan D, Liu TY, Yuan MZ, Zhang JY, Jiang S, *et al.* Effect of prolactin on penile erection: a cross-sectional study. *Asian J Androl*. 2019;21(6):587–91. https://journals.lww.com/ajandrology/fulltext/2019/21060/effect_of_prolactin_on_penile_erection__a.10.aspx

- [38] Gonzales GF, Garcia-Hjarles M, Velazquez G, Coyotupa J. Seminal prolactin and its relationship to sperm motility in men. *Fertil Steril.* 1989;51(3):498–503. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)60561-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60561-7)
- [39] Aiman J, Mcasey M, Harms L. Serum and seminal plasma prolactin concentrations in men with normospermia, oligospermia, or azoospermia. *Fertil Steril.* 1988;49(1):133–7. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)59664-2](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)59664-2)
- [40] Eggert-Kruse W, Schwalbach B, Gerhard I, Tilgen W, Runnebaum B. Influence of serum prolactin on semen characteristics and sperm function. *Int J Fertil.* 1991;36(4):243–51.
- [41] Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):233–48. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9322-3>
- [42] Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, *et al.* Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009;6(5):1457–66. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01206.x>
- [43] Ata Sedik IE, Azab EA, Rabia MY. The Role Of Oxytocin, Prolactin, And Estrogen In Male Sexual Functions. *J Clin Res Rep.* 2022;10(3). <https://doi.org/10.31579/2690-1919/228>
- [44] Spaggiari G, Costantino F, Granata ARM, Tagliavini S, Canu G, Varani M, *et al.* Prolactin and spermatogenesis: new lights on the interplay between prolactin and sperm parameters. *Endocrine.* 2023;81(2):330–9. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03375-x>
- [45] Tritos N, Klibanski A. Prolactin disorders from basic science to clinical management: from basic science to clinical management. Cham: Springer International Publishing; 2019.
- [46] Chéhensse C, Facchinetti P, Bahrami S, Andrey P, Soler JM, Chrétien F, *et al.* Human spinal ejaculation generator. *Ann Neurol.* 2017;81(1):35–45. <https://doi.org/10.1002/ana.24819>
- [47] Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012;9(9):508–19. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.147>
- [48] Birge CA, Jacobs LS, Hammer CT, Daughaday WH. Catecholamine inhibition of prolactin secretion by isolated rat adenohypophyses. *Endocrinology.* 1970;86(1):120–30. <https://doi.org/10.1210/endo-86-1-120>
- [49] Buhimschi CS. Endocrinology of lactation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(4):963–79. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2004.08.002>
- [50] Christian HC, Chapman LP, Morris JF. Thyrotrophin-releasing hormone, vasoactive intestinal peptide, prolactin-releasing peptide and dopamine regulation of prolactin secretion by different lactotroph morphological subtypes in the rat. *J Neuroendocrinol.* 2007;19(8):605–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2007.01567.x>
- [51] Kaji H, Chihara K, Kita T, Kashio Y, Okimura Y, Fujita T. Administration of antisera to vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine attenuates ether-induced prolactin secretion in rats. *Neuroendocrinology.* 2008;41(6):529–31. <https://doi.org/10.1159/000124231>
- [52] Kennett JE, Mckee DT. Oxytocin: an emerging regulator of prolactin secretion in the female rat. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(3):403–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02263.x>
- [53] Clapp C, Martínez de la Escalera G. Peripheral regulation of prolactin by oxytocin: focus on “systemic oxytocin induces a prolactin secretory rhythm via the pelvic nerve in ovariectomized rats”. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;301(3):R674–5. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00331.2011>

- [54] Lyons DJ, Ammari R, Hellysaz A, Broberger C. Serotonin and antidepressant ssris inhibit rat neuroendocrine dopamine neurons: parallel actions in the lactotrophic axis. *J Neurosci.* 2016;36(28):7392–406. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4061-15.2016>
- [55] Lyons DJ, Broberger C. Tidal waves: network mechanisms in the neuroendocrine control of prolactin release. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(4):420–38. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.02.001>
- [56] Coker F, Taylor D. Antidepressant-induced hyperprolactinaemia. *CNS Drugs.* 2010;24(7):563–74. <https://doi.org/10.2165/11533140-000000000-00000>
- [57] Phillipps HR, Yip SH, Grattan DR. Patterns of prolactin secretion. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;502:110679. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110679>
- [58] Chimde L. Role of serotonin in mammary gland development and lactation regulation in dairy animals: a review. *applied sciences research periodicals.* 2023;1(1):10–8.
- [59] Calabrò RS, Cacciola A, Bruschetta D, Milardi D, Quattrini F, Sciarrone F, *et al.* Neuroanatomy and function of human sexual behavior: a neglected or unknown issue? *Brain Behav.* 2019;9(12):e01389. <https://doi.org/10.1002/brb3.1389>
- [60] Snoeren EMS, Veening JG, Olivier B, Oosting RS. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;121:102–14. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.11.007>
- [61] Shen Y, Yang Q, Hu T, Wang Y, Chen L, Gao F, *et al.* Association of prolactin with all-cause and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes: a real-world study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(14):1439–47. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad112>
- [62] Albu A, Florea S, Fica S. Is prolactin the missing link in adipose tissue dysfunction of polycystic ovary syndrome patients? *Endocrine.* 2016;51(1):163–73. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0655-1>
- [63] Ruiz-Herrera X, de los Ríos EA, Díaz JM, Lerma-Alvarado RM, Martínez de la Escalera L, López-Barrera F, *et al.* Prolactin promotes adipose tissue fitness and insulin sensitivity in obese males. *Endocrinology.* 2017;158(1):56–68. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1444>
- [64] Pirchio R, Graziadio C, Colao A, Pivonello R, Auriemma RS. Metabolic effects of prolactin. *Front Endocrinol.* 2022;13:1015520. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1015520>
- [65] Fleseriu 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;101(11):3888–921. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2118>
- [66] Macotela Y, Ruiz-Herrera X, Vázquez-Carrillo DI, Ramírez-Hernandez G, Martínez de la Escalera G, Clapp C. The beneficial metabolic actions of prolactin. *Front Endocrinol.* 2022;13:1001703. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1001703>
- [67] Rieder M, Gauchel N, Bode C, Duerschmied D. Serotonin: a platelet hormone modulating cardiovascular disease. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):42–7. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02331-0>
- [68] Vanwong N, Puangpetch A, Unaharassamee W, Jiratjintana N, Na Nakorn C, Hongkaew Y, *et al.* Effect of 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism (HTR2C-759C/T) on metabolic adverse effects in Thai psychiatric patients treated with risperidone. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):806–13. <https://doi.org/10.1002/pds.5224>
- [69] Paderina DZ, Boiko AS, Pozhidaev IV, Bocharova AV, Mednova IA, Fedorenko OY, *et al.* Genetic polymorphisms of 5-HT receptors and antipsychotic-induced metabolic dysfunction in patients with schizophrenia. *J Pers Med.* 2021;11(3):181. <https://doi.org/10.3390/jpm11030181>

- [70] Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock BG, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):718–21. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1654>
- [71] Muldoon MF, Mackey RH, Williams K V, Korytkowski MT, Flory JD, Manuck SB. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):266–71. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031295>
- [72] Sondermeijer BM, Klein Twennaar CF, Kastelein JJP, Franssen EJF, Hutten BA, Dallinga-Thie GM, *et al.* Infusion of a lipid emulsion in healthy men decreases the serotonergic response. *Neuroendocrinology.* 2012;95(4):325–31. <https://doi.org/10.1159/000333038>
- [73] Fuentes E, Venegas B, Muñoz-Arenas G, Moran C, Vazquez-Roque RA, Flores G, *et al.* High-carbohydrate and fat diet consumption causes metabolic deterioration, neuronal damage, and loss of recognition memory in rats. *J Chem Neuroanat.* 2023;129:102237. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102237>
- [74] Tritos NA, Klibanski A. Chapter 3 – Prolactin and its role in human reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL, editores. *Yen and Jaffe’s reproductive endocrinology* (8.a edición). Filadelfia: Elsevier; 2019. P. 58–74.E8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323479127000032>
- [75] Cordes J, Kahl KG, Werner C, Henning U, Regenbrecht G, Larisch R, *et al.* Clomipramine-induced serum prolactin as a marker for serotonin and dopamine turnover: results of an open label study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;261(8):567–73. <https://doi.org/10.1007/s00406-011-0201-y>
- [76] Corona G, Rastrelli G, Boddi V, Monami M, Melani C, Balzi D, *et al.* Prolactin levels independently predict major cardiovascular events in patients with erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2011;34(3):217–24. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2010.01076.x>
- [77] Biagetti B, Ferrer Costa R, Alfayate Guerra R, Álvarez García E, Berlanga Escalera E, Casals G, *et al.* Macroprolactina: del laboratorio a la práctica clínica. recomendaciones del grupo de trabajo de laboratorio de la SEEN y de la comisión de hormonas de la SEQCML sobre la medición e informe del resultado de la macroprolactina. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69(1):63–9. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.12.002>
- [78] Salazar-López-Ortiz CG, Hernández-Bueno JA, González-Bárcena D, López-Gamboa M, Ortiz-Plata A, Porias-Cuéllar HL, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hiperprolactinemia. *Ginecol Obstet Mex.* 2014;82:123–42.
- [79] Wang T, Lu J, Xu Y, Li M, Sun J, Zhang J, *et al.* Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1974–80. <https://doi.org/10.2337/dc12-1893>
- [80] Powe CE, Allen M, Puopolo KM, Merewood A, Worden S, Johnson LC, *et al.* Recombinant human prolactin for the treatment of lactation insufficiency. *Clin Endocrinol.* 2010;73(5):645–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03850.x>
- [81] Gul M, Bocu K, Serefoglu EC. Current and emerging treatment options for premature ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2022;19(11):659–80. <https://doi.org/10.1038/s41585-022-00639-5>
- [82] Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Ganesan Adaikan P, *et al.* An update of the international society of sexual medicine’s guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med.* 2014;11(6):1392–422. <https://doi.org/10.1111/jsm.12504>

- [83] Tarchi L, Merola GP, Baccaredda-Boy O, Arganini F, Cassioli E, Rossi E, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors, post-treatment sexual dysfunction and persistent genital arousal disorder: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2023;32(10):1053–67. <https://doi.org/10.1002/pds.5653>
- [84] Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, Magri V, Stamatou K, Cai T, *et al.* Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: a systematic review. *J Sex Med.* 2021;18(8):1354–63. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2021.05.016>

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebible



Caja x 4 ampollas bebibles de 25.000UI

► FÁCIL Y CÓMODA
DOSIFICACIÓN:
semanal, quincenal o mensual



Cómoda posología sin necesidad de conteo por gotas.



Permite titular la dosis de vitamina D según la necesidad de su pequeño paciente.



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



Excelente precio.

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO



Indicaciones,
contraindicaciones
y advertencias

Caso clínico

Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura

Andrés Felipe Fuentes Lemos ¹, Valentina Torres Londoño ²,
Miguel Folleco Unigarro ^{1,3}, Edgard Nessim Dayán ^{1,3}

¹Departamento Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia

²Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

³Clínica Imbanaco Quirón-Salud, Cali, Colombia

Cómo citar: Fuentes Lemos AF, Torres Londoño V, Folleco Unigarro M, Nessim Dayán E. Hipoglicemia autoinmune asociada a metimazol: un caso de síndrome de Hirata y revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e851. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.851>

Recibido: 18/Octubre/2023

Aceptado: 19/Septiembre/2024

Publicado: 30/Septiembre/2024

Resumen

Introducción: el síndrome autoinmune a la insulina, previamente conocido como síndrome de Hirata, es un proceso que condiciona la presencia de anticuerpos endógenos contra esta hormona en pacientes sin exposición previa a insulina exógena y con páncreas anatómicamente normal, que se caracteriza por la aparición espontánea de episodios de hipoglicemia hiperinsulinémica.

Objetivo: concientizar sobre este efecto adverso a medicamentos, con el fin de informar sobre su existencia y lograr un diagnóstico temprano.


Presentación del caso: presentamos el caso de un paciente joven de 34 años que tenía enfermedad de Graves y con quien se instauró manejo con metimazol, con posterior desarrollo de episodios de hipoglicemia hiperinsulinémica, asociados a la presencia de autoanticuerpos contra insulina, los cuales se resolvieron de manera espontánea con manejo esteroideo.

Discusión y conclusión: el diagnóstico de este síndrome se basa en la presencia de autoanticuerpos contra la insulina. Se han descrito casos asociados a la ingesta de medicamentos cuyo componente químico tiene presencia de grupos sulfidrilos, como el metimazol, y donde su evolución normal es hacia la resolución espontánea. Actualmente no hay claridad respecto a la mejor aproximación terapéutica, debido a su baja frecuencia y a los pocos datos registrados al respecto. Es por ello que se requiere de una alta sospecha clínica y que en lo posible se intente la identificación de un agente desencadenante.

Palabras clave: hipoglicemia, enfermedad autoinmune, anticuerpos insulínicos, metimazol, síndrome autoinmune a la insulina, autoinmunidad, insulina.

Destacados

- El síndrome de autoinmunidad a la insulina es una causa poco frecuente de hipoglicemia hiperinsulinémica, causada por la presencia de anticuerpos contra insulina endógena.
- La naturaleza de esta condición es benigna, pues la mayoría de los pacientes logran una resolución espontánea, incluso en ausencia de tratamiento específico.
- Se ha relacionado la exposición a medicamentos que contengan grupos de sulfidrilos dentro de su estructura química con el desarrollo de anticuerpos contra la insulina.
- Hasta el momento no hay consenso respecto al mejor enfoque terapéutico ni de seguimiento del síndrome.

 **Correspondencia:** Andrés Felipe Fuentes Lemos, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia. Correo-e: andres.fuentes@correounivalle.edu.co

Methimazole–Associated Autoimmune Hypoglycemia: A Case of Hirata Syndrome

Abstract

Background: Autoimmune insulin syndrome, previously known as 'Hirata Syndrome', is a process that conditions the presence of endogenous antibodies against insulin in patients without previous exposure to exogenous insulin and with anatomically normal pancreas, which is characterized by the spontaneous appearance of episodes of hyperinsulinemic hypoglycemia.

Purpose: Contribute to raising awareness of this adverse effect of medications in order to inform about its existence to achieve an early diagnosis.

Case presentation: We present the case of a young 34-year-old patient who had Graves' Disease and was treated with methimazole, with subsequent development of episodes of hyperinsulinemic hypoglycemia, associated with the presence of autoantibodies against insulin, which resolved spontaneously with steroid management.

Discussion and conclusion: The diagnosis of this syndrome is based on the presence of autoantibodies against insulin. Cases associated with the ingestion of medications whose chemical component has the presence of sulfhydryl groups such as Methimazole have been described. Its normal evolution is towards spontaneous resolution and currently there is no clarity regarding the best therapeutic approach due to its low frequency and the few data registered in this regard.

Insulin autoimmunity syndrome is a rare entity which requires high clinical suspicion and, if possible, an attempt should be made to identify a triggering agent.

Keywords: hypoglycemia, autoimmune disease, insulin antibodies, methimazole, insulin autoimmune syndrome, autoimmunity, insulin.

Highlights

- Insulin autoimmune syndrome is a rare cause of hyperinsulinemic hypoglycemia caused by the presence of antibodies against endogenous insulin.
- The nature of this condition is benign as most patients achieve spontaneous resolution even in the absence of specific treatment.
- Exposure to drugs that contain sulfhydryl groups within their chemical structure has been related to the development of antibodies against insulin.
- So far there is no consensus regarding the best therapeutic approach or follow-up of the syndrome.

Introducción

El síndrome hipoglicemia por autoinmuni-
dad se caracteriza por la presencia de autoanti-
cuerpos contra la insulina conocido previamente
como 'Síndrome de Hirata' (1). Esta patología
condiciona la presencia de anticuerpos endóge-
nos contra insulina en pacientes sin exposición
previa a insulina exógena además de páncreas
anatómicamente normal (2,3). La presencia de
estos autoanticuerpos lleva a la acumulación de
insulina en microcúmulos que posteriormente li-
beran grandes cantidades de insulina, habitual-
mente postprandial, que llegará a episodios de
hipoglicemia hiperinsulinémica. Es una patología
poco frecuente, con mayor prevalencia a nivel de
Asia debido a la predisposición genética de cier-
tos alelos del antígeno humano histocompatibi-
lidad (3,4). Se han descrito su asociación al uso
de ciertos medicamentos que contengan grupos
sulfhidrilos (3–6).

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino
de 34 años que acude al servicio de urgencias
por presentar un cuadro clínico de síntomas
neuroglucopénicos, dados por pérdida del
estado de consciencia y movimientos anormales
en manos asociados a glucometría externa,
realizada en un hospital de nivel I con valor de 52
mg/dl, por lo que fue remitido a una institución
de tercer nivel, el Hospital Universitario del
Valle (HUV). El paciente ingresó con líquidos
endovenosos de dextrosa al 5%, persistiendo las
glucometrías en medición 'Low' (41 mg/dl por
central) y alteraciones del estado de consciencia,
por lo que se indicó la administración de 250
cc de dextrosa al 10% y se observó una mejoría
clínica y glucometría de 151 mg/dl.

