

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 11, número 4, 2024

En esta edición

La hipocalcemia severa, una emergencia endocrina de difícil manejo

Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con DM tipo 1, en debut o ya conocida, con diagnóstico de cetoacidosis diabética

Evaluación de la calidad del reporte de ecografía en patología tiroidea: comparación contra una propuesta de consenso

La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana

Historia natural de la tiroiditis posparto: una revisión narrativa

Síndrome de hueso hambriento, ¿es posible prevenirlo?

Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo

Guillain-Barre syndrome as a manifestation of Cushing's disease secondary to Crooke's cells tumor

Fisiopatología del gen AIRE en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura

Paleopatología: tibias en hoja de sable, un caso de osteomalacia en un esqueleto de la necrópolis muisca de Usme

Consenso colombiano de tumores neuroendocrinos intestinales y síndrome carcinoide



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



SOLIQUA®

insulina glargina (100 U/mL) & lixisenatida

¿Cómo iniciar SOLIQUA®?

Pacientes que no alcanzaron metas con tratamientos antidiabéticos orales e iniciarán con SOLIQUA® como primer inyectable¹

Pacientes sin tratamiento previo con insulina basal

INICIA 10 U

LAPICERO RECOMENDADO



Insulina Glargina 100 u + Lixisenatida 50 Mcg

Pacientes que no alcanzaron metas con insulina basal e intensificarán su tratamiento con SOLIQUA®¹

Pacientes con dosis previa de insulina basal <20 U

INICIA 10 U



Insulina Glargina 100 u + Lixisenatida 50 Mcg

Pacientes con dosis previa de insulina basal entre 20 y <30

INICIA 20 U



Insulina Glargina 100 u + Lixisenatida 50 Mcg

Pacientes con dosis previa de insulina basal entre ≥30 y ≤60

INICIA 30 U



Insulina Glargina 100 u + Lixisenatida 33 Mcg

CADA 24 HRS **1 vez al día**

Durante la hora previa a cualquier comida

Referencia: 1. Información para prescribir de SOLIQUA®.

MAT-BO-2400133 V1 (OCT2024)

Material dirigido al profesional de la salud que prescribe y dispensa, para uso como material de entrenamiento exclusivo de Sanofi. Es estrictamente prohibido compartir este material con terceros.

Sanofi no promociona ni promueve el uso de sus productos/ medicamentos en forma diferente al aprobado por la Autoridad regulatoria e incluida en la información de prescripción o ficha técnica. Para reportes de eventos adversos: En todo Caribe y Centroamérica: drugs.camwi@sanofi.com. Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com Perú: Farmacovigilancia.peru@sanofi.com Mayor información a disposición en el Departamento Médico: En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business. Piso 9. Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237 infomedica.colombia@sanofi.com Centro América y Caribe:

Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 26, Calle 50 y Av. Aquilino de la Guardia Obarrio- Cuidad de Panamá, República de Panamá Telf.: (507) 382-9500. Centro América y Caribe: infomed.pac@sanofi.com Sitio web: <http://www.sanofi.com.pa//pa/sp/index.jsp> En Perú: Sanofi-Aventis del Perú. Av. Javier Prado Este 444 Piso 15, San Isidro, Telf. (+51) 631-9100. Informacionmedica@sanofi.com

SOLIQUA: COMPOSICIÓN Principio activo: Insulina glargina (100 U/mL) + lixisenatida

SOLIQUA® pluma/lapicera prellenada/precargada de 10 - 40 que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 50 mcg de lixisenatida.

SOLIQUA® pluma/lapicera precargada de 30 - 60 que contiene por ml: 100 unidades de insulina glargina y 33 mcg de lixisenatida.

El producto se administrará por vía parenteral (subcutánea).

Registro Sanitario Perú BE-01205 y BE-01206

sanofi



Información para Prescribir CO/PAC/PERÚ:
<https://www.campus.sanofi/co/productos/soliqua/informacion-para-prescribir>

Tabla de contenidos

Editorial

La hipocalcemia severa, una emergencia endocrina de difícil manejo

Amanda Páez-Talero

482

Artículos originales

Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con DM tipo 1, en debut o ya conocida, con diagnóstico de cetoacidosis diabética

Camila Céspedes Salazar, Julio David Silva León, Sofía Ortegón Ochoa, María Natalia Serrano Macías, Catalina Forero Ronderos

486

Evaluación de la calidad del reporte de ecografía en patología tiroidea: comparación contra una propuesta de consenso

José Daniel Mosquera Restrepo, Álvaro Sanabria

500

La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana

Karenth Milena Rodríguez Córdoba, María Carolina Pustovrh

512

Artículos de revisión

Historia natural de la tiroiditis posparto: una revisión narrativa

Nathalia Buitrago Gómez, Natalia Aristizabal, Andrés Felipe García, José Luis Mosquera Agudelo, Silvana Jiménez Salazar, Santiago Saldarriaga Betancur

524

Síndrome de hueso hambriento, ¿es posible prevenirlo?

Angélica María González Clavijo, Cristian Camilo Amado Medina, Marco Sebastián Rincón Torres

536

Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo

Alfredo Jácome-Roca

548

Caso clínico

Guillain-Barre syndrome as a manifestation of Cushing's disease secondary to Crouke's cells tumor

Guillermo Edinson Guzmán, Veline Martínez, Raúl Assad, Luis Escobar, María Alejandra Urbano, María Angelica Guerra

564

Página del residente

Fisiopatología del gen AIRE en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura

María Alejandra Rueda Perea, Cristina Isabel Coronado Silva, Jorge Andrés Fernández Franco, Juan Camilo Mendoza Díaz, Carlos Arturo Reverend Lizcano

572

Historia de la Endocrinología

Paleopatología: tibias en hoja de sable, un caso de osteomalacia en un esqueleto de la necrópolis muisca de Usme

Hugo Sotomayor Tribín

582

Consensos

Consenso colombiano de tumores neuroendocrinos intestinales y síndrome carcinoide

Luis Felipe Fierro Maya, Claudia P. Córdoba Carreño, Andrés A. Cuéllar-Cuéllar, Helena Facundo Navia, Andrés Flórez Romero, Angélica M. González Clavijo, Deyanira González Devia, Oscar A. Guevara Cruz, Julián G. Rojas Camacho, Leonardo J. Rojas Melo, Alejandro Román González, Alfredo E. Romero Rojas, Jesús O. Sánchez Castillo, Mireya Tapiero García

594

Política editorial

611

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

Katherine Restrepo Erazo, MD. (Cali, Colombia)
Alejandro Román-González, MD. (Medellín, Colombia)
Amanda Páez Talero, MD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Eduardo Jiménez Canizales, MD. (Bogotá, Colombia)
Henry Tovar Cortés, MD. (Bogotá, Colombia)
Luis Felipe Fierro Maya, MD. (Bogotá, Colombia)
Luz Ángela Casas Figueroa, MD. (Cali, Colombia)
William Rojas García, MD. (Bogotá, Colombia)
Alberto M. Pedroncelli, MD (Lund, Suecia)
Javier Escalada, MD. (Navarra, España)

Comité editorial y científico

Ernesto Bernal-Mizrachi, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)
Jorge Eduardo Caminos Pinzón, MSc. PhD. (Bogotá, Colombia)
Marco Danon, MD. (Miami, Estados Unidos)
Gustavo Duque Naranjo, MD, PhD. FRACP. (Sydney, Australia)
Camilo Jiménez Vásquez, MD. (Houston, Estados Unidos)
Guido Lastra González, MD. (Columbia, Estados Unidos)
Fernando Lizcano Losada, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)
Carlos Olimpo Mendivil Anaya, MD. PhD. (Bogotá, Colombia)
Andrés Julián Muñoz Muñoz, MD. (Ann Arbor, Estados Unidos)
Alexia Peña Vargas, MD. PhD. FRACP. (Adelaide, Australia)
Myriam Sánchez de Gómez, MSc. (Bogotá, Colombia)
Jaime E. Villena Chávez, MD. (Lima, Perú)
Fabian Pitoia MD., PhD. (Buenos Aires, Argentina)

Junta Directiva ACE 2023 – 2025

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Katherine Restrepo, MD. (Cali, Colombia)

Vicepresidente: José Luis Torres, MD. (Medellín, Colombia)

Secretario: Luis Felipe Fierro, MD. (Bogotá, Colombia)

Capítulo Bolívar Grande: Alejandro Castellanos, MD. (Montería, Colombia)

Capítulo Caribe: Sonia Gómez, MD. (Barranquilla, Colombia)

Capítulo Central: Ariana Sierra, MD. (Bogotá, Colombia)

Capítulo Eje Cafetero: Alejandro Marín, MD. (Pereira, Colombia)

Capítulo Noroccidente: Alejandro Román, MD. (Medellín, Colombia)

Capítulo Nororiente: Lina Pradilla, MD. (Bucaramanga, Colombia)

Capítulo Suroccidente: Hernando Vargas, MD. (Popayán, Colombia)

Fiscal médico: César A. Gutiérrez, MD. (Bogotá, Colombia)

Coordinación Editorial

Paula Alejandra Rodríguez Garnica
Correo-e: revista@endocrino.org.co

Natalia Andrea Arcila Murcia
Teléfono: (00571) 6420243 – 6420245
Página web: <http://revistaendocrino.org>



Manfred Acero Gómez
Dirección Editorial
Entrelibros
Correo-e: revendocrino.ace@entrelibros.co

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

Corrección de estilo: Entrelibros S.A.S
Diseño: Julián Arcila-Forero
Diagramación: Laura García Tovar
Entrelibros S.A.S

Editorial

La hipocalcemia severa, una emergencia endocrina de difícil manejo

Amanda Páez-Talero  ¹

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

Cómo citar: Páez-Talero A. La hipocalcemia severa, una emergencia endocrina de difícil manejo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e927. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.927>

Recibido: 27/Noviembre/2024

Aceptado: 02/Diciembre/2024

Publicado: 13/Diciembre/2024


En la práctica de la Endocrinología son raras las complicaciones que ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero una de ellas es la hipocalcemia severa, la cual puede presentarse con síntomas de tetania, espasmo cardiopedal, convulsiones, disminución de la contractilidad miocárdica e incluso muerte (1). Para reducir la morbimortalidad por esta complicación, es recomendable realizar un diagnóstico adecuado de la causa, instaurar el manejo convencional y en los casos en los que se pueda instaurar un manejo preventivo, realizarlo de manera precoz y adecuada para evitar consecuencias en la evolución de los pacientes.

El calcio es un electrolito abundante en el organismo, donde el 99% está unido al hueso en forma de hidroxapatita y solo el 1% hace parte de los tejidos blandos y los fluidos extracelulares. Su concentración total tiene márgenes estrechos que oscilan entre 8,8 y 10,4 mg/dl (2,12–2,6 mmol/l) y el calcio iónico tiene entre 1,16 y 1,31 nmol/l (4,65–5,25 mg/dl).

El 50% del calcio se encuentra en su forma iónica, un 40% está unido a proteínas como la albúmina y las globulinas, y el 10% restante forma complejos con citratos, sulfatos y fosfatos.

La medida más precisa del calcio es la forma iónica, pero no está disponible en todas partes y es más costosa, así, la medida del calcio total se aproxima bastante a los niveles reales y se recomienda que, en los pacientes con enfermedades renales, hepáticas o malnutrición, se realice la corrección con respecto a la albúmina, recordando que 1 gr/dl de reducción en la concentración de albúmina reduce 0,8 mg/dl la concentración de calcio total (2–3).

Son múltiples las causas de la hipocalcemia y se relacionan con anomalías en el eje hormonal, regido por la paratohormona (PTH), la vitamina D, la calcitonina y el mismo nivel de calcio circulante y su interacción con otros electrolitos como el fósforo y el magnesio. Estas causas se manifiestan con diferentes grados de compromiso hipocalcémico, donde la mayoría son producidas por enfermedades que comprometen el eje hormonal de la PTH y cursan con una hipocalcemia crónica, que incluso puede ir ajustándose con el tiempo aún sin tratamiento o requerir manejos con suplementos orales de calcio y vitamina D en diferentes dosis. La mayoría de estos trastornos corresponden a enfermedades genéticas poco

 **Correspondencia:** Amanda Páez Talero, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Carrera 15 No. 98-42, Oficina 303, Bogotá, Colombia. Correo-e: apaezt@gmail.com

frecuentes, como el síndrome de DiGeorge, la agenesia de paratiroides, mutaciones del gen de PTH, síndrome poliglandular autoinmune tipo I, resistencia a la PTH con pseudohipoparatiroidismo concomitante y otras mutaciones genéticas que alteran la producción de la PTH, o algunos trastornos que involucran la deficiencia de la vitamina D.

Por el contrario, la hipocalcemia aguda es mucho más frecuente y es causada, en su gran mayoría, por la resección quirúrgica total o parcial de las paratiroides como manejo del hiperparatiroidismo primario, del hiperparatiroidismo causado por la insuficiencia renal crónica o de algunas tiroidectomías por hipertiroidismo que suelen asociarse con hipocalcemia severa y, en algunos casos, es prolongada, por lo que requiere manejo hospitalario, incluso en cuidado intensivo, y que de no manejarse correctamente, genera una morbilidad importante.