Como antecedentes de importancia, el paciente
refirió hipertiroidismo primario (enfermedad de

Graves) desde el año 2021, con presencia de anticuerpos contra el receptor de TSH positivos, sin un adecuado seguimiento ambulatorio. Una semana antes del ingreso al HUV, había sido valorado por el servicio de Endocrinología de forma ambulatoria, encontrando síntomas y signos de tirotoxicosis moderada (palpitaciones, temblor en reposo, diarrea ocasional, pérdida de peso), tenía la TSH en $< 0,01$ uUI/ml y una T4 en 22,56 ug/dl (VR 5,53–11), por lo que se indicó manejo con metimazol (MTZ) a dosis de 90 mg cada 24 horas, propranolol de 80 mg cada 8 horas (el peso del paciente era de 63,5 kg y la dosis indicada de metimazol fue de 1,4 mg/kg/día). Por su

orbitopatía tiroidea activa, con score de actividad clínica (CAS, según sus siglas en inglés) 4/7, se formuló metilprednisolona a dosis de 500 mg por vía endovenosa de manera semanal por ocho dosis. Tres semanas después de haber iniciado el tratamiento (excepto metilprednisolona) comienza un cuadro compatible con hipoglicemias sostenidas, hasta llevar a alteraciones de la consciencia.

El paciente no declaró antecedentes de uso de medicamentos hipoglucemiantes; además, se descartaron, a través de los laboratorios, alteraciones hepáticas, suprarrenales e intoxicación por betabloqueador como causa secundaria de hipoglicemia (tabla 1).

Tabla 1. Exámenes durante hospitalización

Leucocitos	7490 × 10 ³ /ul
Neutrófilos	4110 × 10 ³ /ul
Linfocitos	2500 × 10 ³ /ul
Eosinófilos	350 × 10 ³ /ul
Hemoglobina	13 gr/dl
Hematocrito	41,6%
VCM	92,8 fl
HCM	30,5 pg
Plaquetas	324 × 10 ³ /ul
Creatinina	0,74 mg/dl
BUN	13,1 mg/dl
Sodio	138 mmol/l
Potasio	4,4 mmol/l
Cloro	92 mmol/l
Glicemia central*	41 mg/dl
AST	33 U/l
ALT	32 U/l
Bilirrubina total	0,41 mg/dl
TSH*	$< 0,01$ uUI/ml
T4 libre*	7,56 ng/dl (VR 0,7–1,48)
T3 total*	36,92 ng/dl (VR 0,89–2,44)
Cortisol AM	6,8 ng/dl

Nota: AST: aspartato aminotransferasa, ALT: alanino aminotransferasa, VCM: volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, BUN: nitrógeno ureico, TSH: hormona estimulante de tiroides, T4: tiroxina, T3: triyodotironina, *valores anormales.

Fuente: elaboración propia.

El paciente requirió durante su hospitalización un flujo de dextrosa al 10% de manera endovenosa por 72 horas, a una tasa de infusión de 50 cc/hora y, posteriormente, se logró un desmonte progresivo hasta suspender en las siguientes 48 horas.

Se da egreso luego de siete días de hospitalización, 48 horas sin líquidos endovenosos y sin episodios de hipoglicemia (figura 1). Se ajustó la dosis del antitiroideo a 10 mg cada 8 horas y se inició metilprednisolona para orbitopatía activa.

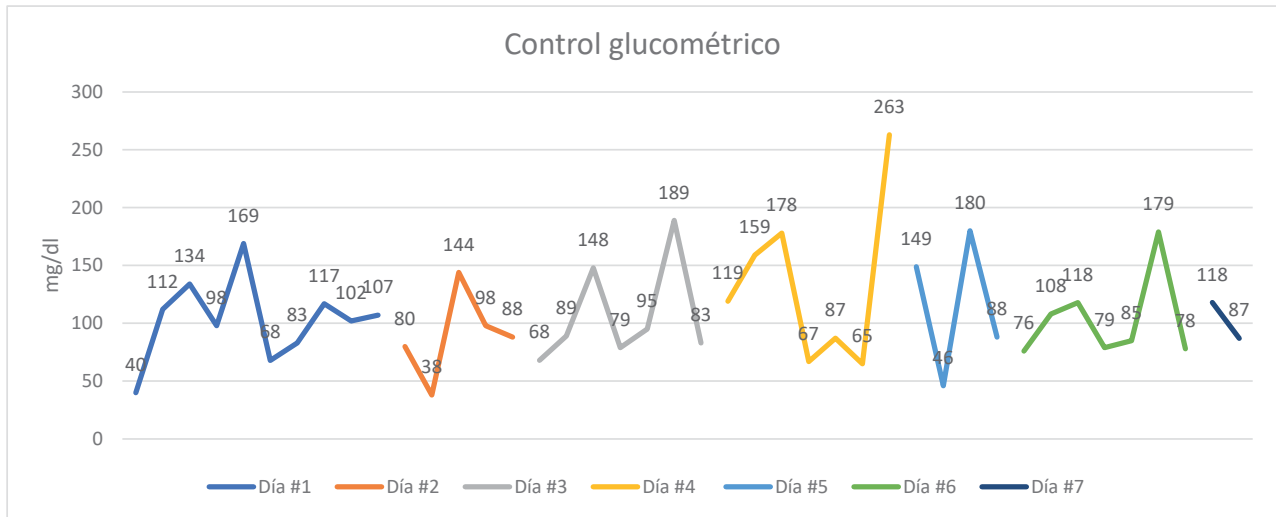


Figura 1. Comportamiento de glucometrías durante hospitalización

Fuente: elaboración propia.

De manera ambulatoria se cita al paciente, nuevamente al servicio Endocrinología de nuestro hospital, y se solicitan estudios especializados (tabla 2), donde presenta hiperinsulinemia basal y poscarga de glucosa oral (no hay datos de glicemias), niveles elevados de péptido C, anticuerpos antiinsulina y anticuerpos antirreceptor de TSH positivos. Con estos hallazgos se considera un cuadro compatible con hiperinsulinismo endógeno autoinmune (síndrome de Hirata o SH), posiblemente secundario a exposición a dosis altas de MTZ. El paciente posterior a su egreso hospitalario finalizó 5 dosis semanales de metilprednisolona y durante los siguientes 6 meses de seguimiento no presentó episodios de hipoglucemia, además, se logró control de su patología tiroidea con una dosis de MTZ de 30 mg al día (peso final del paciente: 71,5 kg).

Discusión

El síndrome de hipoglicemia autoinmune (SHA) es una patología poco frecuente que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra la insulina (SH) o contra el receptor de la insulina (enfermedad de Flier o resistencia a insulina tipo B) (1). El SH se destaca por la presencia de hipoglicemia hiperinsulinémica, títulos elevados de autoanticuerpos contra la insulina en ausencia de exposición previa a insulina exógena y la ausencia de alteraciones anatómicas en los islotes pancreáticos (1-3).

Así, el síndrome autoinmune a la insulina fue descrito por primera vez en Japón en 1970 por Yukimasa Hirata y otros investigadores en un hombre de 47 años con hipoglicemia recurrente. Es una patología rara, cuya mayor incidencia de casos se encuentra en Japón (2, 4). Esta patología

Tabla 2. Exámenes especializados a los seis meses del seguimiento

Cortisol, orina 24 horas	9 ug/24 horas
Insulina precarga* §	132,05 mUI/l (VR 2,6-25)
Insulina poscarga** §	280,91 mUI/l (VR 22-79)
HbA1c	5,5%
Péptido C	6,7 ng/ml
Ac contra islote pancreático	0,2 RU/ml (negativo)
Proinsulina	3,1 pmol/l (VR < 18,8)
Ac contra GAD	< 0,1 U/ml (negativo)
Anticuerpos antiinsulina §	2,0 (VR < 0,95)
Anticuerpos antiinsulina ¥	0,5 (VR < 0,95)

Nota: HbA1c: hemoglobina glicosilada, Ac: anticuerpos, GAD: ácido glutámico descarboxilasa, VR: valor de referencia del laboratorio, *valores en ayunas, **valores 120 minutos después de carga oral con 75 gr de glucosa, §: valores anormales, ¥: valores seis meses después.

Fuente: elaboración propia.

parece asociarse a una hipersensibilidad de tipo VII (respuesta celular a sustancias químicas) (4), donde la relación de la enfermedad con la exposición a medicamentos que en su estructura química contaran con un grupo de sulfidrilo (SF) está descrito desde 1983 (1-2, 4).

La incidencia exacta de esta entidad es difícil de establecer, los datos en el momento se han obtenido del análisis de informes de casos y su diagnóstico requiere de una alta sospecha clínica, además de realizar el diagnóstico diferencial con otras causas de hipoglicemia, sin mencionar que su evolución natural lleva a la resolución espontánea, por lo que muchos casos se autolimitan antes de que se realicen intervenciones diagnósticas e incluso terapéuticas (2). Solo existen reportes de 380 casos hasta el año 2009, donde el 90% de ellos eran provenientes de Japón (1). Este síndrome afecta a ambos sexos por igual y las mujeres presentan una edad más joven al diagnóstico (cuarta década vs. séptima década de la vida en

hombres) y es más raro en la población pediátrica (1-2, 5). Puede ser una entidad clínica aislada o asociarse a un síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A o 4. Además, se ha descrito que hasta el 80% de los casos pueden coexistir con otras enfermedades autoinmunes, tipo enfermedad de Graves, como en el caso que presentamos, además de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y, en menor frecuencia, con espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, psoriasis y glomerulonefritis asociada a ANCA (3).

Se cree que existe una predisposición genética que en asociación a agentes ambientales desencadena la patología, y se describen alelos asociados del antígeno leucocitario humano clase II (HLA) como HLA-DR4, principalmente DRB1*0406 (Asia del Este) y con menos frecuencia DRB1*0403 y DRB1*0407 (caucásicos) (4, 6-8); también se ha propuesto que la presencia de glutamato en la posición 74 en las moléculas HLA-DR 1 es esencial para la

producción de autoanticuerpos policlonales de insulina (3, 8). Adicionalmente, se ha descrito una fuerte asociación entre la enfermedad de Graves y el síndrome autoinmune a la insulina, sin embargo, esta relación no es debida a una manifestación de una enfermedad autoinmune en común, sino a la exposición a medicamentos antitiroideos como el MTZ para el tratamiento de la enfermedad (2, 5, 7). La lista de medicamentos asociados al síndrome autoinmune a la insulina ha crecido en los últimos 10 años, sin embargo, los medicamentos más relacionados, según reportes de casos actuales, son el MTZ y el ácido alfa lipoico (4, 9). Una serie 106 casos de síndrome autoinmune a la insulina asociado a MTZ fue reportada por Sun *et al.* (5), donde el promedio de edad de los pacientes era de 37 años; la exposición continua o intermitente no afectaba la incidencia de aparición del síndrome; los episodios de hipoglicemia se presentaban principalmente en la madrugada (65% de los casos); el 89% de los casos tenía niveles de insulina > 100 mUI/l (al igual que el paciente presentado en el presente artículo); el 16% tenía dosis de MTZ > 40 mg/día (que en el caso del paciente del presente reporte era de 90 mg al día); y el 58% de los pacientes fueron tratados con glucocorticoides a diferentes dosis, con lo que lograron remisión de los episodios de hipoglicemia en < 1 mes y negativización de anticuerpos contra insulina en promedio de tres meses (5). Otro caso similar en América Latina fue reportado por Galeano *et al.* (10) en Paraguay, en una paciente de 32 años, quien había sido expuesta tres años antes a MTZ y reinició con 40 mg/día durante dos meses, previo al cuadro de hipoglicemia (10). El comienzo de la enfermedad varía mucho en los reportes de caso, siendo en promedio 3-4 semanas desde la exposición al medicamento asociado (2). Hasta el momento no hay reportes en donde haya asociación entre la dosis de MTZ y la aparición del SHA.

La fisiopatología de la relación del síndrome autoinmune a la insulina con medicamentos no está completamente dilucidada, sin embargo, se sabe que la presencia de grupos SF en ciertos medicamentos llevan a la pérdida de la estructura normal de la insulina humana, lo que conduce a la exposición de zonas más inmunogénicas de la molécula, logrando así la interacción con células

presentadoras de antígeno y, consecuentemente, la formación de autoanticuerpos de predominio IgG (2, 5). La presencia de autoanticuerpos con alta capacidad de unión genera la formación de inmunocomplejos con la insulina que se libera de forma normal desde el páncreas, logrando así que no lleguen a sus receptores periféricos y se genere una hiperglicemia sostenida, la cual estimulará la mayor producción de insulina. Los anticuerpos tienen una baja afinidad de insulina, ya que estos complejos aumentan progresivamente de tamaño hasta que se pierde la estructura y esta libera de forma abrupta una gran cantidad de insulina en plasma que lleva a la hipoglicemia (1-2, 5).

La clínica del SHA se caracteriza por las manifestaciones habituales de hipoglicemia, donde el diagnóstico depende de la exclusión de otras causas de hipoglicemia, la presencia de hiperinsulinemia con presencia de anticuerpos contra insulina (habitualmente > 144 mUI/l o > 1000 pmol/l) y la ausencia de insulina exógena previamente, como es el caso del paciente reportado en el presente artículo (1-2). Existe una manera práctica de orientar el diagnóstico de hipoglicemia hiperinsulinémica con una relación insulina:péptido-C > 1 cuando es una SHA y < 1 típicamente en un insulinoma (4).

Conclusiones

Actualmente se desconoce cuál es la mejor estrategia terapéutica a seguir, teniendo en cuenta que es una patología que se resuelve espontáneamente, se desconocen los predictores clínicos que permitan identificar quienes se benefician de su manejo activo y al momento solo hay experiencias de series de casos reportadas.

Se han utilizado glucocorticoides, análogos de somatostatina, diazóxido, azatioprina e incluso anti-CD20 como estrategias terapéuticas (2, 5). En el caso presentado no se indicó manejo dirigido, sin embargo, el paciente se encontraba recibiendo dosis altas de glucocorticoides de manera semanal para su orbitopatía tiroidea, por lo que se realizó vigilancia activa, con lo que se negativizaron los autoanticuerpos en seis meses. El paciente presentado en este artículo tuvo una adecuada evolución en este periodo de tiempo: su

orbitopatía llegó a estar inactiva y no presentaron nuevos episodios de hipoglicemia. No se logró un seguimiento mayor en el tiempo por cuestiones de afiliación a seguridad social del paciente.

Actualmente se desconoce cuál es el tiempo de seguimiento adecuado para los pacientes con síndrome autoinmune a la insulina, si bien la recurrencia de la enfermedad es muy baja, se han descrito casos incluso un año después del primer episodio.

Contribución de los autores

Andrés Felipe Fuentes Lemus: investigación, conceptualización, escritura (borrador original); Valentina Torres Londoño: investigación, conceptualización, escritura (borrador original); Miguel Folleco Unigarro: investigación, conceptualización, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).; Edgard Nessim Dayán: investigación, conceptualización, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que el estudio fue autofinanciado y que ningún autor ha recibido recursos monetarios de algún patrocinador.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Implicaciones éticas

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

Por otro lado, declaran se han seguido los protocolos éticos de su centro de trabajo para la publicación de los datos del paciente, el derecho a la privacidad y el consentimiento informado. El paciente otorgó consentimiento para la publicación y su autorización reposa en poder del autor de correspondencia. Además, el consentimiento informado escrito se obtuvo para el reporte de este caso de acuerdo con la Declaración de Helsinki.





Referencias

- [1] Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):335. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.32>
- [2] Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): A comprehensive review fifty years after its first description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:963–78. <https://doi.org/10.2147/dms0.s219438>
- [3] Lin M, Chen Y, Ning J. Insulin autoimmune syndrome: a systematic review. *Int J Endocrinol.* 2023;2023:1225676. <https://doi.org/10.1155/2023/1225676>
- [4] Edem D, Maradana J, Majety P, Antony MA, Menon L. Persistent insulin autoimmune syndrome in a caucasian male in the absence of triggers. *Cureus.* 2024;16(4):e58270. <https://doi.org/10.7759/cureus.58270>
- [5] Sun L, Fang W, Yi D, Sun W, Wang C. Analysis of the clinical characteristics of insulin autoimmune syndrome induced by methimazole. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(2):470–5. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13307>
- [6] Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Miyamoto M, *et al.* Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet.* 1992;339(8790):393–4. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90080-m](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90080-m)
- [7] Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, *et al.* Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1*0406. 1993;77(1):249–54. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325948>
- [8] Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;83(1):e19–20. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.10.015>

- [9] Furukawa N, Miyamura N, Nishida K, Motoshima H, Taketa K, Araki E. Possible relevance of alpha lipoic acid contained in a health supplement in a case of insulin autoimmune syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(3):366–7. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.07.005>
- [10] Galeano S, Romero F, Valinotti E, Infante M, Cabrera F, Riquelme R, *et al.* Síndrome de Hirata, causa poco frecuente de hipoglucemia. *Rev Cient Cienc Salud.* 2021;3(2):116–9. <https://doi.org/10.53732/rccsalud/03.02.2021.116>

Caso clínico

Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética

Sara Isabel Noreña Gómez ¹, Angélica María Calero Polanco ¹, Gina Marcela González Valencia ¹,
Johana Botero Hernández ¹, Adriana Carolina Forero Torres ², Nora Alejandra Zuluaga Espinosa ²

¹Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

Cómo citar: Noreña Gómez SI, Calero Polanco AM, González Valencia GM, Botero Hernández J, Forero Torres AC, Zuluaga Espinosa NA. Síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux): otra causa de talla baja genética. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e900. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.900>

Recibido: 25/Junio/2024

Aceptado: 23/Septiembre/2024

Publicado: 30/Septiembre/2024

Resumen

Introducción: el crecimiento lineal durante la infancia es un proceso dinámico, regulado por muchos factores, entre ellos factores prenatales, hormonales, genéticos, nutricionales, ambientales y psicosociales. La talla baja se ha definido universalmente como una puntuación de talla menor a dos desviaciones estándar para la edad, el sexo y la etnia; aunque cuando es de origen genético es una condición infrecuente, la cual debe sospecharse en pacientes con talla baja severa (definida como una talla por debajo de menos de tres desviaciones estándar por curvas de la Organización Mundial de la Salud) que presenten desproporciones de las medidas corporales o que tengan malformaciones asociadas. A continuación, se describe el caso de una escolar con hallazgos clínicos y estudios moleculares que permitieron llegar al diagnóstico del síndrome 3-M.