Esta pérdida abrupta de los niveles de PTH después de un largo periodo de hiperparatiroidismo puede causar una hipocalcemia severa y prolongada, que se ha conocido como "síndrome del hueso hambriento (SHH)", que se caracteriza por la presencia de hipocalcemia profunda con niveles de calcio menores a 8,4 mg/dl o 2,1 mmol/l, que aparece entre el segundo y el cuarto día posoperatorio, y que suele prolongarse por más tiempo, incluso a pesar de realizar reimplante de una glándula sana periféricamente. Esta caída en los niveles de calcio sérico se debe a un hipoparatiroidismo funcional o relativo que lleva a una reducción de la resorción y a un incremento rápido en la formación ósea, llevando un flujo intenso de calcio hacia el hueso, donde la excreción urinaria de calcio aumenta y se reduce la absorción intestinal por la caída brusca del nivel de la PTH que regula las acciones de la vitamina D a nivel renal e intestinal; además, este proceso suele cursar con hipofosfatemia e hipomagnesemia, que permanecen durante todo el curso del síndrome y, de no corregirse, favorecen la prolongación de la hipocalcemia (1, 3).

Las publicaciones sobre la prevalencia del SHH son escasas y contradictorias, a nivel global se describe en el 13%, pero en estudios realizados en Asia, oscila entre el 24% y el 87%, siendo siempre

más frecuente en hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal crónica, donde oscila entre el 27% y el 62% (3-5).

En este número (volumen 11, número 4) de la Revista de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, se presenta una revisión sistemática de la literatura reciente sobre el SHH, que plantea, además del manejo convencional de la hipocalcemia con el calcio IV, el fósforo, el magnesio y la vitamina D, la posibilidad (con base en evidencia escasa pero razonable) del manejo preventivo con el uso de bisfosfonatos y vitamina D, previo a la paratiroidectomía, especialmente en pacientes con potencial riesgo de SHH, con el fin de reducir la presentación de la hipocalcemia severa y sus complicaciones (5).

Implicaciones éticas

La autora no tiene implicaciones éticas 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 este editorial

Conflictos de interés

La autora no tiene conflictos de interés en la escritura o publicación de este editorial.

Referencias

- [1] Ardila E, Sierra O. Capítulo 8. Hormonas calciotróficas y metabolismo óseo. En: Jácome A, Ardila E. Casas LÁ, editores. Fisiología endocrina. 4.a ed. México: Manual Moderno; 2017. p. 169-83.
- [2] Levine M. Investigation and management of hypocalcemia. Meet the professor and case management forum handouts. 91 Annual Meeting ENDO 09; 2009. p. 79-85.
- [3] Parra C, Gonzalez AM. Capítulo 34. Hipocalcemia. En: Pinzón Tovar A, editor.

- Alteraciones endocrinas del paciente hospitalizado. 1.a ed. Bogotá D. C., Colombia: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2017. p. 266-72.
- [4] Torres JS. Capítulo 35. Síndrome del hueso hambriento. En: Pinzón Tovar A, editor. Alteraciones endocrinas del paciente hospitalizado. 1.a ed. Bogotá D. C., Colombia: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2017. p. 273-7.
- [5] González Clavijo AM, Amado Medina CC, Rincón Torres MS. Síndrome de hueso hambriento, ¿es posible prevenirlo? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e827. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.827>



DE UN MUNDO NUEVO

NUEVO

DIABETRICS

ROSUPLUS[®]

Rosuvastatina + Ácido fenofibríco

Tecnología

unigel[™]



Tecnología única,

+ PLUS

en Beneficios

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

Artículo original

Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con DM tipo 1, en debut o ya conocida, con diagnóstico de cetoacidosis diabética

Camila Céspedes Salazar  ^{1, 2, 3}, Julio David Silva León ⁴, Sofía Ortegón Ochoa ³,
María Natalia Serrano Macías ⁴, Catalina Forero Ronderos ^{1, 2, 3}

¹Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia

²Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia

³Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia

⁴Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D. C., Colombia

Cómo citar: Céspedes Salazar C, Silva León JD, Ortegón Ochoa S, Serrano Macías MN, Forero Ronderos C. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con DM tipo 1, en debut o ya conocida, con diagnóstico de cetoacidosis diabética. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e883. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.883>

Recibido: 02/Abril/2024

Aceptado: 20/Agosto/2024

Publicado: 19/Noviembre/2024

Resumen

Contexto: la cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia hiperglucémica más frecuente en los pacientes diabéticos tipo 1. El objetivo de este estudio es describir las características sociodemográficas, clínicas y las complicaciones de cada uno de los episodios de CAD en pacientes menores de 18 años en un centro de remisión en Bogotá, Colombia, durante el periodo del 1 de agosto de 2017 al 31 de agosto de 2022.


Objetivo: caracterizar el comportamiento clínico y el paraclínico, las complicaciones y el tratamiento de cada uno de los episodios de cetoacidosis diabética en pacientes menores de 18 años del Hospital San Ignacio de Bogotá, en el periodo del 1 de agosto de 2017 al 31 de agosto de 2022, correspondientes al periodo prepandemia (hasta marzo 2020) y en pandemia (desde marzo 2020).

Metodología: se realizó un estudio descriptivo de corte retrospectivo incluyendo a todos los pacientes que cumplieran con los criterios de CAD definidos por la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD, según sus siglas en inglés) en 2018.

Resultados: se incluyó en total a 15 pacientes, 66,6% del género femenino, 40% fueron debut, 60% ya conocían que tenían diabetes y de estos solo el 33% utilizaba tecnología, con glicosiladas promedio del 12,6%. La mayoría de los episodios fueron de leves a moderados, donde los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal y emesis (54%), seguidos por poliuria y polidipsia (48%), con una duración de más de 48 horas. El 86,7% recibió manejo con insulina endovenosa y cumplieron criterios de resolución de CAD en menos de 48 horas, con una mediana de manejo con insulina endovenosa de 16 horas. En este estudio no hubo diagnóstico de edema cerebral ni mortalidad y la mediana de estancia hospitalaria fue de 202 horas.

Destacados

- En nuestra institución la mayoría de los eventos de cetoacidosis se presentaron en pacientes diabéticos conocidos, como se ha reportado en algunas otras series.
- En la cohorte se registró una baja en la tasa de complicaciones, no hubo casos de edema cerebral, ni hipoglucemias asociadas al tratamiento, además, tampoco hubo mortalidad registrada durante el periodo de observación.
- No se encontraron diferencias en la frecuencia de casos entre el periodo prepandemia ni durante esta.

 **Correspondencia:** Camila Céspedes Salazar, carrera 7 #40-62, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: ccespedes@javeriana.edu.co

Conclusiones: la CAD es una complicación que, en nuestra institución, se ha presentado principalmente en pacientes con diagnóstico previo de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), con cuadros de leves a moderados con síntomas clásicos, que en nuestra institución no se asoció a mortalidad.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, debut de diabetes, edema cerebral, mortalidad, niños, adolescentes, pandemia.

Clinical characteristics of patients under 18 years of age with type 1 DM with diabetic ketoacidosis

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) is the most common hyperglycemic emergency in type 1 diabetic patients (1). The objective of this study is to describe the sociodemographic, clinical characteristics and complications of each of the episodes of DKA in patients under 18 years of age in a referral center in Bogotá, Colombia during the period from August 1, 2017 to August 31, August 2022.

Purpose: To characterize the clinical and paraclinical behavior, complications and treatment of each of the episodes of diabetic ketoacidosis in patients under 18 years of age at the San Ignacio Hospital in Bogotá in the period from August 1, 2017 to August 31, 2022 corresponding to the pre-pandemic period (until March 2020) and in the pandemic (since March 2020).

Methodology: A retrospective descriptive study was carried out including all patients who met CAD criteria defined by ISPAD 2018 (3).

Results: 15 patients were included, 66.6% female, 40% new, 60% already known to have diabetes, of these only 33% used technology, with a mean value of HbA1c of 12.6%. Most episodes were mild to moderate, the most frequent symptoms were abdominal pain and emesis (54%) followed by polyuria and polydipsia (48%), lasting more than 48 hours. 86.7% received intravenous insulin management and met DKA resolution criteria in less than 48 hours, with a median intravenous insulin management time of 16 hours. Without diagnosis of cerebral edema or mortality. Median hospital stay of 202 hours.

Conclusions: DKA is a complication that, in our institution, occurs mainly in patients with a previous diagnosis of type 1 diabetes mellitus (DM1), with mild to moderate symptoms with classic symptoms, which in our institution was not associated with mortality.

Keywords: diabetic ketoacidosis, onset of diabetes, cerebral edema, mortality, children, adolescents, pandemic.

Highlights

- In our institution, the majority of ketoacidosis events occurred in known diabetic patients, as reported in some other series.
- A low complication rate was recorded in the cohort, there were no cases of cerebral edema, no hypoglycemia associated with treatment and no mortality recorded during the observation period.
- We found no difference in the frequency of cases between the pre-pandemic period and the pandemic period.

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia hiperglucémica más común en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1, tanto niños como adultos (1). La principal causa de morbimortalidad es el edema cerebral cuya prevención y manejo continúa siendo controversial

(2). En niños y adolescentes actualmente se define bioquímicamente como hiperglucemia (de más de 200 mg/dl u 11 mmol/l), cetonemia (β -hidroxibutirato > 3,0 mmol/l o cetonuria moderada a elevada) y acidemia metabólica con anión gap elevado (pH venoso < 7,3 o bicarbonato < 18 mmol/l), de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del

Adolescente (ISPAD, según sus siglas en inglés) en 2022, lo que representa un cambio a los criterios clásicos que incluían un punto de corte diferente para bicarbonato (< 15 mmol/l) (3). La CAD clínicamente se caracteriza por deshidratación, taquipnea, respiración de Kussmaul, olor a cetonas en la respiración, náusea, vómito, dolor abdominal, confusión, alteración variable del estado de conciencia y coma, que son precipitados por un periodo de síntomas de falla de célula beta de poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. La mayoría de los niños se presentan en un estado de deshidratación que conlleva a condiciones concomitantes, como necrosis tubular aguda y lesión renal aguda potencial (4).

Comúnmente, la CAD ocurre como diagnóstico inicial de la diabetes, con una incidencia que varía desde el 13,0% hasta el 80,0% dependiendo de la población (5). Su complicación más grave es el edema cerebral, que si bien es fatal, se reporta en menos del 1,0% de los casos (2), con datos locales un poco mayores de hasta 5,1% (6). Además, la mortalidad de la CAD varía dependiendo del país, donde es menor del 1,0% en países desarrollados (5) y se dice que puede ser mayor en países en vía de desarrollo, sin embargo, una cohorte retrospectiva de los últimos 15 años en Chile no reportó mortalidad asociada (7), mientras que una serie de casos de Kenia reportó mortalidad del 6,9% (8). En Colombia, se conocen datos de una cohorte en la ciudad de Cali de los años del 2001 al 2010, con una mortalidad del 2,0% (6) y otra en la ciudad de Manizales, en un periodo de tiempo similar, con una mortalidad del 2,4% (9).

Para el tratamiento de la CAD, la insulina es la piedra angular, y la vía de administración (subcutánea vs. endovenosa) depende de la severidad del cuadro y la condición clínica del paciente, ya que hay evidencia que avala el uso de esquemas subcutáneos cuando son episodios leves y la condición clínica del paciente lo permite (estado de conciencia y tolerancia a la vía oral) (4).

Durante la pandemia del SARS-CoV-2 se vio un incremento en las hospitalizaciones a nivel mundial por el debut de diabetes tipo 1 como CAD en niños y adolescentes, con un incremento del riesgo de CAD en hasta el 35,0% (10). Múltiples hipótesis se plantean asociadas a este incremento, desde

retrasos en la búsqueda de atención médica asociada a los temores de contagio, hasta un incremento real en la incidencia de DM1 asociado con efectos directos del COVID-19 en el páncreas (11).

Al tener en cuenta las diferencias expuestas en incidencias, características y complicaciones de la población pediátrica, se planteó la realización de un estudio que permitiera la descripción del comportamiento clínico y paraclínico, complicaciones y tratamiento de cada uno de los episodios de CAD en pacientes menores de 18 años, en un centro de remisión en Bogotá, Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de agosto de 2017 y el 31 de agosto de 2022, correspondientes al periodo prepandemia (hasta marzo 2020) y durante la pandemia por COVID-19 (desde marzo 2020).

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio descriptivo de corte retrospectivo, donde se incluyeron todos los pacientes menores de 18 años con DM tipo 1 ya conocida o en debut, que ingresaron al Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá entre el 1 de agosto de 2017 y el 31 de agosto de 2022, con diagnóstico de CAD. Se excluyeron aquellos pacientes que ingresaran remitidos de otra institución con tratamiento con insulina instaurado o aquellos que egresaron remitidos previos a confirmar criterios de resolución de la CAD. El protocolo fue aprobado por los comités de ética institucional de la Pontificia Universidad Javeriana y del Hospital Universitario San Ignacio, con riesgo del menor al mínimo. Para este caso no se requirió firma de consentimiento informado.

Recolección de los datos

La búsqueda y recolección de la información se hizo en el sistema de historias clínicas electrónicas SAHI®, utilizando los diagnósticos del CIE-10 registrados (E100, E101, E108, E109, E121, E130 y E141). Los datos se recolectaron basados en los registros clínicos, incluyendo una revisión de los encabezados de las historias clínicas, las notas de identificación, las horas y

fechas, las notas de ingreso, las evoluciones y epicrisis, los resultados de los paraclínicos, los órdenes médicas y los registros de enfermería. Se recolectó la información de cada episodio de CAD considerando que un mismo paciente puede tener diferentes ingresos hospitalarios por varios episodios de la enfermedad. Además, la información se registró en una ficha diseñada para tal fin y luego se tabuló en una base de datos creada en REDCap®, que quedó a cargo de la investigadora principal.

Definición operativa de las variables

Para la definición de la CAD se utilizaron los criterios diagnósticos de la ISPAD del 2018 con hiperglucemia (de más de 200 mg/dl o 11 mmol/l), cetonemia (β -hidroxibutirato > 3,0 mmol/l o cetonuria moderada a elevada de más de ++) y acidemia metabólica con anión gap elevado (pH venoso < 7,3 o bicarbonato < 15 mmol/l) (3).