Objetivo: presentar una causa poco común de talla baja de origen genético en una paciente pediátrica.

Presentación del caso: paciente femenina de 9 años y 10 meses, con antecedentes perinatales de restricción de crecimiento intrauterino y con antropometría al nacer compatible con parámetros de pequeña para la edad gestacional. Al examen físico presentó talla baja severa (-4,98 DE curvas OMS), fenotipo con frente prominente, cara en forma triangular, orejas de implantación límite y rotadas, nariz bulbosa y labios gruesos, con mentón puntiagudo y tórax estrecho. Los estudios de coeficiente intelectual y cariotipo arrojaron resultados normales; adicionalmente, se le realizó una secuenciación de exoma completo individual, que reportó una variante patogénica en homocigosis en el gen *CUL7* c.2398-2A>G, confirmando el diagnóstico de síndrome 3M.

Discusión y conclusión: el diagnóstico etiológico de la talla baja genética es retardador, y los datos clínicos y bioquímicos pueden no ser suficientes, requiriéndose el empleo de pruebas moleculares de nueva generación que permitan, en algunos casos, encontrar la etiología, guiar el tratamiento y conocer el pronóstico. En esta paciente, el estudio de exoma clínico permitió el diagnóstico de síndrome de 3-M y guiar la intervención, evitando gastos

Destacados

- El síndrome 3-M (OMIM #273750) es una condición genética extremadamente rara que se caracteriza por un crecimiento deficiente antes y después del nacimiento, lo que resulta en talla baja, y siempre se debe tener en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de talla baja de origen genético.
- Además de la talla baja, también pueden tener rasgos faciales distintivos, como frente prominente, puente nasal ancho, nariz y boca pequeñas con labio superior delgado, además de anomalías esqueléticas como escoliosis, cifosis, anomalías en las manos y los pies, entre otras.
- Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos y brindar el asesoramiento genético adecuado.

 **Correspondencia:** Sara Isabel Noreña Gómez, carrera 51D #62-29, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correo-e: sara.norena1@udea.edu.co

económicos, tratamientos prolongados y falsas expectativas sobre el uso de la hormona de crecimiento, que podría no tener una adecuada respuesta en esta condición.

Adicionalmente, el síndrome 3-M debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales de talla baja, especialmente cuando la talla baja es severa, de inicio prenatal y sin compromiso cognitivo. Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos, brindar asesoramiento genético y dar los tratamientos adecuados.

Palabras clave: síndrome 3-M, *CUL7*, hormona de crecimiento, talla baja, genética, Endocrinología.

3M syndrome (Miller, McKusick, Malvaux): Another cause of genetic short stature

Abstract

Background: Linear growth during childhood is a process regulated and affected by many factors involved, such as prenatal, nutritional, hormonal, environmental or genetic. Short stature has been universally defined as a child with a score of less than 2 standard deviations for his or her age and sex. On the other hand, genetic short stature is a rare condition, which should be suspected in patients with severe short stature (defined as a height below less than 3 standard deviations according to World Health Organization curves), who present disproportions in body measurements or who have associated malformations. We describe the case of a schoolgirl with clinical findings and molecular studies that led to the diagnosis of 3M Syndrome.

Purpose: To present a rare cause of short stature of genetic origin in a pediatric patient.

Case presentation: Female patient aged 9 years and 10 months, with a perinatal history of intrauterine growth restriction and with anthropometry at birth compatible with parameters of small for gestational age. On physical examination, she presented severe short stature (-4.98 SD WHO curves), phenotype with prominent forehead, triangular face, borderline and rotated ears, bulbous nose and thick lips, with a pointed chin and narrow thorax. Her IQ and karyotype were normal. An individual whole exome sequencing was performed which reported a homozygous pathogenic variant in the *CUL7* gene c.2398-2A>G, confirming the diagnosis of 3M Syndrome.

Discussion and conclusion: The etiological diagnosis of genetic short stature is challenging, and clinical and biochemical data may not be sufficient, requiring the use of new generation molecular tests that allow in some cases to find the etiology, guide the treatment and know the prognosis. In this patient, the clinical exome study allowed the diagnosis of 3M Syndrome and guided the intervention, avoiding economic expenses, prolonged treatments and false expectations about the use of growth hormone, which may not have an adequate response in this condition.

3M syndrome should be considered within the differential diagnosis of short stature, especially when the patient has normal cognitive performance. Molecular analysis of the *CUL7*, *OBSL1* and *CCDC8* genes is necessary to confirm the clinical diagnosis in suspected cases and to provide appropriate genetic counseling and treatment

Keywords. 3M syndrome, *CUL7*, Growth hormone, Short stature, Genetics, Endocrinology.

Highlights

- 3-M syndrome (OMIM #273750) is an extremely rare genetic condition characterized by poor growth before and after birth, resulting in short stature and should always be considered within the differential diagnoses of short stature of genetic origin
- In addition to short stature, they may also have distinctive facial features, such as a prominent forehead, broad nasal bridge, small nose and small mouth with a thin upper lip, as well as skeletal abnormalities such as scoliosis, kyphosis, hand and foot abnormalities, among others
- Molecular analysis of the *CUL7*, *OBSL1* and *CCDC8* genes is necessary to confirm the clinical diagnosis in suspected cases and to provide appropriate genetic counseling.

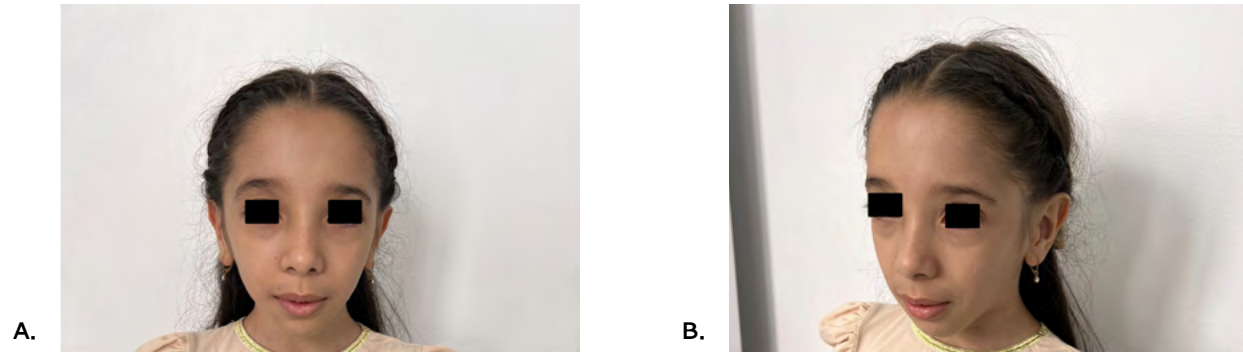
Introducción

La talla baja es una presentación común de los trastornos genéticos y las condiciones endocrinológicas. La talla baja es definida por una talla menor a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad, el sexo y la población (1). La aproximación diagnóstica de la talla baja empieza con la evaluación de antecedentes perinatales, exclusión de causas orgánicas (enfermedades crónicas o infecciosas) y antecedentes familiares; seguida por la evaluación de hábitos de alimentación, hallazgos al examen físico con evaluación de parámetros antropométricos y patrones de crecimiento, dejando como diagnóstico de exclusión la talla baja idiopática (1); sin embargo, con el incremento de estudios moleculares ha sido posible el diagnóstico de enfermedades monogénicas previamente consideradas idiopáticas, especialmente en pacientes con talla baja severa (talla menor a -3 DE), niños pequeños para la edad gestacional (PEG) que continúan con baja talla después de los cuatro años de edad, presencia de rasgos sindrómicos inespecíficos y sospecha de trastorno genético endocrino (deficiencia de hormona de crecimiento familiar o hipopituitarismo congénito) (2-3).

A continuación, se presenta el caso de una escolar con hallazgos clínicos y estudios moleculares que permitieron llegar al diagnóstico del síndrome 3-M (Miller, McKusick, Malvaux), una rara enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por retardo en el crecimiento prenatal y posnatal menor a -4 DE, este caso estuvo asociado a rasgos sindrómicos (cara triangular, protuberancia frontal, mentón puntiagudo, nariz de punta carnosa y talones prominentes) y trastornos esqueléticos, pero con inteligencia y secreción hormonal normales (4-5). Se han reportado variantes genéticas en diferentes genes causantes de esta enfermedad (6) y el presente caso documenta una variante en homocigosis en el gen *CUL7*.

Presentación del caso

Paciente femenina de 9 años y 10 meses de edad, remitida al servicio de Endocrinología Pediátrica por talla baja severa. Dentro de los antecedentes perinatales se encontró que este fue producto del primer embarazo de la madre, con controles prenatales adecuados y serología infecciosa materna negativa. Nació a término, por parto vértice espontáneo, a las 40 semanas y con adaptación neonatal espontánea. Su peso al nacer fue de 2200 gramos, clasificada por el score del proyecto Intergrowth 21st en $-2,8$ DE, aunque se desconoce el dato de la talla al momento del nacimiento, sin embargo, los padres refirieron que fue pequeña para la edad gestacional por talla, que tuvo un neurodesarrollo sin complicaciones y buen rendimiento escolar. Entre los antecedentes familiares de consanguinidad, se documentó que los padres son primos hermanos, la talla materna fue de 160 cm y la talla paterna de 158 cm, con talla medio parental (TMP) de 152,5 cm \pm 5 cm. Durante la consulta de Endocrinología se evidenció una paciente con peso de 17,2 kg en $-4,09$ DE, talla de 106,8 cm en $-4,98$ DE, índice de masa corporal (IMC) de 15,1 kg/m² por curvas de la OMS y envergadura de 107 cm (acorde para su talla y edad), clasificándose como talla baja proporcional. En otros exámenes se realizó una evaluación osteoarticular que mostró tórax estrecho y *pectus excavatum*, columna sin deformidad y el resto del examen físico normal. En las figuras 1A y 1B se evidencia el fenotipo facial de la paciente, donde se puede apreciar: cara de forma triangular, frente prominente, nariz con punta carnosa, boca y labios prominentes, y barbilla puntiaguda. Se realizaron paraclínicos que descartaron causas de talla baja orgánica con función tiroidea normal, niveles de somatomedina C en 133 ng/ml (normal para su edad), niveles de vitamina D y función renal también normales. En la tabla 1 se describen otros estudios adicionales realizados para estudios de baja talla patológica.



Figuras 1A y 1B. Se observa el fenotipo facial con frente prominente, cara en forma triangular, orejas de implantación límite y rotadas, nariz bulbosa y labios gruesos, con mentón puntiagudo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Paraclínicos adicionales realizados

Radiografía de huesos largos	Cariotipo	Ecocardiograma	Edad ósea
Sin alteraciones	46, XX en 25 metafases	Insuficiencia valvular aórtica trivial y FOP	4 años de edad ósea para 5 años de edad cronológica

Nota: FOP: foramen oval permeable.

Fuente: elaboración propia.

Por parte de Genética Médica se solicitó una secuenciación de exoma completo individual para estudio de talla baja de origen genético. El exoma evidenció una variante en homocigosis en el gen *CUL7* c.2398-2A>G, variante de significado clínico patogénico, confirmando el diagnóstico de síndrome 3-M (Miller, Mackusick, Malveux).

Discusión

El crecimiento es un proceso dinámico que requiere de un balance entre factores genéticos, hormonales, nutricionales, ambientales y psicosociales, tanto antes como después del nacimiento (1). En el crecimiento humano intervienen un número importante de genes y

su alteración puede llevar a diversos trastornos clínicos que cursan con baja talla. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han descrito más de 600 variantes comunes asociadas al crecimiento (con frecuencias alélicas superiores al 1%) y distribuidas en más de 400 regiones del genoma (7).

Se presentó el caso de una paciente con antecedente de haber nacido pequeña para la edad gestacional, en quien se hizo el diagnóstico del síndrome 3-M (OMIM# 273750), un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente el crecimiento y que está caracterizado por una severa restricción del crecimiento pre y posnatal (menor a -4 DE). Este fue descrito por primera vez por los investigadores Miller, McKusick y

Malvaux en el año 1975, designando el nombre de síndrome 3-M por las iniciales de sus autores (8-9).

Dentro de los rasgos faciales característicos se destaca la presencia de cara de forma triangular, protuberancia frontal, mitad de la cara hipoplásica, nariz con punta carnosa, boca y labios prominentes y barbilla puntiaguda, aunque también hay anomalías esqueléticas como huesos largos y delgados, cuello y tórax cortos, hiperlordosis, talones carnosos prominentes, hipermovilidad articular y mayor riesgo de luxación congénita de cadera, mientras que las habilidades intelectuales no están afectadas (8).

Se ha detectado la presencia de variantes patogénicas en el gen *CUL7*, ubicado en el cromosoma 6p21.1 y se han encontrado variantes en un 66-77,5% de los casos, además de la variante en el gen *Obscurin-like 1 (OBSL1)* en aproximadamente el 16,3-28% de los casos. Rara vez se han informado variantes del gen de la proteína 8 que contiene el dominio en espiral (*CCDC8*) (5-6). En un estudio, Simsek-Kiper *et al.* encontraron que pacientes con variantes en el gen *CUL7* tenían peso y altura al nacer más bajos que los casos con la variante *OBSL1* (10).

El gen *CUL7* codifica para la principal proteína del componente estructural de complejo ubiquitina ligasa E3 SKP1-CUL7-FBXW8-ROC1 (SCF) e interactúa con p53, ciclina D1 y moléculas de señalización de factores de crecimiento IGF1/insulina IRS-1 (sustrato 1 del receptor de insulina). El proceso de ubiquitinación es importante para la regulación y destrucción celular, permitiendo el adecuado funcionamiento de los procesos biológicos celulares (progresión del ciclo celular, proliferación, señalización y apoptosis) (6).

Se han realizado diversos estudios para evaluar la respuesta al tratamiento con la hormona de crecimiento (*rhGH*, según sus siglas en inglés), entre ellos el de Clayton *et al.*, quienes evaluaron una cohorte de 16 niños con síndrome 3-M, donde se encontró una pobre respuesta a la terapia con *rhGH* en estos pacientes en comparación con otros niños PEG (6). Por su parte, Simsek-Kiper *et al.* encontraron que la respuesta de la hormona de crecimiento (GH, según sus siglas en inglés) a las pruebas de estimulación fue normal en la mayoría

de los pacientes evaluados y el único paciente con baja respuesta a las pruebas de estimulación de GH pertenecía al grupo de la variante *OBSL1*. Todos estos datos proporcionaron una evidencia adicional de que la baja talla severa en el síndrome de 3-M no era consecuencia de la deficiencia de GH, sino más bien de una resistencia a la misma (10). De manera más reciente, en un estudio realizado en Turquía (11) se encontró que hubo una buena velocidad de crecimiento durante las primeras etapas del tratamiento con *rhGH*, pero la respuesta a este tratamiento disminuyó en los años siguientes y no se consiguió mejoría en el carril de crecimiento ni tampoco mejoría en la talla final.

La resistencia a la GH se ha asociado con el deterioro del transporte de proteínas y de la apoptosis mediada por p53 en la vía posreceptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*IGF1*, según sus siglas en inglés). La mayoría de los pacientes con síndrome 3-M tienen niveles de *IGF1* normales y presentan una respuesta de GH normal o casi normal en las pruebas de estimulación. Finalmente, se puede concluir que el tratamiento con *rhGH* parece ser parcialmente eficaz si se comienza a una edad más temprana y se administra durante un periodo prolongado, pero no hay datos a largo plazo sobre la respuesta a este tratamiento en esta condición (11).

En pacientes varones, a diferencia de las mujeres, se han descrito hipogonadismos e hipospadias. Aldhoon-Hainerova *et al.* (12) presentan el caso de un varón con una variante patogénica *CUL7* que se sometió a un ensayo infructuoso de tratamiento con *rhGH* y mostró una detención de la pubertad con evidencia de hipogonadismo hipergonadotrófico, por lo que es importante realizar seguimiento por endocrinología, no solo por el trastorno del crecimiento, sino también para vigilancia del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

También es importante mencionar el posible impacto psicológico de la baja talla, como el acoso escolar y la baja autoestima en individuos con esta condición. Se debe ofrecer una evaluación psicológica de rutina y ayudas adaptativas, además, estos pacientes pueden requerir asesoramiento nutricional, inicialmente

por retraso en el crecimiento y más tardíamente por el riesgo de sobrepeso y obesidad. Murray *et al.* (13) encontraron una regulación negativa de la leptina en pacientes con este síndrome, por lo que sugirieron esto como un mecanismo para aumentar la ingesta de energía y promover el crecimiento. Es por ello que se requieren estudios adicionales para evaluar la posibilidad de utilizar medicamentos para el control de peso en estos pacientes.

Conclusiones

El síndrome 3-M debe tenerse presente dentro de la amplia gama de diagnósticos diferenciales de talla baja, especialmente cuando se acompaña de características fenotípicas típicas de este síndrome, asociado a un coeficiente intelectual normal. Es necesario el análisis molecular de los genes *CUL7*, *OBSL1* y *CCDC8* para confirmar el diagnóstico clínico en casos sospechosos, evitar tratamientos infructuosos y brindar un asesoramiento genético adecuado.

Contribución de los autores

Sara Isabel Noreña Gómez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Angélica María Calero Polanco: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Gina Marcela González Valencia: conceptualización, análisis formal, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Johana Botero Hernández: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Adriana Carolina Forero Torres: escritura, revisión, edición y supervisión; Nora Alejandra Zuluaga Espinosa: supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras declaran que no se recibió ningún tipo de financiación para la elaboración de este manuscrito.

Declaración de conflicto de interés

Las autoras declaran no tener conflictos de interés para la construcción de este manuscrito.