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables categóricas se hizo a través de frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se presentaron como media (DE) o mediana (rango intercuartílico), según si se cumplía o no el supuesto de normalidad. Se utilizó una prueba de Shapiro-Wilk para evaluar dicho supuesto y se empleó el software STATA 17.0 para el análisis.

Resultados

En la búsqueda inicial durante los 5 años, se obtuvo un total de 33 pacientes, y después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron 15 pacientes en el estudio. La mayoría de los que se excluyeron fue por no cumplir criterios diagnósticos de CAD, correspondían a hiperglucemia sin descompensación (17 pacientes), otros dos casos eran de hipoglucemia y los restantes se trataba de pacientes con información faltante que imposibilitó corroborar el diagnóstico de la CAD o fueron remitidos. De los 15 pacientes incluidos, siete fueron atendidos

en el periodo prepandemia y ocho durante los años 2020-2022.

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos, la mayoría (66,6%) de género femenino, con una mediana de edad de 12 años en un rango de 1 a 16 años; la relación del peso (según clasificación ponderal) se encontraba normal en la mayoría (86,0%) al igual que la clasificación auxológica de talla (86,0%). Menos de la mitad de los pacientes (40,0%) debutaron con el episodio de CAD y la mayoría ya tenían diagnóstico de DM1 conocido, con una mediana de tiempo de evolución de 30 meses de la enfermedad. De estos pacientes, el 20,0% utilizaba algún tipo de tecnología, dos tenían monitoreo continuo acoplado a microinfusora de insulina y uno contaba con monitoreo intersticial de glucosa intermitente. En los pacientes restantes no se encontró información sobre el sistema de automonitoreo utilizado. Todos al ingreso tenían un mal control metabólico, con mediana de glicosilada del 12,6%.

Respecto a la causa de descompensación, la más frecuente (33,0%) fue infección y, dentro de estas, un 20,0% correspondieron a infecciones de vías urinarias, otro 20,0% a infecciones respiratorias y solo dos pacientes (13,0%) tuvieron infección por SARS-CoV-2. Solo en un caso (6,6%) se identificó disfunción de la bomba de insulina como causa de la descompensación y ningún caso correspondió a omisiones del tratamiento con insulinas.

En la tabla 2 aparecen las características de los episodios de CAD, la mayoría se clasificaron como leves (40,0%), seguido de cinco pacientes (33,0%) con criterios de CAD severa, mientras que el resto correspondieron a cuadros moderados. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron dolor abdominal y emesis (54,0%) seguidos por poliuria y polidipsia (48,0%), dentro de los otros síntomas reportados se encuentran astenia, adinamia, hiporexia, nicturia y en un caso convulsión. La mayoría de los pacientes (66,0%) tuvieron una duración de los síntomas de más de 48 horas.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos

Variable	n = 15
Edad, años, mediana (RIQ) [rango]	12 (6-15) [1-16]
Sexo femenino, n (%)	10 (66,6)
Peso, kg, mediana (RIQ) [rango]	37,5 (21,5-47,5) [8,1-60]
Talla, cm, mediana (RIQ) [rango]	144 (121-160) [74,5-167]
IMC, (kg/m ²), mediana (RIQ) [rango]	16,3 (14,7-19,8) [12,6-23,4]
Clasificación ponderal, n (%)	
1. Bajo	4 (26,6)
2. Normal	10 (73,3)
3. Sobrepeso	0
4. Obesidad	0
Clasificación auxológica, n (%)	
1. Talla baja	2 (13,3)
2. Normal	12 (86,6)
3. Talla alta	0
Antecedentes personales, n (%)	
Pubertad precoz	1 (6,6)
CAD como debut de DM1, n (%)	6 (40)
Tiempo de DM1, meses, mediana (RIQ) [rango]	30 (0-48) [0-144]
Uso de tecnología, n (%)	
1. Bomba de insulina acoplada a monitoreo continuo	2 (13,3)
2. Monitoreo intermitente	0
3. Otros dispositivos	1 (6,7)
HbA1c al ingreso, mediana (RIQ) [rango]	12,6 (11,6-13,3) [7,3-17,8]*
Causa de descompensación, n (%)	
1. Infección	5 (33,3)
2. Cirugía	4 (26,6)
3. Omisión de tratamiento	0
4. Disfunción bomba	1 (6,6)

Nota: cm: centímetros; DM1: diabetes *mellitus* tipo 1; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IMC: índice de masa corporal; Kg: kilogramos; RIQ: rango intercuartílico; *: HbA1c expresada en porcentaje, 10 observaciones.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Características y tratamiento de la CAD de los pacientes incluidos

Variable	n = 15
Severidad de la CAD, n (%)	
1. Leve	6 (40,0)
2. Moderada	4 (26,6)
Severa	5 (33,3)
Síntomas al ingreso, n (%)	
Dolor abdominal	8 (53,3)
Emesis	8 (53,3)
Cefalea	3 (20,0)
Poliuria	7 (46,6)
Polidipsia	7 (46,6)
Polifagia	2 (13,3)
Dificultad respiratoria	1 (6,6)
Otros	11 (73,3)
Duración de síntomas < 48 horas, n (%)	5 (33,3)
pH medido al ingreso, mediana (RIQ) [rango]	7,244 (7,008–7,302) [6,809–7,421]
HCO ₃ medido al ingreso, mmol/l, mediana (RIQ) [rango]	9,2 (5,2–12) [1,8–14,1]
Base exceso medida al ingreso < 0	15 (100,0)
Anión gap al ingreso, n (%)	
1. De 8 a 10	0 (0,0)
2. De 10 a 12	0 (0,0)
3. > 12	15 (100,0)
Cetonuria al ingreso, mg/dl, mediana (RIQ) [rango]	150 (50–150) [0–150]
Glucemia al ingreso, mg/dl, mediana (RIQ) [rango]	447 (237–517) [183–637]
Sodio al ingreso, mmol/l, mediana (RIQ) [rango]	133 (130–134) [126–137]
Potasio al ingreso, mmol/l, mediana (RIQ) [rango]	4,5 (4–4,8) [3,2–4,9]
Cloro al ingreso, mmol/l, mediana (RIQ) [rango]	101 (99–103) [89–110]*
Osmolaridad sérica, mOsm/l, mediana (RIQ) [rango]	294 (290–299) [282–307]
Tiempo hasta resolución, n (%)	
1. < 48 horas	12 (80,0)
2. > 48 horas	3 (20,0)

Vía de administración de insulina, n (%)	
1. Endovenosa	13 (86,7)
2. Subcutánea	2 (13,3)
Insulina rápida usada n (%)	
1. Cristalina	12 (80,0)
2. Glulisina	0 (0,0)
3. Aspart	1 (6,6)
4. Lispro	2 (13,3)
Insulina basal, n (%)	
1. Glargina	2 (13,3)
2. Otros	13 (86,6)
Tiempo de insulina endovenosa**, horas, mediana (RIQ) [rango]	16 (9-26) [4-72]*
Tipo de solución isotónica usada, n (%)	
1. Solución salina 0,9%	7 (46,6)
2. Lactato de Ringer	6 (40,0)
3. Otro	2 (13,3)
Administración de bicarbonato, n (%)	1 (6,7)

Nota: dl: decilitro; l: litro; mg: miligramos; mmol: milimoles; mOsm: miliosmoles; RIQ: rango intercuartílico; *Cloro: 14 observaciones; **: tiempo de insulina endovenosa: 8 observaciones.

Fuente: elaboración propia.

Los paraclínicos de ingreso mostraban una mediana de pH en gases arteriales de 7,2, con una mediana de bicarbonato de 9,2 mmol/l, una mediana de cetonuria de 150 mg/dl, una mediana de glicemia central de 447 mg/dl, con hiponatremia leve (mediana de sodio de 133 mmol/l) y sin hipocalcemia (mediana de potasio sérico de 4,5 mmol/l). Respecto al tratamiento, la mayoría (86,7%) recibió manejo con insulina endovenosa y solo algunos casos seleccionados con CAD leve se manejaron con esquema subcutáneo basal bolo. En los dos pacientes manejados con esquema subcutáneo de insulinas se utilizó insulina glargina e insulina lispro, donde uno de los casos correspondió a una CAD leve que fue manejada en sala general con resolución en menos de 48 horas. El segundo caso cumplía con criterios de CAD leve sin cetonuria y fue

manejado en piso, con esquema subcutáneo basal bolo, resolviéndose la alteración ácido base en menos de 12 horas. Estos dos pacientes fueron atendidos en el periodo de prepandemia.

La mayoría de los pacientes (80,0%) cumplieron los criterios de resolución de CAD en menos de 48 horas, con una mediana de manejo con insulina endovenosa de 16 horas. Para el manejo de líquidos endovenosos se usaron soluciones isotónicas principalmente (46,0%) y solución salina normal (0,9%), seguido de lactato de Ringer (40,0%). No fue posible por la heterogeneidad en los registros de las historias clínicas, el cálculo estadístico del manejo con soluciones isotónicas respecto al bolo inicial y la tasa de infusión posteriores. Solo a un paciente de 16 años (6,7%) se le administró bicarbonato como parte del manejo de la acidemia y este paciente correspondió a una CAD severa,

asociada a una falla ventilatoria que requirió intubación orotraqueal (IOT) y tuvo estancia en UCI, manejada por el grupo de medicina interna.

En la tabla 3 se presentan las complicaciones asociadas a la CAD, donde ningún paciente presentó hipoglucemia durante las primeras 48 horas del tratamiento y la mayoría (53,0%) fueron

manejados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos; además, no se documentó ningún diagnóstico de edema cerebral, aunque sí se presentó un paciente con alto riesgo de este ante un cuadro de CAD y deshidratación severas, con falla ventilatoria sin hallazgos imagenológicos ni evolución compatibles.

Tabla 3. Complicaciones de los pacientes incluidos

Variable	n = 15
Hipoglucemia en las primeras 48 horas, n (%)	0 (0,0)
Requerimiento de UCI pediátrica, n (%)	8 (53,3)
Edema cerebral, n (%)	0 (0,0)
Otras complicaciones, n (%)	
1. Choque	2 (13,3)
2. Hipocalemia	3 (20,0)
3. Hiponatremia	1 (6,6)
Duración estancia UCI, horas, mediana (RIQ) [rango]	95 (56-132) [48-480]*
Duración hospitalización, horas, mediana (RIQ) [rango]	202 (40-342) [7-528]
Mortalidad hospitalaria, n (%)	0 (0,0)

Nota: RIQ: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidado intensivo;

*: duración estancia en UCI 8 observaciones.

Fuente: elaboración propia.

Otras complicaciones documentadas correspondieron a dos pacientes con choque (13,3%), tres pacientes con hipocalemia (20,0%) y un paciente con hipocloremia (6,0%). No se registró mortalidad intrahospitalaria asociada a la CAD y se tuvo una mediana de estancia hospitalaria de 202 horas.

Discusión

En esta cohorte, la mayoría de los casos se presentaron en pacientes con DM1 ya

diagnosticada, fue más frecuente en mujeres y la gran parte de los casos fueron cetoacidosis leves. Además, no se encontraron eventos de edema cerebral y la mortalidad fue nula. Respecto a los factores desencadenantes de la CAD en los pacientes conocidos, la mayoría tenía un mal control metabólico, aunado a un cuadro infeccioso concomitante, donde los más frecuentes fueron infección de vías urinarias y respiratorias. No hubo omisiones de dosis explícitamente registradas en la historia clínica.

En los pacientes con debut de diabetes, el desencadenante fue el retraso en el diagnóstico, este fue frecuentemente asociado a problemas psicosociales y negligencia del cuidador, más que a la no sospecha clínica por parte del personal de salud. Si bien en todos los pacientes debutantes se preguntó y buscó infección, solo en uno de ellos se documentó, esta fue debida a SARS-CoV-2 e infección urinaria. En cuanto a la terapia con infusión continua de glucosa, si bien en un metaanálisis el principal factor desencadenante es la inadecuada función de la bomba o la obstrucción del set de infusión (12), en los dos pacientes usuarios de bomba solo para uno el evento desencadenante fue un mal funcionamiento del dispositivo. En el otro paciente, el desencadenante fue un mal control metabólico.

Comparando regionalmente, en los datos de la cohorte de Manizales, Colombia, esta incluyó a 72 pacientes, con una muestra de mayor predominio masculina (51,0%) y con una edad promedio similar de 10 años. Como en este estudio, donde el 79,0% de los pacientes tenía diagnóstico de DM1, pero la mayoría fueron episodios de CAD severa (42,0%), asociados a infección como factor desencadenante (29,0%). En esta misma cohorte de Manizales no se describió específicamente el tipo de infección, pero sí se reportó la complicación por edema cerebral en un 2,4% (dos pacientes) y mortalidad de un 1,4% (un paciente), lo cual no se asoció a la CAD sino a una parada cardiaca secundaria a sepsis. El uso de bicarbonato en la serie de Manizales fue mayor al encontrado en nuestra población, ya que fue del 20,0% y se relacionó con una mayor severidad de la CAD (9).

En relación con otros datos locales, una cohorte reportada de Medellín, Colombia incluyó a 77 pacientes, con una edad promedio de 8,7 años, donde el 57,1% fueron mujeres y el 53,1% debutaron como CAD. Como causas de la descompensación se encontró un 64,4% que no tuvo adherencia al tratamiento y un 42,8% de infección, donde la mayoría fueron infecciones urinarias, seguidas por gastrointestinales y solo un 7,7% de infecciones del tracto respiratorio. La mediana de duración de los síntomas fue de 41 horas (RIQ: 24-96) en los pacientes que tenían diagnóstico previo de DM1 y de 120 horas (RIQ:

72-240) en los de novo. Predominó la CAD grave: 41,8% y respecto a complicaciones, el 28,6% desarrollaron hipoglicemia y el 5,1% edema cerebral; la mortalidad fue del 2% (6).