Implicaciones éticas

Las autoras declaran que se cuenta con el consentimiento informado de los padres de la paciente para usar y publicar la información del actual caso con fines científicos y educativos. Además, se cuenta con aprobación del Comité de Investigación y de Ética Médica del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Referencias

- [1] Yadav S, Dabas A. Approach to short stature. *Indian J Pediatr.* 2015;82(5):462–70. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1609-y>
- [2] Perchard R, Murray PG, Clayton PE. Approach to the patient with short stature: genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(4):1007–17. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac637>
- [3] Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, Cianfarani S, Dahlgren J, Horikawa R, et al. International Consensus Guideline on Small for Gestational Age: etiology and management from infancy to early adulthood. *Endocr Rev.* 2023;44(3):539–65. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad002>
- [4] Xu N, Liu K, Yang Y, Li X, Zhong Y. Chinese patients with 3M syndrome: clinical manifestations and two novel pathogenic variants. *Front Genet.* 2023;14:1164936. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1164936>
- [5] Isik E, Arican D, Atik T, Ooi JE, Darcan S, Ozen S, et al. A rare cause of syndromic short stature: 3M syndrome in three families. *Am J Med Genet A.* 2021;185(2):461–8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61989>
- [6] Clayton PE, Hanson D, Magee L, Murray PG, Saunders E, Abu-Amero SN, et al. Exploring the spectrum of 3-M syndrome, <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- a primordial short stature disorder of disrupted ubiquitination. *Clin Endocrinol.* 2012;77(3):335–42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04428.x>
- [7] Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature. *Arch Endocrinol Metab.* 2019;63(1):70–8. <https://doi.org/10.20945/2359-399700000105>
- [8] Khachnaoui-Zafrane K, Ouertani I, Zanati A, Kandara H, Maazoul F, Mrad R. 3M syndrome: a Tunisian seven-cases series. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104448>
- [9] Huber C, Munnich A, Cormier-Daire V. The 3M syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):143–51. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2010.08.015>
- [10] Simsek-Kiper PO, Taskiran E, Kosukcu C, Arslan UE, Cormier-Daire V, Gonc N, et al. Further expanding the mutational spectrum and investigation of genotype-phenotype correlation in 3M syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(7):1157–72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61154>
- [11] Karacan Küçükali G, Keskin M, Aycan Z, Savaş-Erdeve Ş, Çetinkaya S. 3M syndrome: evaluating the clinical and laboratory features and the response of the growth hormone treatment: single center experience. *Eur J Med Genet.* 2023;66(10):104828. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104828>
- [12] Aldhoon-Hainerova I, Baranowski E, Kinning E, Dias RP. Gonadal failure in a male with 3-M Syndrome. *JCEM Case Rep.* 2024;2(6):luae084. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae084>
- [13] Murray PG, Hanson D, Coulson T, Stevens A, Whatmore A, Poole RL, et al. 3-M syndrome: a growth disorder associated with IGF2 silencing. *Endocr Connect.* 2013;2(4):225–35. <https://doi.org/10.1530%2FEC-13-0065>

Complejo B **BEDOYECTA[®] TRI** VITAMINAS B12, B6, B1

**Sinergia
bioquímica
en el sistema
nervioso.^{1,2}**



**B1
Neuroactivación**
Contribuye al suministro
de energía en las neuronas ^{2,3,4}



**B6
Neurotransmisión**
Favorece la síntesis de
neurotransmisores ^{2,5,6}



**B12
Neurorregeneración**
Participa en la regeneración
de los nervios periféricos ^{2,7,8}

Tiamina
Piridoxina



Disponible en
2 presentaciones



Hidroxocobalamina:
Una forma natural de la
vitamina B12 ^{9,10,11}

Jeringa prellenada:
Facilita el uso ¹³

Color rojo oscuro característico
de la Hidroxocobalamina ¹²

BEDOYECTA TRI[®] INDICACIONES: Antineurítico. **CONTRAINDICACIONES:** Ninguna conocida. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Contiene alcohol bencílico, por lo tanto, puede causar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en los infantes y niños menores de 3 años de edad. Registro sanitario INVIMA 2008 M-010620-R1.
REFERENCIAS: 1. Pizova NV. The role of neurotropic B vitamins in clinical practice. Meditsinskiy Sovet. 2023;17(21):116-121. 2. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. Biomed Res Int. 2021 Jul 13;2021:9968228. 3. Jhala SS, Hazell AS. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: consequences of impaired oxidative metabolism. Neurochem Int. 2011 Feb;58(3):248-60. 4. Nardone R, Höler Y, Storti M, Christova M, Tezzon F, Golaszewski S, Trinka E, Brigo F. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. ScientificWorldJournal. 2013 Oct 21;2013:309143. 5. Stover PJ, Field MS. Vitamin B-6. Adv Nutr. 2015 Jan 15;6(1):132-3. 6. Jung HY, Kwon HJ, Kim W, Nam SM, Kim JW, Hahn KR, Yoo DY, Yoon YS, Choi SY, Kim DW, Hwang JK. Role of pyridoxine in GABA synthesis and degradation in the hippocampus. Tissue Cell. 2019 Dec;61:72-78. 7. Altun I, Kurutas EB. Vitamin B complex and vitamin B12 levels after peripheral nerve injury. Neural Regen Res. 2016 May;11(5):842-5. 8. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. Nutrients. 2020 Jul 25;12(8):2221. 9. Paul C, Brady DM. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. Integr Med (Encinitas). 2017 Feb;16(1):42-49. 10. Fedosov SN, Nexø E, Heegaard CW. Kinetics of Cellular Cobalamin Uptake and Conversion: Comparison of Aqueous Hydroxocobalamin to Cyanocobalamin. Nutrients. 2024 Jan 27;16(3):378. 11. Temnova Rakuša Z, Roškar R, Hickey N, Geremia S. Vitamin B12 in Foods, Food Supplements, and Medicines—A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability. Molecules. 2022 Dec 28;28(1):240. 12. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 44475014, Hydroxocobalamin; [cited 2024 Sept. 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxocobalamin>. 13. Sacha G, Rogers JA, Miller RL. Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges. Pharm Dev Technol. 2015 Jan;20(1):1-11.
MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PERSONAL MÉDICO. PARA MÁS INFORMACIÓN, COMUNICARSE CON LA DIRECCIÓN MÉDICA: MEDICA.ANDINA@BAUSCHHEALTH.COM

Página del residente

Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina

Bryan Nicolás Losada Calderón ¹, Pablo Alejandro Almeida Mora ¹,
Jesús Gabriel García Mármol ^{2,3}, Hugo Rafael Corrales-Santander ^{2,3,4}

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

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

³Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁴Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Losada Calderón BN, Almeida Mora PA, García Mármol JG, Corrales-Santander HR. Síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones en el gen que codifica el receptor de la insulina. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e884. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.884>

Recibido: 04/Abril/2024

Aceptado: 12/Septiembre/2024

Publicado: 21/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome de insulinoresistencia de origen genético es una entidad rara y subdiagnosticada, con manifestaciones clínicas variables que van más allá de los trastornos de la homeostasis de la glucosa.

Objetivo: realizar una revisión narrativa sobre la fisiopatología, genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de los síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones del gen que codifica el receptor de la insulina (*INSR*, según sus siglas en inglés).


Metodología: revisión de la literatura en las bases de datos PubMed, SciELO y en literatura gris en el buscador del repositorio de la Universidad Nacional de Colombia. Se utilizaron en la búsqueda los términos MeSH: "Insulin Resistance", "Donohue syndrome", "Receptor, Insulin", "Physiopathology", "signs and symptoms", "Diagnosis", "Genetics", "Pharmacological Treatment" y revisión del listado de referencias bibliográficas (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.

Resultados: los síndromes de insulinoresistencia severa ligados a mutaciones del receptor de la insulina comprenden un espectro de condiciones genéticas causadas por variantes patogénicas en el *INSR*, que se pueden manifestar en un continuo de características clínicas y alteraciones bioquímicas desde formas que amenazan la vida en el periodo neonatal hasta formas leves que pueden pasar subdiagnosticadas y confundidas con diabetes tipo 2. El tratamiento de estas condiciones se basa en una aproximación a la fisiopatología y en reportes anecdóticos, más que en evidencia proveniente de ensayos clínicos.

Conclusiones: dada la rareza de los síndromes de insulinoresistencia ligados a anomalías del gen del receptor de la insulina, aún su diagnóstico y su tratamiento son un reto en la práctica clínica.

Destacados

- Dentro de los síndromes de resistencia a la insulina genética se encuentran el síndrome de Donohue y el síndrome de Rabson-Mendenhall, los cuales se describen como las formas más severas del síndrome de resistencia a la insulina tipo A.
- Aunque se pueda pensar que la hiperglucemia es la manifestación más importante de los síndromes de insulinoresistencia ligados a variantes en el *INSR*, paradójicamente la hipoglucemia sintomática suele aparecer en muchos casos años antes de la elevación de la glucemia plasmática.
- Dada la rareza del síndrome y el subdiagnóstico de la enfermedad, las decisiones terapéuticas para el manejo de los síndromes de insulinoresistencia ligados a variantes en el *INSR* están basadas en evidencia anecdótica más que en ensayos clínicos aleatorizados.

 **Correspondencia:** Bryan Nicolás Losada Calderón, avenida carrera 30 #45-3, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: blosada@unal.edu.co

Palabras clave: resistencia a la insulina, síndrome de Donohue, receptor de insulina, acantosis nigricans, diagnóstico, fisiopatología, genética, tratamiento farmacológico.

Severe insulin resistance syndromes related to mutations in the gene that encodes the insulin receptor

Abstract

Background: Genetic insulin resistance syndrome is a rare and underdiagnosed entity with variable clinical manifestations that go beyond glucose homeostasis disorders.

Purpose: To conduct a narrative review of the pathophysiology, genetics, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of severe insulin resistance syndromes linked to mutations of the insulin receptor gene (INSR).

Methodology: Review of the literature in the PubMed database, SciELO, and grey literature in the search engine of the repository of Universidad Nacional de Colombia. We use the MeSH terms: "Insulin Resistance", "Donohue syndrome", "Receptor, Insulin", "Physiopathology", "signs and symptoms", "Diagnosis", "Genetics", "Pharmacological Treatment", and review of the reference list ("snowball") of the selected studies.

Results: Severe insulin resistance syndromes linked to insulin receptor mutations comprise a spectrum of genetic conditions caused by pathogenic variants in the INSR that can manifest in a continuum of clinical features and biochemical abnormalities from life-threatening forms in the neonatal period to mild forms that can be underdiagnosed and confused with type 2 diabetes. Treatment of these conditions is based on a pathophysiological approach and anecdotal reports rather than evidence from clinical trials.

Conclusion: Given the rarity of insulin resistance syndromes linked to abnormalities of the insulin receptor gene, their diagnosis and treatment remain a challenge in clinical practice.

Keywords: Insulin Resistance, Donohue Syndrome, Insulin Receptor, Acanthosis Nigricans, Diagnosis, Pathophysiology, Genetics, Pharmacological Treatment.

Highlights

- Among the genetic insulin resistance syndromes, Donohue syndrome and Rabson-Mendenhall syndrome are recognized as the most severe forms of type A insulin resistance syndrome.
- Although hyperglycemia might be considered the most important manifestation of insulin resistance syndromes linked to insulin receptor (INSR) variants, paradoxically, symptomatic hypoglycemia often appears years before the elevation of plasma glucose in many cases.
- Given the rarity of the syndrome and the underdiagnosis of the disease, therapeutic decisions for the management of insulin resistance syndromes linked to INSR variants are based on anecdotal evidence rather than randomized clinical trials.

Introducción

El término insulinorresistencia (IR), a grandes rasgos, se puede definir como una respuesta biológica subnormal a una concentración de insulina dada, típicamente reflejada en su acción sobre la homeostasis de la glucosa (1). Desde la década de 1930, el médico Himsworth realizó observaciones clásicas sobre la IR, sin embargo, la identificación del síndrome de IR y el grupo de anomalías metabólicas asociadas a este fueron dilucidadas hasta la década de los 70, gracias al desarrollo de métodos sensibles y confiables para cuantificar la acción de la insulina (2).

La IR es causada por múltiples condiciones como la obesidad, los medicamentos y la gestación, sin embargo, en un grupo pequeño de pacientes, la resistencia a la insulina puede no estar asociada a obesidad ni otros factores adquiridos, sino ser el resultado de una variante patogénica en un solo gen, que afecta la señalización de la insulina o la función de los adipocitos (2-3). Si bien las mutaciones que afectan el desarrollo o la función de los adipocitos comprenden los síndromes de lipodistrofias, esta revisión tiene como objetivo describir los síndromes de IR genética causados por mutaciones del gen de receptor de la insulina, sus características clínicas, su diagnóstico y tratamiento.

Definición

Los síndromes de IR, conocidos previamente como anomalías del receptor de la insulina, se caracterizan por una atenuación marcada de la acción de la insulina, debido a una alteración de la señalización del receptor de la insulina (4). El concepto de síndrome de resistencia a la insulina fue propuesto inicialmente por Kahn *et al.* en 1976; posteriormente, en 1996, el grupo de estudio de anomalías de los receptores hormonales del Ministerio de Salud y Bienestar Social de Japón publicó los criterios para el diagnóstico de las

diferentes anomalías de los receptores de insulina (4). En el 2022, Ogawa *et al.* propusieron una nueva clasificación, así como modificaciones en los criterios diagnósticos del síndrome IR (4).

Los síndromes de IR pueden clasificarse como: 1) asociados a causas genéticas (variantes en el gen del *INSR*, anomalías del *PIK3R1*, otras anomalías genéticas) o 2) asociados a autoanticuerpos contra el *INSR* (síndrome de insulinoresistencia tipo B) (tabla 1) (4). En esta revisión se hará énfasis en las causas asociadas a variantes del *INSR*.

Tabla 1. Clasificación de los síndromes de insulinoresistencia

1. Síndromes de insulinoresistencia genética
a) Mutaciones del <i>INSR</i>
– Síndrome de insulinoresistencia tipo A
– Síndrome de Donohue y síndrome de Rabson–Mendenhall
b) Mutaciones en el gen <i>PIK3R1</i> (síndrome SHORT)
c) Otras mutaciones genéticas (<i>AKT2</i> , <i>TBC1D4</i> , <i>PRKCE</i>)
d) Mutaciones genéticas no identificadas
Síndrome de insulinoresistencia tipo B

Fuente: tomado de (4).

Fisiología del receptor de la insulina

El receptor de insulina es una glicoproteína heterotetramérica de superficie celular que pertenece a la superfamilia de receptores de tirosina quinasa, se compone por dos subunidades extracelulares α y dos subunidades transmembrana β , unidas por puentes disulfuro y ambas subunidades están codificadas por un único gen localizado en el brazo corto del cromosoma 19 (7–8).

El receptor de la insulina presenta dos isoformas, la isoforma A que se asocia a una unión

más intensa con la insulina y la isoforma B que demuestra una afinidad similar, tanto a la insulina como al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF–2). La unión del receptor al ligando desencadena una cascada de señalización corriente abajo, por medio de eventos de fosforilación que incluyen los sustratos del receptor de la insulina y las proteínas Shc, finalmente activando las vías de PI3K/AKT y Ras/MAPK, que controlan aspectos del metabolismo, el crecimiento, las funciones de supervivencia, el ciclo celular, la síntesis de glucógeno y la síntesis de lípidos (figura 1) (8).

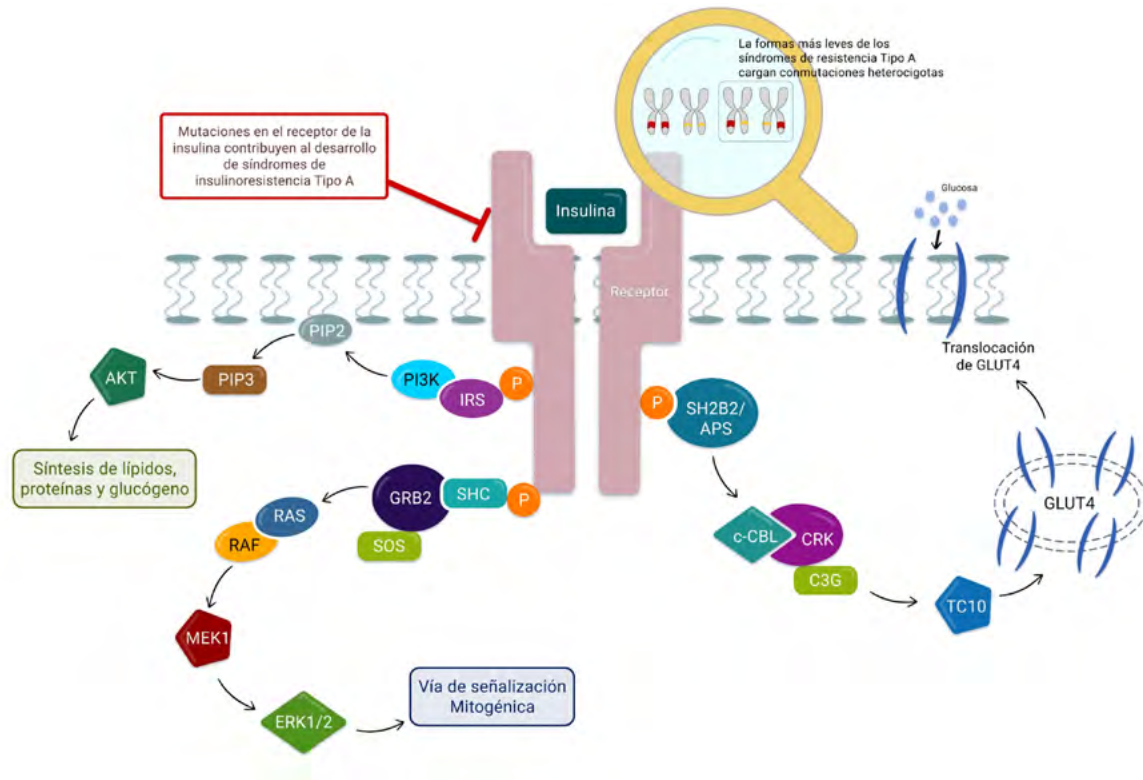


Figura 1. Vía de señalización de la insulina

Nota: mutaciones en el receptor de la insulina contribuyen al desarrollo de los síndromes de insulinoresistencia tipo A, esto alterando la unión de la insulina con su receptor y consecuentemente la vía de señalización corriente abajo.