En América Latina, una publicación de Chile durante un periodo de 15 años incluyó a 46 pacientes, con una edad media menor de 8,9 años, donde la mayoría (63,0%) fueron mujeres, con una clínica de presentación de polidipsia (63,0%), poliuria (56,5%) y vómito (47,8%). A diferencia de la presente cohorte, el 67% de los pacientes debutaron con CAD y al igual que en otras series y en el presente estudio, el tiempo de duración de los síntomas fue mayor en los pacientes de *novo*. En este estudio, 15 días para los debut y 1 día para los pacientes conocidos. Además, tampoco se reportaron complicaciones de edema cerebral ni mortalidad y el protocolo de manejo fue similar a lo regido por las guías internacionales (7). En la figura 1 se expone el algoritmo de manejo institucional.

Según un estudio llevado a cabo en Kenia, dicha cohorte incluía a 159 pacientes con una edad media similar (13 años), donde la mayoría eran mujeres (57,0%), un 64% contaba con un diagnóstico previo de DM1 y una mediana de duración de hospitalización de ocho días. Además, la mayoría (40,0%) fueron cuadros severos de CAD y se asoció a una mortalidad de 6,9% (8). En este estudio no se propuso la infección ni otros eventos como factores desencadenantes de la cetoacidosis y sí se analizaron los casos con temperaturas superiores a 37,5 °C como variable independiente relacionada a mortalidad, sin encontrar asociación. Las infecciones se describieron como complicaciones de la CAD.

Datos de un estudio en un centro de Croacia, en un periodo de 10 años, incluyó a 58 pacientes; la mayoría mayores de 9 años, donde el 50,0% fueron mujeres y el 80,0% fueron diagnóstico de novo. El 40,0% de los casos correspondieron a CAD severa, con síntomas de presentación similares de polidipsia y poliuria (70,0%), sin embargo, el 60,0% de los pacientes tenía respiración de Kussmaul, el 5,2% (tres pacientes) tuvo edema cerebral y la mortalidad fue del 1,7% (un paciente) (12).



Figura 1. Protocolo institucional manejo CAD

Fuente: adaptado de (4).

En una población diferente, en Hangzhou, China, se observó durante un periodo de 10 años a 341 pacientes con CAD, se tuvo una edad media de 7,9 años, y la clínica fue similar con los principales síntomas de poliuria en un 86,0% y polidipsia en un 90,0%, con una HbA1c promedio similar de 12,5%. La mayoría (36,0%) fueron clasificados como leves, con una estancia media de nueve días, similar a las cifras del presente artículo. No se reportaron datos de complicaciones ni mortalidad en dicha publicación (13). Respecto al edema cerebral, datos adicionales de un estudio en Argentina, que evaluó un periodo de 14 años e incluyó a 639 pacientes, reportaron una prevalencia del 1,4% (IC 95%: 0,8-2,6) (14).

El presente estudio tiene una limitación asociada al tamaño de la muestra, lo que puede dificultar encontrar complicaciones de baja incidencia, como el edema cerebral o la mortalidad, y ello puede subestimar los datos reales de prevalencia de estas

complicaciones. Adicionalmente, al ser un estudio retrospectivo, donde los datos se sacan de las bases electrónicas de historia clínica, la información está sujeta a potenciales sesgos de registro, como por ejemplo ocurrió con la dificultad que se presentó para valorar la forma de automonitoreo, dado que en la mayoría de nuestras historias esta información no se registró.

Conclusiones

En la institución evaluada, la mayoría de los eventos de cetoacidosis se presentaron en pacientes diabéticos conocidos, tal como se reportó en algunas otras series. Las características sociodemográficas de nuestra población fueron similares a lo descrito en otras publicaciones, principalmente mujeres con una edad media de 12 años, con mal control metabólico. Además, la mayor parte de los episodios fueron leves.

En la cohorte se registró una baja tasa de complicaciones, no hubo casos de edema cerebral, no hubo hipoglucemias asociadas al tratamiento ni una mortalidad registrada durante el periodo de observación. Tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de casos entre el periodo previo a la pandemia ni durante esta.

Para evaluar la incidencia real de las complicaciones poco frecuentes pero severas asociadas a este cuadro, se requieren estudios con un tamaño de muestra más grande, que permitan un panorama más amplio de lo que pasa con la CAD en niños en Colombia, para plantear intervenciones tempranas que impacten en las complicaciones y los desenlaces adversos.

Contribución de los autores

Camila Céspedes Salazar: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, administración del proyecto, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Julio David Silva León: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, recursos, *software*, supervisión; Sofía Ortigón Ochoa: curación de datos, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Natalia Serrano Macías: escritura (borrador original); Catalina Forero Ronderos: conceptualización, análisis formal, adquisición de fondos, administración del proyecto, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Pontificia Universidad Javeriana y del Hospital Universitario San Ignacio. Además, se renunció al consentimiento del paciente, ya que la investigación es retrospectiva y no se ha revelado la identidad de los encuestados.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación no recibió financiamiento externo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen intereses financieros en conflicto ni relaciones personales conocidas que pudieran haber influido en el trabajo presentado en este artículo.

Referencias

- [1] Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
- [2] Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017;53(2):212–21. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.03.014>
- [3] Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(supl. 27):155–77. <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
- [4] Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, Rewers A, Cherubini V, Estrada S, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835–56. <https://doi.org/10.1111/pedi.13406>
- [5] Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, *et al.* Diabetic ketoacidosis in children and adolescents; diagnostic and therapeutic pitfalls. *Diagnostics*. 2023;13(15):2602. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152602>
- [6] Ballesteros Calderón AL, Meneses Muñoz AP, Ríos Patiño D, Flórez Gómez ID, Quevedo Vélez A. Características epidemiológicas y clínicas y hallazgos de laboratorio de los niños menores de 15 años con cetoacidosis diabética atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, entre enero de 2001 y diciembre de 2010.