Fuente: tomado de (5) y (6).

Genética

Los primeros defectos en el *INSR* fueron reportados en 1988, pronto después de la clonación del gen humano y actualmente se han descrito más de 100 variantes alélicas de dicho gen (3).

Las mutaciones en el *INSR* o en cualquier punto de su cascada de señalización contribuyen a la patogénesis de la IR severa (8). Así, las variantes con pérdida de función del *INSR* pueden resultar en un transporte anormal del receptor a la membrana, una alteración de la unión con su ligando o una actividad desregulada de la quinasa, y son las causantes del síndrome de IR tipo A. Las formas más severas del síndrome de IR tipo A son el síndrome de Donohue (SD) y el síndrome de Rabson-Mendenhall (SRM), estos dos son generalmente causados por variantes homocigotas o heterocigotas compuestas, en

contraste con las formas más leves que cargan con mutaciones heterocigotas (4).

Si bien inicialmente tanto el SD como el SRM fueron descritos como entidades separadas de los otros síndromes de IR tipo A, desde un punto de vista genético y patológico, ambos síndromes se describen dentro de este mismo grupo como parte de un continuo que se determina de acuerdo con la gravedad de los defectos en la función del receptor de la insulina y las características físicas distintivas de los individuos (4). Tanto el SD como el SRM son enfermedades autosómicas recesivas, en las que ambos alelos del receptor de insulina están alterados, sin embargo, se ha descrito que cuando el receptor tiene una capacidad residual de unión a la insulina, se asocia con un curso más benigno de la enfermedad (9).

Se han descrito casos de resistencia severa a la insulina desencadenada por mutaciones

de genes relacionados con la traducción de señales corriente abajo del receptor de la insulina (TBC1D4, PIK3R1, AKT2, entre otros) (4), así como variantes en genes que codifican para factores de transcripción, encargados de estimular la expresión de *INSR* (como HMGA1) (3), sin embargo, la revisión de estos se escapa del abordaje de este artículo.

Discusión

Manifestaciones clínicas generales de la IR severa

Los síndromes de IR genética ligados a variantes en el *INSR* comprenden un grupo de patologías sumamente raras, con un amplio espectro clínico de manifestaciones que pueden ir desde retardos en el crecimiento, hasta dismorfismos con manifestaciones fenotípicas que afectan el desarrollo y la calidad de vida (9-11).

Los síndromes de IR severa pueden cursar con un rango de fenómenos de sobrecrecimiento secundarios a la hiperinsulinemia. El más común de estos signos, y que puede presentarse en todas las formas IR monogénica, es la acantosis nigricans, dando la apariencia de piel engrosada, marrón y "aterciopelada" en las zonas flexoras como axilas, nuca, ingle, pero en casos más severos puede presentarse periocular, perioral, perianal o en superficies planas (3, 12). También se ha descrito el sobrecrecimiento pseudoacromegálico de tejidos blandos en algunos casos. La hiperinsulinemia lleva a estos fenómenos de crecimiento, aumentando la señalización mitogénica a través del receptor de IGF-1 u otros receptores de factores de crecimiento (3).

El exceso de andrógenos con amenorrea primaria u oligomenorrea es la presentación más común de la IR severa en mujeres, mientras que la acantosis nigricans y la hiperglucemia a menudo son descubiertas en la evaluación subsecuente (12). Las características clínicas pueden asemejar a un síndrome de ovario poliquístico idiopático, presentando en la ecografía de ovarios múltiples quistes periféricos, que pueden llegar a ser de gran tamaño, incluso ser vulnerables a hemorragias o torsiones, requiriendo manejo quirúrgico (3). Los

niveles de testosterona pueden sobre los 10 nmol/l (288 ng/dl), llegando a sobrepasar los umbrales establecidos para sospechar hiperandrogenismo de causa tumoral (sobre los 7 nmol/l o 200 ng/dl) (3). En estos casos, el hiperandrogenismo ovárico se deriva de la sinergia entre las gonadotropinas y la acción ovárica de la insulina, y puede ser clínicamente aparente desde la infancia hasta la posmenopausia, además, puede acelerar la pubertad y algunos autores sugieren la posibilidad de que la hiperinsulinemia sostenida puede promover el desarrollo de tumores secretores de andrógenos en estos pacientes (3, 12).

Usualmente, la hiperglicemia no es la manifestación más temprana de la IR severa, más aún, la hipoglucemia sintomática puede preceder a la hiperglucemia muchos años antes (3). La hipoglucemia en la IR severa suele ser principalmente posprandial, aunque también puede aparecer en el estado de ayuno, con síntomas autonómicos, progresando a neuroglucopenia, pérdida de la conciencia y convulsiones (3, 12). El mecanismo aún es poco claro, pero más probablemente se relaciona a una alteración severa de la depuración hepática de insulina, primariamente por el defecto del receptor de insulina o secundario a la esteatosis hepática (3).

La hiperinsulinemia extrema por hiperplasia de las células β pancreáticas puede prevenir la hiperglucemia por muchos años, no obstante, a menudo las células β pancreáticas fallan en compensar la IR severa y se establece la hiperglucemia. Las pruebas de glucosa plasmática en ayunas pueden mostrar normoglucemia, contrastando con la hiperglucemia vista después de una carga de glucosa. Por otra parte, la aparición de la diabetes *mellitus* puede darse en los casos más severos, desde el periodo neonatal y hasta después de la cuarta década de la vida o más allá en los casos más leves. Dichas formas severas pueden ser reconocidas por los requerimientos de cantidades muy grandes de insulina exógena (3).

En los hombres, el síndrome de insulinoresistencia presenta cuadros menos severos, por lo que puede pasar subdiagnosticada o confundida con "diabetes *mellitus* tipo 2" (12). En pacientes prepuberales, las alteraciones de los niveles de la glucosa plasmática no son la

primera característica en ser reconocida, sino los problemas del crecimiento y otras características sindrómicas, entre estos, la falla del medro, las alteraciones en el crecimiento lineal, el subdesarrollo de la grasa y el músculo, y el sobrecrecimiento de tejidos (piel, cabello, dientes y vísceras) (3).

Manifestaciones clínicas específicas de la IR severa ligada a variantes del INSR

El SD, previamente conocido como *leprechaunismo*, fue descrito por primera vez en 1954 (13) en dos infantes de menos de tres meses de nacidos, de características faciales peculiares, vello abundante y escasa grasa subcutánea. La terminología inicial hacía alusión al leprechaun, seres del folclore irlandés de baja estatura parecidos a duendes, sin embargo, el término ha caído en desuso y ha sido reemplazado por el epónimo de SD (4).

El SD es la forma más grave del espectro y se caracteriza por una aparición clínica más temprana, que se manifiesta por restricción del crecimiento intrauterino y que es visto típicamente desde los siete meses de gestación, con pesos muy bajos al nacimiento. Posnatalmente, presentan falla del medro severa con marasmo y malnutrición (10, 14) resultante de la acción mitogénica defectuosa de la insulina; además, estos individuos presentan rasgos dismórficos, tales como microcefalia, ojos prominentes, hipertelorismo, nariz amplia, labios gruesos y pabellones auriculares grandes y de implantación baja, la piel puede ser excesivamente gruesa e hiperelástica, pueden presentar hipertriosis, acantosis nigricans, con disminución de la grasa subcutánea y desgaste muscular. Entre otras características, pueden tener hipotonía, distensión abdominal, hiperplasia de los pezones y los genitales, hepatoesplenomegalia, nefromegalia y defectos cardíacos (3, 10–11). Los individuos afectados por el SD están protegidos de la


cetoacidosis, sin embargo, rara vez viven más allá de la infancia, la mayoría sobreviviendo menos de dos años, principalmente debido a infecciones intercurrentes (8, 12).

El SRM fue reportado por primera vez en 1956, en tres infantes con diabetes *mellitus* (15), desde entonces, se han descrito a mayor detalle las manifestaciones de estos pacientes. Las características dismórficas pueden ser parecidas a las de pacientes con SD o pueden ser más leves, donde todos los afectados presentan hipertriosis, acantosis nigricans, pezones prominentes, crecimiento de los genitales, dentición temprana y apiñamiento dental, con menor compromiso del crecimiento que en el SD y retraso del desarrollo variable, describiéndose también afectación de la glándula pineal en estos pacientes (4, 10).

Dado que en el SRM la afectación del receptor de insulina es ligeramente menos severa que en el SD, los primeros tienen un curso clínico más benigno. En cuanto a la tasa de supervivencia, se ha descrito que el SRM se asocia con una supervivencia más larga, pueden cursar con cetoacidosis diabética grave e intratable, así como con complicaciones microvasculares de la diabetes en la segunda década de la vida. Los pacientes con SRM usualmente sobreviven hasta los 5 a 15 años de edad, aunque se han descrito casos que superan dicha expectativa de vida, en especial con la disponibilidad de nuevos fármacos para el manejo de la hiperglucemia (11–12).

Otros tipos de síndromes de IR severa del tipo A se pueden asociar al bajo peso al nacer (4). Estas patologías genéticas del receptor de la insulina forman un continuo de severidad clínica que depende del porcentaje de preservación de funcionalidad del *INSR* (3).

La figura 2 muestra las principales características clínicas de los síndromes de Donohue y de Rabson–Mendenhall.



Principales manifestaciones clínicas		SD	SRM
	Retraso en el desarrollo	++	+
	Subdesarrollo general	++	+
	Restricción del crecimiento intrauterino	++	+
	Bajo peso al nacer	++	++
	Dismorfismos faciales microcefalia, hipertelorismo	++	+
	Ojos prominentes, nariz amplia, labios gruesos	++	+
	Dentición temprana	+	++
	Apiñamiento dental	+	++
	Defectos cardíacos	++	+
	Hipertrofia ventricular	++	+
	Piel gruesa e hiperelástica	++	+
	Acantosis nigricans	++	++
	Vello abundante/hipertrichosis	++	++
	Escasa grasa subcutánea	++	+
	Marasmo/malnutrición	++	+
	Distensión abdominal	++	+
	Hipotonía	++	+
	Desgaste muscular	++	+
	Amenorrea	++	+
	Hiperplasia de pezones y genitales	++	+
	Hiperglucemia	++	++
	Esteatosis hepática	++	+
	Hepatoesplenomegalia	++	+
	Nefromegalia	++	+
	Complicaciones asociadas a diabetes (cetoacidosis)	+	++
	Complicaciones asociadas a infecciones	++	+

Figura 2. Características clínicas del síndrome de Donohue y del síndrome de Rabson–Mendenhall

Nota: SD: síndrome de Donohue, SRM: síndrome de Rabson–Mendenhall,

“+”: presente en menor gravedad y “++”: presente en mayor gravedad

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico

El entendimiento de este tipo de anomalías genéticas y la asociación directa a las manifestaciones clínicas permite el enfoque oportuno para establecer un diagnóstico y manejo adecuado. Pese a la esperanza de vida reducida y el tratamiento poco satisfactorio de estas patologías (11), el diagnóstico oportuno permite orientar las estrategias de mejora en la calidad de vida de estos pacientes, con el fin de reducir la alta mortalidad en los primeros años de vida (16).

Los síndromes de IR genética a menudo se sospechan sobre la base de bajo peso al nacer, hiperandrogenismo, amenorrea u otras características físicas como las mencionadas

anteriormente, sumado a hallazgos clave como presencia de IR sin causa aparente, la hiperinsulinemia marcada o en el estudio de la hipoglucemia (3–4, 10, 12).

Dado que la respuesta pancreática normal a la IR es aumentar la secreción de insulina de las células pancreáticas, se ha propuesto objetivar la presencia de IR con la medición de la concentración sérica de insulina en ayunas, un valor > 30 $\mu\text{U/ml}$ (datos tomados de población japonesa) se considera es compatible con hiperinsulinemia endógena (4). Dado que los niveles de insulina pueden verse influenciados por la pubertad, la descompensación de las células β pancreáticas y la acumulación del tejido adiposo, el diagnóstico debe hacerse a la luz de las características clínicas acompañantes de la IR severa (17).

El diagnóstico definitivo del síndrome de IR tipo A asociado a INSR se determina por la detección por medio de pruebas moleculares de la variante patogénica, o probablemente patogénica, que afecta la función del INSR (4, 10). Cuando los hallazgos fenotípicos y de laboratorio sugieren el diagnóstico de IR severa, relacionada con

INSR (especialmente el síndrome de Donohue), los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen (análisis de secuencia de *INSR*) o el uso de un panel multigénico (que incluye INSR y otros genes de interés) (10). Los criterios diagnósticos del síndrome de IR genético se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de insulinoresistencia genético

Definición del síndrome de insulinoresistencia genético: una condición caracterizada por una atenuación severa de la acción de la insulina, como resultado de un defecto en la señalización de la insulina debido a causas genéticas.
A. Signos mayores
1. Hiperinsulinemia sin causa aparente de resistencia a la insulina como obesidad u otras condiciones (nivel de insulina sérica en ayunas de > 30 uU/ml, aunque el valor depende del curso de tratamiento de la diabetes)
B. Hallazgos físicos potenciales o características clínicas
1. Intolerancia a la glucosa de inicio juvenil
2. Acantosis nigricans
3. Hipertricosis
4. Ovario poliquístico
5. Bajo peso al nacer
6. Retraso del crecimiento intrauterino, características faciales distintivas, pérdida de la grasa subcutánea, deformidad de los dientes y las uñas e hiperplasia de la glándula pineal en el caso del síndrome de Donohue y del síndrome de Rabson-Mendenhall
7. Características faciales distintivas y anomalía de Rieger en el caso de anomalías de PIK3R1 (síndrome SHORT)
C. Diagnóstico diferencial
1. Diabetes lipoatrófica
D. Prueba genética
1. Mutaciones del gen del receptor de la insulina (<i>INSR</i>) o de los genes relacionados con la señalización del receptor de la insulina (<i>PIK3R1</i> , <i>AKT2</i> , <i>TBC1D4</i> , <i>PRKCE</i>)
E. Categorías diagnósticas
1. Definitivo: incluye A, excluyendo enfermedades a diferenciar en C e incluye D
2. Probable: incluye A, excluyendo enfermedades a diferenciar en C
F. Clasificación de la severidad
1. Leve: no requiere tratamiento con fármacos para la diabetes a pesar de la presencia de insulinoresistencia
2. Moderado: requiere fármacos para el tratamiento de la diabetes
3. Severo: requiere insulina dosis ≥ 1 U/kg por día o inyección de IGF-1 recombinante para el tratamiento de la diabetes

Fuente: tomado de (4).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de los síndromes de IR severa ligados a mutaciones del INSR es amplio. Las anomalías genéticas en las moléculas de la cascada de señalización corriente abajo del receptor de la insulina, que comprende variantes en PIK3R1, AKT2, TBC1D4, PRKCE, así como otras variantes aún no identificadas, pueden solaparse clínica y bioquímicamente con variantes en *INSR* (tabla 1) (4). Por su parte, las lipodistrofias, caracterizadas por la ausencia parcial o generalizada del tejido adiposo, pueden cursar con características similares a la IR severa del tipo A (18), sin embargo, la presencia de dislipidemia significativa y esteatosis hepática es un indicador sensible pero no específico de una lipodistrofia subyacente (3, 19).

También debe considerarse el diagnóstico del síndrome de IR tipo B, caracterizado por una atenuación severa de la acción de la insulina, debido a autoanticuerpos contra el receptor de insulina, cuyo diagnóstico definitivo se basa en la presencia de dichos anticuerpos (4, 19), sin embargo, la medición de estos es dispendiosa, debido a la poca disponibilidad de los ensayos en el mercado.

Algunos desórdenes endocrinos que involucran hipersecreción hormonal, como la acromegalia, el síndrome de Cushing y el glucagonoma, pueden llevar al desarrollo de IR, sin embargo, cada uno de estos presenta características particulares que se escapan de esta revisión (19).

Finalmente, otras causas de hiperandrogenismo severo (como los tumores productores de andrógenos o la hiperplasia suprarrenal congénita), así como otras causas de acantosis nigricans (síndrome paraneoplásico) deben considerarse (3).

La complejidad en el diagnóstico de los síndromes de insulinoresistencia severos hacen que a menudo no sean reconocidos, sin embargo, los escenarios de experiencia clínica sugieren que aproximadamente del 0,1% al 0,5% de los pacientes en centros de prácticas de diabetes podrían tener formas monogénicas de IR severa (3). Además, su estudio necesita múltiples investigaciones adicionales para evaluar, de manera minuciosa, las complicaciones asociadas (17).

Tratamiento

La rareza y el subdiagnóstico de los síndromes de IR hacen que casi todas las decisiones terapéuticas estén dirigidas a manejar el defecto subyacente o se basan en evidencia anecdótica, más que en ensayos clínicos controlados. Como parte del tratamiento, se busca mitigar el defecto de señalización de la insulina a través de la reducción de la demanda secretoria de las células β pancreáticas y a través de la administración de insulina exógena, cuando sea requerido (3).

Dado que la obesidad y la ganancia de peso exacerbaban las alteraciones metabólicas y empeoran la hiperglucemia, la restricción de la ingesta energética y la realización de ejercicio aeróbico son elementos esenciales en el manejo (3).

En cuanto al tratamiento farmacológico, uno de los pilares de manejo son los sensibilizadores a la insulina. La metformina a menudo es efectiva y en algunos casos las tiazolidinedionas también ejercen beneficios marcados, sin embargo, no existen estudios comparativos para guiar la elección de la terapia (3, 8). Cuando las células β pancreáticas fallan y ocurre la diabetes, pueden necesitarse grandes cantidades de insulina exógena para superar la IR, la cual se prefiere utilizar en formas concentradas para alcanzar el control metabólico, mientras que los secretagogos de la insulina como las sulfonilureas tienen pocos efectos (3, 8, 20-21).

El uso del IGF-1 recombinante (rhIGF-1) se ha estudiado en estas patologías y parece mejorar la glucemia y la supervivencia infantil en algunos casos de SD (22), pudiendo actuar como un agente mimético de la insulina, actuando en la glucogenogénesis y en la captación de glucosa, parece tener efectos tróficos en las células β pancreáticas e incrementando la sensibilidad a la insulina a través de conversación cruzada posreceptor. El rhIGF-1 puede administrarse de manera subcutánea o por bomba de infusión, sin embargo, la evidencia actual se basa solo en unos pocos reportes de caso (3, 8).

Se ha estudiado la metreleptina en SRM, cuyo uso se ha asociado a menores niveles de hemoglobina glicosilada y mejoría de la glucemia en estos pacientes (23). El uso de otras terapias,

como inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) y de agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), ha sido reportado anecdóticamente, pero con resultados prometedores (24–26).

El tratamiento también va dirigido al estadio y la severidad de la enfermedad, así como del grupo etario. El manejo del SD y del SRM en el periodo neonatal busca principalmente minimizar las fluctuaciones en los niveles de glucosa plasmática, y esto puede ser logrado por alimentación continua por sonda nasogástrica o por infusión intravenosa de glucosa. Otros objetivos a esta edad son mejorar la sensibilidad a la insulina, reducir la hiperinsulinemia, promover el crecimiento lineal e incrementar la longevidad. Los pacientes con formas más leves de IR severa que lleven a una mayor sobrevida (como el SRM) pueden beneficiarse del uso de sensibilizadores de la insulina o de insulina exógena (27).

En pacientes con formas más leves del síndrome de IR tipo A, diferentes a SD y SRM, los primeros síntomas pueden ser la hipoglucemia posprandial, la cual puede ser manejada con acarbose, y posteriormente los sensibilizadores de la insulina serían claves en el tratamiento. Si dicha estrategia falla, la insulina puede ser requerida (27).

Conclusiones

El descubrimiento y entendimiento del receptor de la insulina, así como de su cascada de señalización corriente abajo, ha permitido caracterizar genéticamente los defectos que se asocian a síndromes de IR severa de causa genética. Las anomalías del INSR causan un espectro muy amplio de manifestaciones, desde formas muy severas que comprometen rápidamente la vida neonatal, hasta formas leves que pueden pasar subdiagnosticadas. Al ser condiciones poco frecuentes, los síndromes de IR asociados a variantes en el gen INSR aún presentan múltiples desafíos en su diagnóstico y muchos más en cuanto a su manejo, este último basándose principalmente en la experiencia anecdótica y el raciocinio sobre el entendimiento de la fisiopatología subyacente de dichas condiciones.

Contribución de los autores

Bryan Nicolás Losada-Calderón: investigación, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Pablo Alejandro Almeida-Mora: investigación, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Jesús Gabriel García-Mármol: conceptualización, metodología, visualización, investigación, supervisión, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección; Hugo Rafael Corrales-Santander: supervisión, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección.

Implicaciones éticas

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

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero para su elaboración, ni para la publicación del presente artículo.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Moller DE, Flier JS. Insulin resistance – mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med.* 1991;325(13):938–48. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251307>
- [2] Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(supl. 2):S135–48. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18576>
- [3] Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O’Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev.* 2011;32(4):498–514. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0020>

- [4] Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, *et al.* New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022;69(2):107–13. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0725>
- [5] Ching Le TK, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Hahn Bui TM, Le TH, *et al.* Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol.* 2023;14:1226655. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226655>
- [6] Kumar M, Nath S, Prasad HK, Sharma GD, Li Y. MicroRNAs: A new ray of hope for diabetes *mellitus*. *Protein Cell.* 2012;3(10):726–38. <https://doi.org/10.1007%2Fs13238-012-2055-0>
- [7] Lee J, Pilch PF. The insulin receptor: structure, function, and signaling. *Am J Physiol.* 1994;266(2 pt. 1):C319–34. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1994.266.2.c319>
- [8] Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. <https://doi.org/10.1172/jci142245>
- [9] Ben Abdelaziz R, Ben Chehida A, Azzouz H, Boudabbous H, Lascols O, Ben Turkia H, *et al.* A novel homozygous missense mutation in the insulin receptor gene results in an atypical presentation of Rabson–Mendenhall Syndrome. *Eur J Med Genet.* 2016;59(1):16–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.11.015>
- [10] Mesika A, Klar A, Falik Zaccari TC. INSR–Related Severe Syndromic Insulin Resistance. 2018 Jan 25. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- [11] Hassan I, Altaf H, Yaseen A. Rabson–Mendenhall síndrome. *Indian J Dermatol.* 2014;59(6):633. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.143579>
- [12] Parker VE, Semple RK. Genetic forms of severe insulin resistance: What endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):R71–80. <https://doi.org/10.1530%2FEJE-13-0327>
- [13] Donohue WL, Uchida I. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr.* 1954;45(5):505–19. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(54\)80113-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(54)80113-2)
- [14] Kirkwood A, Stuart G, Harding L. Donohue Syndrome: a review of literature, case series, and anesthetic considerations. *Pediatr Anesth.* 2018;28(1):23–7. <https://doi.org/10.1111/pan.13273>
- [15] Rabson SM, Mendenhall EN. Familial hypertrophy of pineal body, hyperplasia of adrenal cortex and diabetes *mellitus*: report of 3 cases. *Am J Clin Pathol.* 1956;26(3):283–90. <https://doi.org/10.1093/ajcp/26.3.283>
- [16] Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson–Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine.* 2004;83(4):209–22. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- [17] Iqbal J, Jiang HL, Wu HX, Li L, Zhou YH, Hu N, *et al.* Hereditary severe insulin resistance syndrome: Pathogenesis, pathophysiology, and clinical management. *Genes Dis.* 2022;10(5):1846–56. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.03.016>
- [18] Fourman LT, Grinspoon SK. Approach to the patient with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1714–26. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac079>
- [19] Fourman LT, Tsai LL, Brown RJ, O’Rahilly S. Case 10–2024: A 46-year-old woman with hyperglycemia refractory to insulin therapy. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1219–29. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2312729>
- [20] Cochran E, Musso C, Gorden P. The use of U–500 in patients with extreme insulin resistance. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1240–4. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.5.1240>

- [21] Lane WS. Use of U-500 regular insulin by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance. *Endocr Pract.* 2006;12(3):251-6. <https://doi.org/10.4158/ep.12.3.251>
- [22] Nakae J, Kato M, Murashita M, Shinohara N, Tajima T, Fujieda K. Long-term effect of recombinant human insulin-like growth factor I on metabolic and growth control in a patient with leprechaunism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(2):542-9. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.2.4602>
- [23] Okawa MC, Cochran E, Lightbourne M, Brown RJ. Long-term effects of metreleptin in Rabson-Mendenhall Syndrome on glycemia, growth, and kidney function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):e1032-46. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab782>
- [24] Nagashima S, Wakabayashi T, Saito N, Takahashi M, Okada K, Ebihara K, *et al.* Long-term efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, ipragliflozin, in a case of type a insulin resistance syndrome. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1363-5. <https://doi.org/10.1111%2Fjdi.13241>
- [25] Dos Santos SS, Ramaldes LA, Lima Gabbay MA, Santiago Moises RC, Atala Dib S. Use of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, empagliflozin, in a patient with Rabson-Mendenhall Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2021;94(7-8):313-6. <https://doi.org/10.1159/000519613>
- [26] Martínez-Montoro JI, Pinzón-Martín JL, Damas-Fuentes M, Fernández-Valero A, Tinahones FJ. Combination therapy with SEMAGLUTIDE and Dapagliflozin as an effective approach for the management of type A insulin resistance syndrome: a case report. *Front Endocrinol.* 2022;13:838887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838887>
- [27] Semple RK, Williams RM, Dunger DB. What is the best management strategy for patients with severe insulin resistance? *Clin Endocrinol.* 2010;73(3):286-90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03810>

MITOS Y VERDADES DEL POLLO

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



¡Aquí despejamos tus dudas!



MITO 1:

El pollo tiene hormonas ¡FALSO!



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



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

MITO 2:

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

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



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



MITO 3:

Tiene un contenido alto de grasas ¡FALSO!



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



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



¡Y RECUERDA!

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



MITO 4:

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

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



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

¡NO COMAS CUENTOS, MEJOR COME POLLO!

CONOCE MÁS EN: ACOMERPOLLO.COM

Historia de la Endocrinología

El primer artículo sobre acromegalia publicado en Cuba, una joya de la literatura endocrinológica

Dagoberto Álvarez Aldana  ¹

¹Hospital General Docente "Antonio Luaces Iraola", Ciego de Ávila, Cuba

Cómo citar: Álvarez Aldana D. El primer artículo sobre acromegalia publicado en Cuba, una joya de la literatura endocrinológica. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e906. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.906>

Recibido: 22/Agosto/2024

Aceptado: 30/Agosto/2024

Publicado: 30/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: el doctor Mestre describió las manifestaciones clínicas de la acromegalia en un paciente y se refirió a otros aspectos, como el diagnóstico diferencial, el tratamiento recomendado, las lesiones anatomopatológicas y las posibles causas que originaron esta enfermedad. Además, hizo mención a las investigaciones sobre esta afección y a los autores más reconocidos internacionalmente en aquellos años.


Objetivo: se analizó y describió el artículo publicado por el doctor Arístides Mestre, considerado como la primera referencia detallada sobre la acromegalia publicada en Cuba.

Conclusiones: se considera que el artículo del doctor Mestre constituye una joya de la literatura médica en general y endocrinológica en Cuba, por lo que debe ser conocido por las generaciones actuales y futuras de profesionales de la salud.

Palabras clave: acromegalia, endocrinología, enfermedad, tratamiento, hormona, historia de la endocrinología.

Destacados

- Se considera que el artículo publicado por el doctor Arístides Mestre es la primera referencia detallada y publicada sobre la acromegalia en Cuba.
- En el artículo del doctor Mestre, se describen las manifestaciones clínicas de un paciente con acromegalia, diagnóstico diferencial, tratamiento recomendado, lesiones anatomopatológicas y posibles causas que originan esta enfermedad. Además, se hace mención a las investigaciones sobre esta afección y a los autores más reconocidos internacionalmente en aquellos años.
- El artículo del doctor Mestre constituye una joya de la literatura médica en general y endocrinológica en Cuba, por lo que debe ser conocido por las presentes y futuras generaciones de profesionales de la salud.

 **Correspondencia:** Dagoberto Álvarez Aldana, Hospital General Docente "Antonio Luaces Iraola", Ciego de Ávila, Cuba. Correo-e: dagobertoalvar@gmail.com

The first article on acromegaly published in Cuba, a jewel of endocrinological literature

Abstract

Background: Dr. Mestre describes the clinical manifestations of this disease in a patient and refers to other aspects such as differential diagnosis, recommended treatment, anatomopathological lesions and possible causes that originate acromegaly. He mentions the research on this condition and the most internationally recognized authors of those years.

Purpose: The article published by Dr. Arístides Mestre, considered the first detailed reference on acromegaly published in Cuba, is analyzed and described.

Conclusion: We consider that Dr. Mestre's article constitutes a jewel of general medical and endocrinological literature in Cuba, so it should be known by present and future generations of health professionals.

Keywords: acromegaly, endocrinology, disease, treatment, hormone, history of endocrinology.

Highlights

- The article published by doctor Arístides Mestre is considered to be the first detailed reference on acromegaly published in Cuba.
- Doctor Mestre article describes the clinical manifestations of a patient with acromegaly, the differential diagnosis, recommended treatment, anatomopathological lesions and possible causes of this disease. He also mentions research on this condition and the most internationally recognized authors of those years.
- Doctor Mestre article is a jewel of general medical and endocrinological literature in Cuba, and should be known by present and future generations of health professionals.

Introducción

La acromegalia es un trastorno crónico, caracterizado por la hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) que es causada principalmente por un adenoma hipofisario. Dicha hipersecreción conduce a un exceso de producción de la hormona IGF-1, la cual media en la mayoría de las características fenotípicas y los efectos metabólicos de la GH. Otras de las características principales son que la edad promedio al momento del diagnóstico oscila entre los 40 y los 50 años, y que la acromegalia se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad, especialmente si no se trata oportunamente (1).

La primera descripción clínica, con todas las características de esta dolencia, la realizó Nicolas Saucerotte (1741-1812) en 1801. Posteriormente, en 1886, Pierre Marie (1853-1940) hizo aún más completa la representación de esta afección crónica y sugirió identificarla con el nombre de acromegalia.

En este trabajo se describe y analiza la primera referencia detallada en la literatura médica cubana sobre la acromegalia, realizada por el doctor Arístides Mestre Hevia (1865-1952). Dicho

artículo constituye una joya de la literatura médica en general y endocrinológica, en particular en Cuba, y debe ser conocida por las generaciones actuales y futuras de profesionales de la salud.

Descripción realizada por el doctor Mestre (extracto del artículo original)

El enfermo que tenéis delante se llama D. José Camporredondo y Real, natural de Navajeda (España) es soltero y tiene 53 años de edad; hasta hace pocos meses estuvo colocado de dependiente de una ferretería de esta ciudad, ocupación que tenía desde que salió de su país natal en 1862. El 14 de abril de este año ingreso en el Hospital "Mercedes" pasando á la sala de "Santa Margarita" á fines del pasado Julio, en cuya sala ocupa la cama no. 16. No hice más que verlo y diagnostique la acromegalia: lo cual en realidad no tiene nada de sorprendente; en efecto, aseguran los clínicos que es fácil el diagnóstico cuando se ha leído una descripción sintomática (1). Por el hábito exterior, clasificó Mr. Bertrand su caso; y Mr. Marie –según refiere Mr. De Souza-Leite (2) –diagnosticó de acromegálico á un doctor en medicina de origen israelita, que estaba sentado a su lado en un tranvía. En el presente enfermo me llamó inmediatamente

la atención el gran desarrollo de su cara, de sus manos y de sus piés, cuando fueron estos últimos descubiertos; y, sin embargo, este conjunto tan característico de la afección, no nos exime de hacer un diagnóstico diferencial que ha de ratificar la primera impresión, por segura que parezca el espíritu del médico más experto.

El examen de Camporredondo me hizo observar: la cabeza ovalada, el cráneo aumentado en su diámetro antero-posterior, dolicocefalo, aunque no como la cara, en la cual se ha desarrollado notablemente la nariz y el maxilar inferior; desarrollo también de los arcos superficiales más elevado el derecho que el izquierdo. El maxilar inferior; muy aumentado de tamaño, se desvía hacia el lado izquierdo (hipertrofia asimétrica); prognatismo. Las líneas del cráneo muy marcadas. Ligera macroglosia. Manos y pies uniformemente hipertrofiados; uñas anchas, cortas, estiradas longitudinalmente. Cifosis cervico dorsal bien apreciable. Brazo y antebrazos relativamente normales; no guardan proporción con el desarrollo de las manos. Cabeza inclinada hacia adelante. El arco dentario inferior sobresale delante del superior por el desarrollo asimétrico del maxilar inferior. Cartílagos tiroides pronunciado; la laringe parece algo aumentada; la voz grave. Las dos rodillas hipertrofiadas en su conjunto, (tiene dolor en ellas actualmente). La cresta anterior de la tibia muy marcada. Las piernas algo curva con la concavidad hacia adentro. Ligero edema maleolar (¿decúbito?). Las clavículas normales; el tórax no ofrece nada de particular, salvo la cifosis anotada. –Pulmones y corazón normales. Pulso regular, 78. Respiración normal. A la percusión no se nota la zona retroesternal de Erb. Temperatura axilar, 36,9. Las funciones

digestivas se efectúan bien: sin llegar á la bulimia y á la polidipsia, tiene buen apetito y viva sed. Suda excesivamente al menor esfuerzo. –El análisis de la orina recogida en 24 horas (1,050 gramos), hecho en Laboratorio Clínico del Hospital dio como resultado: densidad 1,012, reacción alcalina (á las 24 horas), color amarillo claro, no hay albumina ni azúcar; fosfatos, 8 gramos por 100 de orina. Desde hace algunos años, pocos deseos manifiesta por parte de sus funciones genitales; pene normal; hidrocele del lado derecho, con un quiste cebáceo en el escroto. –En la piel tiene varias verrugas, es algo oscura y se presenta un tanto desarrollada, en ciertas regiones, la circulación venosa (dorso del antebrazo izquierdo). –La sensibilidad al tacto un poco disminuida; en la llema de los dedos comienza á distinguir las dos puntas del estesiómetro al tener 21/2 milímetros de separación. La sensibilidad al dolor normal. La sensibilidad térmica exagerada, especialmente a la impresión del frio. El dinamómetro, á la presión de la mano derecha é izquierda, señala la misma cifra, 23,5. –En cuanto á los órganos de los sentidos, el examen del oído, gusto y olfato nada revela. El órgano de la visión fue detenidamente interrogado por mi buen amigo el joven y ya reputado oculista Dr. Ch. E. Finlay, cuya conclusión es: ojos perfectamente normales, excepto un ligero grado de hipermetropía, unido á la presbicia natural de su edad". –Su marcha es lenta, difícil, necesita de las muletas para andar. No se han hecho las exploraciones eléctricas. Los reflejos: rotuliano, abolido; cremastérico algo disminuido; abdominal y del pie, normales. Facultades intelectuales en buen estado.

En la tabla 1 se observan las medidas que he tomado en este enfermo:

Tabla 1.

	D.	Y.		D.	Y.
MANO- Circunferencia al nivel de la cabeza de los metacarpianos.	28	27	Ídem del grueso artejo.	12-5	12-5
Longitud de la interlínea articular del puño hasta la extremidad del medio.	19	19	Ídem del pequeño artejo.	7-3	7-3
Circunferencia de la falange del pulgar.	8-6	8-5	Circunferencia del antebrazo.	25	25
Circunferencia del medio al nivel de la articulación de la falange con la falangina.	8-5	8	Circunferencia del brazo [arriba del codo].	27	27
Circunferencia del pulgar (1ª falange).	8-5	8-5	Circunferencia del brazo [parte media].	24	24
Circunferencia del medio [2ª falange].	7-5	7-1	Circunferencia de la pantorrilla.	33	32-5
Circunferencia del índice [2ª falange].	7-7	7-	Circunferencia del muslo.	39	41
Circunferencia del anular [2ª falange].	7	6-5	Circunferencia del tórax [línea horizontal pasando por la extremidad libre del apéndice xifoides]	99	
Circunferencia del auricular [2ª falange].	6-1	6	Circunferencia del tórax [línea mamenolar]	97	
Espesor máximo de la mano al nivel de la eminencia tenar [con el compás de espesor].	4	3-5	Distancia de la horquilla externa a la punta del apéndice xifoides.	23	
Longitud del dedo medio a partir del pliegue palmar.	8-5	8-2	Circunferencia del cuello [nivel del cartílago tiroides].	40	
Ídem al anular.	7-8	7-5	Diámetro bihumeral.	45	
Ídem del auricular.	6-4	6	Brazos abiertos [extremidad de los medios.	143	
Ídem del índice.	7-4	7-3	Talla.	160	
Longitud de la palma de la mano desde la interlínea articular del puño hasta el pliegue palmar de la base del dedo medio.	12	12-2	De la raíz de los cabellos de la frente a la extremidad del mentón.	22	
Anchura de la palma de la mano en la parte media.	11	10-5	Ídem id.a la parte superior de los huesos propios de la nariz.	7	

Circunferencia del puño debajo de la extremidad ósea del antebrazo.	19	19	De los huesos propios de la nariz a la base de esta.	6
PIE- Longitud máxima.	26	26	De la base del tabique de la nariz a la parte inferior del mentón.	8-8
Circunferencia del pie parte media [más ancha].	30	29-5	Distancia entre los incisivos del maxilar superior e inferior [boca cerrada].	13
Ídem al nivel del cuello del pie.	24-5	24-3	Diámetro mentón occipital.	24-5
Ídem inmediatamente por debajo de los dos maléolos.	30-5	29-6	Diámetro antero-posterior del cráneo [de la glabella al occipucio].	20
			Diámetro bimalar [dos pómulos].	13-3
			Diámetro entre las dos apófisis mastoides.	13-8
			Diámetro biparietal.	13-7

Fuente: transcrito integralmente del original (2), excepto por los textos entre corchetes.

¿Qué antecedentes personales nos dá? Vino á Cuba en 1862; desde esa fecha ha estado de dependiente de ferretería, como ya os he dicho, hasta el mes de Marzo del corriente año, en que el dolor de su rodilla izquierda, la dificultad para moverse y andar y su estado general, que producía depresión de su ánimo, le hicieron suspender el trabajo e ir al Hospital con objeto de lograr alguna mejoría y poder volver a España. Recuerda que cuando niño padeció sarampión. A los pocos meses de llegar a Cuba, tuvo la fiebre amarilla. En 1863, próximamente notó desarrollo de sus manos y lo atribuyó al trabajo de cargar barriles de clavo y objetos pesados en la ferretería donde estaba colocado. Posteriormente, como diez años más tarde, le crecieron los pies notablemente, no encontraba zapatos hechos para él; en 1887, le aumentó de tamaño la cara, sobre todo la quijada, la cual se desvió hacia la izquierda. Después se le deformó la columna vertebral (cifosis cervico-dorsal) y tuvo lugar el aumento de las rodillas, primero la izquierda y después la derecha. Los brotes hipertróficos se acompañaban de dolores

vagos y desfallecimiento general. En 1887, con el desarrollo de la cara, sintió neuralgia, sobre todo del ramo maxilar inferior (sensación de corrimiento); desde esa fecha tiene hemiparesia derecha general, se siente más débil de todo ese lado del cuerpo. Hace como diez años que viene notando el timbre grave de su voz. Alguna que otra vez –muy de tarde en tarde– acusa cefalalgia ligera, la cual no le causa verdadera molestia. –Con respecto á sus antecedentes familiares, solo dice Camporredondo que sus padres eran saludables y murieron de avanzada edad: ni una palabra más sé de sus antepasados y familiares coetáneos.

Lo que os he relatado de este enfermo cae perfectamente dentro del cuadro sintomatológico trazado a la acromegalia" (2).

Este minucioso cuadro clínico lo presentó el doctor Mestre ante los miembros de la Sociedad de Estudios Clínicos de la Habana en 1896, y fue publicado en los archivos de la mencionada

sociedad, con el título de “Primera observación de acromegalia recogida en Cuba” (2).

En 1895, el doctor Alfredo Ledon de Sagua la Grande publicó para la Revista de Ciencias Médicas un caso de acromegalia, pero la descripción realizada por Mestre es considerada como la primera referencia detallada sobre este padecimiento en la literatura médica de Cuba (3).

Al comienzo de su artículo, el doctor Mestre se refirió a los trabajos pioneros del sabio médico francés Pierre Marie y también reseñó las descripciones aparecidas sobre esta enfermedad en artículos médicos en aquellos años, escritos por autores como J. Grasset, G. Rauzier, C. Verstraeten, Louza-Leite, Souque, Henrot, H. Bourges, M. R. Boltz y Lynn Thomas.

Como evidencia de la seguridad en el diagnóstico emitido, en el texto el doctor Mestre este continúa su exposición haciendo un pormenorizado diagnóstico sobre cómo diferenciar la acromegalia de varias enfermedades, entre las que se encuentran el mixedema, la osteítis deformante o enfermedad de Paget, la leontiasis ósea, la osteoartropatía hipertrofiante pneumónica, entre otras. Además, también señaló algunos aspectos clínicos relacionados con la evolución de la acromegalia, referidos por estudiosos del tema de aquella época y los comparó con los encontrados en su paciente.

Al referirse al tratamiento recomendado en estos casos, advirtió que es desconsolador y citó al doctor Hermann Eichhorst, quien expresó que: “la terapéutica es impotente en absoluto... y es forzoso combatir las molestias más culminantes” (2). Entre las sustancias más utilizadas de la farmacopea referida por algunos autores y que estaban fundamentalmente dirigidas a los síntomas como la cefalea o las manifestaciones de hipotiroidismo, se mencionó al yoduro de potasio, el arsénico, el fósforo, el licor de Fowler, la medicación ferruginosa, la hidroterápica cálida, las inyecciones o la ingestión de jugos glandulares, el polvo de glándula tiroidea disecada y la antipirina.

El tratamiento efectivo de la acromegalia no se logró hasta que Hochenegg, en 1908, extirpó con éxito un tumor hipofisario. Por otra parte, a principios de 1909, los médicos Gramegna en Turín y Béclere en París, trataron con radioterapia

la acromegalia (4). Adicionalmente, un paso importante en el tratamiento medicamentoso de esta dolencia ocurrió con la introducción en 1996 de la octreotida, considerada como el primer análogo de la somatostatina con uso terapéutico, mientras que en el 2007, en Estados Unidos se autorizó la venta de lanreotida (5-6).

De vuelta al texto, el doctor Mestre también hizo alusión a las lesiones anatomopatológicas, fundamentalmente en el esqueleto, las vísceras y la glándula pituitaria, descritas en la literatura médica a través de las autopsias realizadas a pacientes con acromegalia por Brigidi, Henrot, Klebs, Virchow, Broca, Balance y Hadden. En relación con la hipófisis, Mestre explicó: “Se ha encontrado constantemente hipertrofiada la glándula pituitaria. ‘Ella dilata la silla turca, separa la apófisis clinoides y produce en la base del cráneo una cavidad más o menos considerable’, esto explica los trastornos oculares de la acromegalia” (2).

Hacia el final del texto, el doctor Mestre se refirió a las posibles causas que originaron la acromegalia en su paciente, de acuerdo con las investigaciones más actuales hasta ese momento. Señaló que algunas observaciones asociaron el desarrollo de esta enfermedad con los antecedentes de infecciones bacterianas, enfermedades neurológicas, histeria, alcoholismo, frío e incluso un origen congénito. También mencionó algunos datos estadísticos en estos enfermos de variables como el sexo, la edad, la raza y la herencia.

En este punto, el doctor Mestre puso de evidencia el insuficiente conocimiento que existe sobre la etiopatogenia de la acromegalia y planteó que: “Ha continuado la hipótesis: de ese movedizo terreno aún no se ha salido” (2) y relató que, según Klebs, la enfermedad se origina en la “persistencia de la glándula timo” (2, p149); para Freud y Verstraeten guarda relación con un “trastorno del desarrollo” (2, p149), y para Freud y Campbell era “La idea de que la acromegalia sea una suerte de evolución regresiva hacia el tipo antropoide...” (2).

En este punto vale la pena preguntarse si Mestre finalmente reconoció que la teoría formulada por Pierre Marie guardaba más relación con los datos anatomopatológicos encontrados,

pues "...para él es una 'especie de distrofia sistemática', cuyo lugar en nosología será bastante próximo al del mixedema y que tendrá con un órgano todavía desconocido en su función trófica [cuerpo pituitario?] las relaciones análogas a los que ligán el mixedema a ciertas lesiones o a la ablación del cuerpo tiroides" (2).

Así, Mestre concluyó esta idea citando nuevamente a Marie y a Marinesco, quienes premonitoriamente expresaron que: "Si esta hipótesis resulta exacta, la patogenia de esta importante enfermedad entra en vía de ser elucidada" (2).

Ciertamente, la teoría hipofisaria de la acromegalia no fue aceptada fácilmente. Fue Minkowsky quien la planteó, un año después de la descripción de Marie, pero hubo una gran oposición a ella. También, en 1892, estuvo Massalongo como defensor de esta hipótesis en la Universidad de Padua, pero sin dudas, el hecho que contribuyó a consolidar esta teoría fue el estudio histológico de la hipófisis, realizado por Karl Benda en 1900 (4).

Así, la presencia de concentraciones elevadas de GH en la acromegalia no pudo ser demostrada hasta 1948 por Kinsell *et al.*, y la estructura tridimensional de esta hormona fue determinada en 1987 (7).

En las líneas finales de este singular e histórico escrito, el doctor Mestre se refirió a las opiniones bien fundamentadas de los doctores Brissaud y Meige, en cuanto a la etiología común del gigantismo y la acromegalia, de la cual él erróneamente se aparta por considerar que estas dos enfermedades son "...estados diferentes" (2).

El paciente referido por Mestre falleció un año después, como consecuencia de una insuficiencia valvular de la mitral. El doctor Enrique Fortún y Andrés le realizó la necropsia, donde encontró, entre otros hallazgos patológicos, que la glándula pituitaria, muy adherida a la silla turca, tenía el tamaño de una nuez pequeña. La silla, ensanchada notablemente (lo que había determinado el aplanamiento de las apófisis crinoideas), presentaba una excavación profunda (8).

Conclusiones

El doctor Mestre describió detalladamente las manifestaciones clínicas encontradas en un paciente con acromegalia y también se refirió a otros aspectos como el diagnóstico diferencial, el tratamiento recomendado, las lesiones anatomopatológicas y las posibles causas que originaban esta enfermedad. Hizo mención a las investigaciones sobre esta afección y a los autores más reconocidos internacionalmente en aquellos años. Por ello, se considera que el artículo del doctor Mestre es la primera referencia sobre acromegalia publicada en Cuba y constituye una joya de la literatura médica en general y endocrinológica en particular, la cual debe ser conocida por las generaciones actuales y futuras de profesionales de la salud.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés en la publicación y escritura de este artículo.

Implicaciones éticas

El autor no tiene implicaciones éticas por declarar, ni en la escritura ni en la publicación del presente artículo.

Referencias

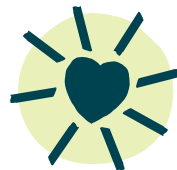
- [1] Zahr R, Fleseriu M. Updates in the diagnosis and treatment of acromegaly. *Eur Endocrinol.* 2018;14(2):57-61. <https://doi.org/10.17925/ee.2018.14.2.57>
- [2] Mestre A. Primera observación de acromegalia recogida en Cuba. *Archivo de la Sociedad de Estudios Clínicos de la Habana,* 1896;7(5):129-51.

- [3] Ledon A. Sobre la acromegalia. *Revista de Ciencias Médicas*. 1895;10(12):142. <https://www.webwire.com/ViewPressRel.asp?aId=46465>
- [4] Amaro S. Breve historia de la endocrinología. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1975. 210 p.
- [5] Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med*. 1996;334(4):246-54. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601253340408>
- [6] U. S. Food and Drug Administration. FDA Approves New Drug to Treat Rare Disease Acromegaly. Estados Unidos: FDA; 2007.
- [7] Abdel-Meguid SS, Shieh HS, Smith WW, Dayringer HE, Violand BN, Bentle LA. Three-dimensional structure of a genetically engineered variant of porcine growth hormone. *Proc Natl Acad Sci*. 1987;84:6434-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC299091/pdf/pnas00333-0118.pdf>
- [8] Fortún A. Autopsia de un caso de acromegalia. *Revista de Ciencias Médicas*. 1896;40(1):2.

PRALUENT[®]: UN **POTENTE*** iPCSK9 QUE CUMPLE TODOS LOS REQUISITOS



La única TML (además de las estatinas) asociado con una reducción de la mortalidad por todas las causas¹



Reducción intensiva, rápida y sostenida del C-LDL¹



El 95% de los pacientes con SCA alcanzó el objetivo de C-LDL



15% RRR en mortalidad por todas las causas¹



Lapicero dos veces al mes para sus pacientes que requieren una reducción >60% del C-LDL¹

LLT: Terapia hipolipemiante; C-LDL: Colesterol de baja densidad; RRR: Reducción relativa del riesgo; iPCSK: Inhibidor de la proproteína convertasa subtilisina kexina; SICA: Síndrome isquémico coronario agudo.

Referencia: 1. Praluent[®] Product information.

Material de propiedad exclusiva de Sanofi dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa.

Es estrictamente prohibido compartir este material con terceros.

Más 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: 601 756 9030 infomedica.colombia@sanofi.com

PRALUENT - COMPOSICIÓN

Principio activo: Alirocumab

Cada lapicero prellenado (LPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab. Cada lapicero prellenado (LPL) de 2 mL para un solo uso contiene 300 mg de alirocumab. Cada jeringa prellenada (JPL) de 1 mL para un solo uso contiene 75 mg o 150 mg de alirocumab. Excipientes: Solución acuosa que contiene histidina, sacarosa y polisorbato 20. Cada LPL o JPL de 75 mg/mL contiene 8 mM de histidina, 100 mg de sacarosa, 0,1 mg de polisorbato 20 y agua para inyección (USP), a pH 6,0. Cada LPL o JPL de 150 mg/mL contiene 6 mM de histidina, 100 mg de sacarosa, 0,1 mg de polisorbato 20 y agua para inyección (USP), a pH 6,0.

Para reportes de eventos adversos:

Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com



QR PRALUENTE

sanofi



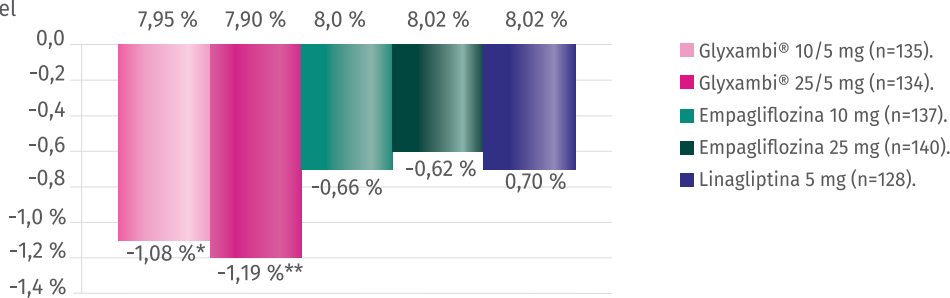
Una combinación ÚNICA

Reduzca significativamente la HbA1c de sus pacientes que tienen DM2 con respecto al nivel basal en la semana 24¹:



Media de HbA1c del nivel basal (%):

Media ajustada del cambio respecto del nivel basal en la HbA1c (%).



Reducción significativa de la HbA1c con GLYXAMBI® vs. componentes individuales.

*Diferencia entre ramas Glyxambi® 10/5 mg y Empagliflozina 10 mg: -0,42 % (95 % IC -0,59,-0,25) p<0,001.

**Diferencia entre ramas Glyxambi® 25/5 mg y Empagliflozina 25 mg: -0,58 % (95 % IC -0,75,-0,41) p<0,001.

GLYXAMBI® un único comprimido, una vez al día^{2, †}:



10/5 mg[§]

10 mg de empagliflozina.
5 mg de linagliptina.



25/5 mg[§]

25 mg de empagliflozina.
5 mg de linagliptina.



GLYXAMBI® PUEDE TOMARSE CON O SIN ALIMENTOS, EN CUALQUIER MOMENTO DEL DÍA².

Le invitamos a registrarse a Conectados, la comunidad científica de Boehringer Ingelheim.

El sitio web está destinado exclusivamente a los profesionales de la salud.

Conoce más escaneando el código QR:



NOTAS: DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada. † Estudio EMPA-REG OUTCOME®: El desenlace primario fue el compuesto de muerte CV, IM no fatal, definido como 3P-MACE. En pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad CV establecida, adicionado al tratamiento estándar. § El tamaño de los comprimidos no es el real. Imagen de referencia.

REFERENCIAS: 1. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. Diabetes Care. 2015;38(3):384-393. 2. Información para prescribir GLYXAMBI® en Colombia.

Las etiquetas y materiales de empaque pueden diferir vs. las aprobadas en la Autoridad Sanitaria Colombiana, ya que este material es armonizado para varios países. 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) 5141440, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Avenida Calle 116 No 7 – 15 Oficina 1401, Piso 14, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-104762.



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

Glyxambi®



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ESCANEANDO EL CÓDIGO QR.

Jardiance®



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ESCANEANDO EL CÓDIGO QR.

Trayenta®



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR ESCANEANDO EL CÓDIGO QR.

Política editorial

Enfoque y alcance

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* se dedica a la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión y casos clínicos del interés de la comunidad científica y de profesionales de la salud, especialistas y residentes de Endocrinología y de otras especialidades médicas que se sirven de las investigaciones en esta área. Algunos temas de interés principal para la revista son:

- Diabetes
- Osteoporosis
- Obesidad y nutrición
- Dislipidemias
- Endocrinología pediátrica
- Disforia de género
- Biología molecular y Endocrinología
- Tecnologías endocrinas
- Educación en Endocrinología
- Historia de la Endocrinología

La frecuencia de publicación de la revista es continua, en formato digital, con cuatro números publicados en cada volumen. La revista funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", con un licenciamiento de Creative Commons "de atribución, no comercial y sin obras derivadas" (BY-NC-ND). La Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE) financia en su totalidad la revista pues no cobra costos de sometimiento ni de publicación a sus autores.

Los manuscritos que recibe la revista son arbitrados por pares y para ello adopta el sistema "doble ciego", con el fin de garantizar la mayor independencia posible e integridad científica en la selección de sus contenidos. Igualmente, en lo relacionado con la aceptación del sometimiento de manuscritos y como columna vertebral de la gestión de sus procesos, la revista se adhiere a las recomendaciones del International Committee of

Medical Journal Editors (ICMJE) y a las directrices de transparencia y buenas prácticas en la edición científica del Committee on Publication Ethics (COPE).

Generalidades del proceso de publicación

Originalidad y exclusividad. Los manuscritos que se sometan a la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo deben ser originales, no publicados, ni pueden estar siendo considerados para publicación en otros medios. La postulación simultánea a otras revistas será considerada como una falta grave y será motivo de rechazo de un manuscrito.

Ética. La revista sigue las indicaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Para cualquier dilema ético o mala práctica que se identifique, se seguirán los procedimientos recomendados por estas organizaciones.

Sistema de evaluación. La revista sigue el sistema de evaluación "doble ciego" para seleccionar los manuscritos que publica. Es decir, reserva la identidad tanto de evaluadores como de autores para propiciar la mayor independencia posible en la toma de decisiones.

Edición profesional. Los artículos aprobados serán sometidos a un proceso de edición profesional (corrección de estilo, diseño y diagramación, cotejo, marcación de archivos finales) y de normalización para adaptarse a todas las convenciones editoriales necesarias para su publicación en distintos formatos (PDF, HTML, XML).

Acceso y Creative Commons. La revista es de acceso abierto inmediato, con una licencia Creative Commons de "atribución, no comercial, sin derivadas" (BY-NC-ND) y funciona bajo el modelo "diamante". También permite el

autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

Cesión y derechos. La revista pide la cesión de los derechos de los artículos para poder formalizar su publicación. No obstante, se permite el uso o la reproducción de los artículos para fines educativos, académicos o científicos, siempre y cuando se conceda la referencia completa a la publicación original.

Costos para autores. La revista no tiene ningún costo para los autores, ni de sometimiento ni de publicación. Se sostiene con recursos de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Preservación digital. La revista tiene política de preservación digital y suscribe sus contenidos al proyecto de Portico.

Ética

La Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo orienta su política de ética e integridad científica con base en las recomendaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

En lo que corresponde a las buenas prácticas en edición y a los criterios de transparencia, se adoptan las recomendaciones de los 16 principios del COPE; a continuación, se describe cómo la revista refleja tales principios en su día a día:

1. **Sitio web:** la revista funciona en una plataforma de Open Journal Systems e incluye toda la información veraz y actualizada sobre su enfoque, alcance, espectro temático, estructura editorial, política y procedimientos.
2. **Nombre de la revista:** la revista ha sido consistente en su nombre, desde su creación, y no da lugar a equívocos con otras publicaciones.
3. **Proceso de revisión por pares:** la revista describe de manera minuciosa su proceso de evaluación por pares, bajo el sistema "doble ciego".
4. **Propiedad y gestión:** la revista es auspiciada por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).
5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. **Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación:** la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa especifica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.

13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.
14. **Fuentes de ingresos:** la revista es subvencionada, completamente, por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE); su propósito, además, es científico; busca contribuir al avance del conocimiento en Endocrinología y a las particularidades del contexto latinoamericano en el ejercicio profesional de la Endocrinología.
15. **Publicidad:** la revista hace pauta publicitaria, pero tiene una nota legal en la que se aclara que ninguno de los anunciantes tiene influencia en la selección o publicación de los contenidos de la revista. El proceso de aprobación de manuscritos está cimentado en la evaluación por pares externos.
16. **Marketing directo:** la revista no realiza estrategias de marketing directo ni tiene fines comerciales; no tiene ningún interés en ese sentido ni cobros para los autores. Su intención está en crear una comunidad de colaboradores (autores, evaluadores, editores) y una audiencia de lectores diversa e incluyente, dentro de las particularidades de su área y de su espectro temático.

Con respecto a la presentación de los manuscritos y siguiendo las recomendaciones del ICMJE, los autores deben tener en cuenta tres aspectos esenciales:

- a) *Criterios que definen la autoría o coautoría:*
 1. Un autor es aquel que hace contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de un manuscrito o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos que contiene un manuscrito.
 2. Un autor participa en la escritura del manuscrito o en una revisión crítica de los contenidos del manuscrito.
 3. Un autor participa en la aprobación de la versión definitiva de un manuscrito.

4. Un autor es el que está de acuerdo con todas las partes de un manuscrito y responde por la precisión o por la integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

b) *Declaración de conflicto de intereses:*

Los autores deben declarar cualquier conflicto de intereses que pueda, potencialmente, afectar las repercusiones o la interpretación de los resultados de su manuscrito. De tal manera, los autores deberán cumplimentar y enviar, junto con la postulación de su manuscrito, un formato de declaración de conflicto de intereses que proporciona la revista, de acuerdo con las directrices del ICMJE.

c) *Implicaciones éticas de las investigaciones:*

Los autores cuyas investigaciones hayan sido sometidas a valoración del comité de ética de su respectiva institución u organización financiadora, deben presentar ese aval a la revista, junto con el sometimiento del manuscrito.

Así mismo, se debe declarar de manera directa, en el manuscrito y en su metodología, cuáles son las implicaciones éticas de la investigación que se ha llevado a cabo. La revista también podrá pedir revisiones adicionales sobre el manuscrito presentado y la investigación que se presenta, si se identifica alguna preocupación ética de parte del editor jefe, del editor responsable del proceso o del comité editorial y científico de la revista.

Por otro lado, se espera que todos aquellos que colaboran en la revista desde diferentes roles (autores, revisores, editores o equipo editorial), actúen bajo una perspectiva de integridad científica y que su comportamiento y decisiones correspondan a un enfoque científico, siempre buscando la transparencia y la generación o validación del conocimiento, en este caso, para el avance de la Endocrinología y de las áreas afines a la revista.

En cuanto a los roles principales de aquellos que participan en la revista, en resumen, debemos señalar lo siguiente:

Autores. Se espera que los autores de la revista no incurran en comportamientos como el plagio, la fabricación de datos o la manipulación de resultados, el reciclaje de textos o la postulación simultánea a otras revistas o medios de publicación (para enumerar algunos de los problemas éticos más frecuentes). También es importante que los autores que someten trabajos a la revista tengan un interés genuino por publicar y que mantengan su participación a lo largo de todo el proceso: evaluación por pares, correcciones, producción editorial y pospublicación. La calidad final del trabajo y el impacto que pueda tener el mismo, en el tiempo, depende en buena parte del interés de los autores.

Revisores. Los revisores deben tener un enfoque científico, académico, en todo momento, al evaluar los manuscritos. La revista evalúa manuscritos, no personas y los conceptos deben elaborarse bajo ese principio, evitando los ataques personales a los autores. También los revisores deben evitar usos indebidos tanto de los manuscritos como de los datos de las investigaciones que se les ha confiado. La suplantación es igualmente una mala práctica; la revista selecciona y convoca a sus revisores con base en su formación académica, experiencia y publicaciones, así que transferir la responsabilidad de evaluar un manuscrito a una tercera parte (estudiante, residente, colega), sin consultar las razones para ello al editor jefe de la revista, es inaceptable y debe evitarse.

Editores o equipo editorial. Los editores y el equipo editorial de la revista deben velar porque los principios de transparencia y los procesos y procedimientos de la revista se realicen de la mejor forma posible, procurando un trato justo para todas las partes involucradas. Más que ejercer como "guardianes" (*gatekeepers*) del

conocimiento, los editores (y su equipo) han ser "colaboradores discretos" de los autores. Su intención debe concentrarse en que la revista sea un repositorio confiable de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

Con respecto a las correcciones o retractaciones de los artículos publicados en la revista, lo siguiente:

Correcciones. Las correcciones sobre un artículo publicado se harán siempre y cuando el error que se identifique en el artículo pueda llevar a equívocos importantes (un error en la filiación de un autor, de un Orcid, error en nombres, entre otras cosas) o que afecte su interpretación, por una omisión o error no intencional, de redacción o de formato.

Retracciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* tiene un sistema de evaluación "doble ciego" que se desarrolla a través de las siguientes etapas:

Revisión de documentos para formalizar sometimiento. Los trabajos sometidos a la revista deben venir acompañados de dos documentos que solicita la revista: un formato de conflictos de interés, debidamente cumplimentado por todos los autores, y una carta de

sometimiento y compromiso, en la que se presenta el manuscrito y se reafirma la original y se previene la postulación simultánea.

Revisión editorial (antiplagio y permisos). Si los manuscritos cumplen con los documentos para formalizar su sometimiento a la revista, serán verificados a través de un *software* antiplagio para corroborar su originalidad y buen uso de textos o de contenidos protegidos por derechos de autor.

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

Finalmente, en esta fase, el manuscrito será revisado en cuanto a su estructura y de ser necesario, el editor jefe o el editor responsable del proceso, solicitará ajustes a los autores o incluso, podrá descartar su publicación por asuntos de calidad, correspondencia con el espectro temático de la revista o algún tipo de consideración ética.

Evaluación por pares. Una vez los manuscritos superen la fase de formalización de la postulación y revisión editorial, comenzarán su proceso de evaluación por pares. La revista localizará pares expertos en el tema de cada manuscrito y los invitará a hacer una lectura concienzuda para establecer sus condiciones de calidad científica. Los resultados posibles de esta intervención de los pares son:

1) manuscrito aprobado sin modificaciones;

2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma; 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes de fondo (sujeto a verificación de las correcciones); 4) manuscrito rechazado.

En el caso de que se presenten conceptos contradictorios, en los que un revisor aprueba y otro rechaza, se someterá a la revisión de un tercer par o a una revisión y decisión del editor jefe o del editor responsable del proceso.

Correcciones y verificación de correcciones. La solicitud de correcciones, ajustes y aclaraciones por parte de los autores de los manuscritos es un proceso completamente usual en la revisión por pares. Los tiempos de entrega de las correcciones serán establecidas por el editor de la revista o por la coordinación editorial y de acuerdo con la complejidad de las mismas.

En el caso de que un autor no pueda cumplir con el cronograma sugerido para hacer las correcciones, se debe informar al editor, con la respectiva explicación. Si se presenta una falla repetida en el cumplimiento de los plazos de entrega de correcciones, el manuscrito será rechazado y el autor no podrá volver a presentarlo a la revista.

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

Resultados. La revista emitirá un resultado oficial en dos momentos: primero, una vez se tengan consolidados los conceptos de los revisores y, segundo, una vez se reciban y se verifiquen las correcciones. En el caso del segundo resultado, este podrá ser positivo o negativo, de acuerdo con la calidad y minuciosidad de las correcciones que efectúen los autores. La decisión definitiva, entonces, se dará en este segundo resultado, luego de la verificación de los ajustes.

Tiempos. El proceso de evaluación de un manuscrito, entre su sometimiento y decisión final, tomará, en promedio, un trimestre. Algunos procesos podrán resolverse en menos tiempo, de acuerdo con los temas y la disponibilidad de los pares y otros, dilatarse un poco más.

De cualquier forma, la revista procurará ofrecer un resultado de evaluación lo más pronto posible a los autores, con el fin de que tengan certeza de su probable publicación o de que puedan disponer del manuscrito para someterlo a otra revista, en caso de que la respuesta sea negativa.

Presentación de manuscritos

Tipos de manuscritos

La revista acepta el sometimiento de los siguientes tipos de manuscritos para su proceso de publicación:

Artículos originales de investigación.

Estos artículos describen los resultados de investigaciones terminadas y siguen la siguiente estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Revisiones sistemáticas. Las revisiones son artículos que abordan la literatura específica de un tema, siguiendo un protocolo, y pueden tener un enfoque cualitativo (sin metaanálisis) o con (metaanálisis). La estructura de las revisiones sistemáticas será esta:

Título, resumen y palabras clave, introducción, métodos, resultados, discusión, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura

de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Casos clínicos. Los casos clínicos deben buscar aportar conocimiento para la toma de decisiones en el diagnóstico, manejo de pacientes, dilemas éticos o para fortalecer las capacidades en la clínica o en el ejercicio médico profesional. Los casos seguirán la estructura sugerida para los casos o reportes clínicos de CARE (<https://www.care-statement.org/checklist>).

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las tres mil (3000) palabras, sin incluir referencias.

Historia de la Endocrinología. Los manuscritos sobre la historia de la Endocrinología abordan o recuperan un tema específico en la evolución, a través del tiempo, de la Endocrinología. Tales artículos deben tener siempre esta estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, desarrollo de contenidos (con apartados libres, de acuerdo con los propósitos del autor y del tema) y conclusiones. También debe incluir un apartado de declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT, si el manuscrito está escrito en coautoría), agradecimientos (si el autor lo prefiere) y referencias.

La extensión máxima de esos manuscritos, será de seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Página del residente. La revista tiene destinado un espacio para publicar artículos originales, revisiones o casos clínicos, escritos por residentes. La estructura de tales manuscritos debe seguir la que le corresponda, de acuerdo con su tipología textual (originales, revisiones, casos).

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas. En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título, resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

Idiomas. La revista recibirá manuscritos escritos originalmente en español e inglés y, en caso de aprobarse, se publicarán en el idioma que corresponda. En el caso de los metadatos de los manuscritos (título, resumen y palabras clave), se presentarán en ambos idiomas. El autor debe presentar los metadatos en ambos idiomas, con la postulación inicial de su manuscrito.

Estructura de los manuscritos

La estructura de los manuscritos depende del tipo al que corresponda. Sin embargo, hay algunos aspectos comunes que se deben tener en cuenta en la preparación de todos los manuscritos:

Portadilla. Los manuscritos deben tener una portadilla que está compuesta por los siguientes elementos: título, información de los autores, resumen estructurado, palabras clave. En cuanto a la presentación de estos cuatro aspectos, hay que considerar algunas particularidades:

a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.

b) **Información de los autores.** Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

Para el caso de autores afiliados a instituciones colombianas, se sugiere que se tramite el registro de su hoja de vida en el CvLAC del Minciencias:

<https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/EnRecursoHumano/buscador.do>

Los autores que ya tienen CvLAC, deben revisar que esté actualizado, con su filiación vigente al último año.

Así mismo, en el manuscrito se debe designar claramente cuál será el autor de correspondencia, quien servirá de intermediario entre los demás autores y las comunicaciones que se tengan con la revista, a lo largo del proceso de publicación.

c) **Resumen estructurado.** Los resúmenes deben presentarse por ítems, de manera que reflejen la estructura de los manuscritos, de acuerdo con cada tipología, y no deben superar las 250 palabras. Por ejemplo, los resúmenes de los artículos de investigación deben tener: introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones.

d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos

clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

<https://decsfinder.bvsalud.org/dmfs>

Cuerpo del texto. Los manuscritos deben seguir la estructura que se ha señalado para la tipología textual a la que corresponda (ej. Artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y casos clínicos).

Con respecto a las figuras y tablas del manuscrito, siempre deben estar llamadas en algún apartado del texto y deben especificar su título y fuente.

Estilo de citación. La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual, sobre el estilo Vancouver, en el capítulo 5, entre las páginas 79 a 98:

<https://ediciones.uniandes.edu.co/Documents/manual.pdf>

En el caso de los manuscritos presentados en inglés, se sugiere consultar los casos y estructura de las citas en:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Adicionalmente, se pide a los autores que verifiquen cuáles de las referencias que han usado tienen doi (*digital object identifier*) y que lo incluyan activo en cada caso. Para identificar los doi de las referencias, se debe incluir el bloque de referencias del manuscrito aquí y luego dar enviar (submit):

<https://apps.crossref.org/SimpleTextQuery>

Sometimiento

Cualquier autor que esté interesado en someter un manuscrito a la Revista Colombiana Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, debe tener en cuenta estos 4 aspectos:

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

Los manuscritos que no se postulen a través de la plataforma, no serán procesados. No obstante, si llega a experimentar algún inconveniente con el sometimiento, por favor, comuníquese al siguiente correo-e de la revista: revista@endocrino.org.co

Download here in English



[Authors Guidelines](#)