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

- latreia. 2013;26(3):278–90. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.14297>
- [7] Del Pozo P, Aránguiz D, Córdova G, Scheu C, Valle P, Cerda J, *et al.* Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a Critical Care Unit. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(4):491–8. <https://doi.org/10.4067/s0370-41062018005000703>
- [8] Musoma SN, Omar A, Mutai BC, Laigong P. Outcomes of children and adolescents admitted with diabetic ketoacidosis at Kenyatta National Hospital (KNH), Kenya. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8987403. <https://doi.org/10.1155/2020/8987403>
- [9] Alzate Flórez JA, Alzate Ramos SA, Castaño Castrillón JJ, González Cuartas J, Herrera Bustamante M, Herrera Muñoz V, *et al.* Morbimortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja, Rafael Henao Toro, de la ciudad de Manizales (Colombia), 2004–2010. *Arch Med.* 2012;12(2):168–77. <https://doi.org/10.30554/archmed.12.2.4.2012>
- [10] Cherubini V, Marino M, Scaramuzza AE, Tiberi V, Bobbio A, Delvecchio M, *et al.* The silent epidemic of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents in Italy during the COVID–19 pandemic in 2020. *Front Endocrinol.* 2022;13:878634. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.878634>
- [11] Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, Yon DK, Lee SW, Il Shin J, *et al.* The global impact of COVID–19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022;94(11):5112–27. <https://doi.org/10.1002/jmv.27996>
- [12] Lah Tomulić K, Matko L, Verbić A, Milardović A, Severinski S, Kolić I, *et al.* Epidemiologic characteristics of children with diabetic ketoacidosis treated in a pediatric intensive care unit in a 10-year-period: single centre experience in Croatia. *Medicina.* 2022;58(5):638. <https://doi.org/10.3390/medicina58050638>
- [13] Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, Dong G, Huang K, Wu W, *et al.* 10-year incidence of diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children aged less than 16 years from a Large Regional Center (Hangzhou, China). *Front Endocrinol.* 2021;12:653519. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.653519>
- [14] González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, Ferraro M, Mannucci C. Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. *Arch Argent Pediatr.* 2020;118(5):332–6. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.332>

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

Evaluación de la calidad del reporte de ecografía en patología tiroidea: comparación contra una propuesta de consenso

José Daniel Mosquera Restrepo ¹, Álvaro Sanabria ^{1, 2}

¹Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²Hospital Alma Mater de Antioquia, Medellín, Colombia.

Cómo citar: Mosquera Restrepo JD, Sanabria Á. Evaluación de la calidad del reporte de ecografía en patología tiroidea: comparación contra una propuesta de consenso. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e860. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.860>

Recibido: 11/Diciembre/2023

Aceptado: 08/Noviembre/2024

Publicado: 27/Noviembre/2024

Resumen

Contexto: la ecografía tiroidea es la herramienta más importante en el estudio del nódulo tiroideo y su utilidad está supeditada a un adecuado reporte que permita su interpretación y análisis.

Objetivo: evaluar la adherencia de los reportes de ecografía tiroidea de un hospital universitario, de acuerdo con un sistema estandarizado.

Metodología: 215 ecografías realizadas en el año 2022 y seleccionadas consecutivamente fueron evaluadas de acuerdo con los parámetros de la propuesta del panel de expertos de la Thyroid, Head and Neck Cancer (THANC) Foundation. Se reportaron las frecuencias absolutas de cumplimiento de los criterios.


Resultados: el 44% de las descripciones de los nódulos tiroideos, el 16% de las descripciones de la glándula tiroides y ninguna de las descripciones de los ganglios linfáticos completó más del 75% de los parámetros evaluados. El reporte de algunos elementos esenciales fue de carácter infrecuente, como la extensión de la glándula tiroides a mediastino (6%), el reporte de la relación entre el alto y el ancho del nódulo (24%), los bordes del nódulo (40%) y la presencia de calcificaciones (43%) de los nódulos.

Conclusiones: los reportes ecográficos estudiados tienen una baja adherencia a la propuesta estandarizada de la THANC, lo que disminuye su calidad, por lo que es necesario implementar intervenciones que optimicen el reporte de ecografía tiroidea.

Palabras clave: glándula tiroides, cáncer de tiroides, nódulo tiroideo, ultrasonografía, TIRADS, adherencia.

Destacados

- La patología nodular tiroidea es altamente prevalente, con una incidencia que puede llegar hasta el 60% en ecografías.
- La ecografía tiroidea es esencial para la detección y caracterización de los nódulos, así como para la evaluación de metástasis ganglionares.
- A pesar de la existencia de sistemas de estratificación de riesgo ecográfico, como ATA y TIRADS, la adherencia a un reporte estandarizado es baja, con deficiencias significativas en la descripción de características esenciales.
- La falta de cumplimiento en el reporte de características esenciales de la tiroides resalta la necesidad de estrategias para mejorar y estandarizar el reporte de ecografía tiroidea, con el objetivo de optimizar el manejo clínico de la enfermedad.

 **Correspondencia:** Álvaro Sanabria, carrera 51D #62-29, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Correo-e: alvarosanabria@gmail.com

Evaluation of the quality of the ultrasound report in thyroid disease: Comparison against a consensus proposal

Abstract

Background: Thyroid ultrasound is the most important tool in the study of thyroid nodule. Its usefulness is subject to an adequate report that allows its interpretation and analysis.

Purpose: The objective of this study is to evaluate the adherence of thyroid ultrasound reports from a university hospital according to a standardized system.

Methodology: 215 ultrasounds performed in 2022 and selected consecutively were evaluated according to the parameters of the proposal of the expert panel of the Thyroid, Head and Neck Cancer (THANC) Foundation. The absolute frequencies of meeting the criteria were reported.

Results: 44% of the thyroid nodule descriptions, 16% of the thyroid gland descriptions, and none of the lymph node descriptions completed more than 75% of the evaluated parameters. The report of some essential elements was infrequent, such as the extension of the thyroid gland to the mediastinum (6%), the report of the relationship between the height and width of the nodule (24%), the edges of the nodule (40%), and the presence of calcifications (43%) of the nodules.

Conclusions: The ultrasound reports studied have low adherence to the standardized THANC proposal, which decreases the quality of the ultrasound report. It is necessary to implement interventions that optimize thyroid ultrasound reporting.

Keywords: Thyroid gland, Thyroid cancer, Thyroid nodule, Ultrasound, TI-RADS, Adherence.

Highlights

- Nodular thyroid pathology is highly prevalent, with an incidence that can reach up to 60% in ultrasound scans.
- Thyroid ultrasound is essential for the detection and characterization of nodules, as well as for the evaluation of lymph node metastases.
- Despite the existence of ultrasound risk stratification systems, such as the ATA and TIRADS, adherence to a standardized report is low, with significant deficiencies in the description of essential characteristics.
- The lack of compliance in the reporting of essential thyroid characteristics highlights the need for strategies to improve and standardize the reporting of thyroid ultrasound, with the aim of optimizing the clinical management of the disease.

Introducción

La patología nodular tiroidea es frecuente y actualmente constituye el primer motivo de consulta en los servicios de cirugía de cabeza y cuello (1). Hasta en un 5-10% de los adultos sanos se pueden encontrar nódulos tiroideos a la palpación y asintomáticos, y este número puede aumentar hasta un 60% cuando se realiza una ecografía o en autopsias (2). Además, los nódulos tiroideos incidentales son un hallazgo usual en exámenes de imágenes solicitados para estudios de otras patologías y pueden encontrarse hasta en el 25% de las tomografías contrastadas de tórax (3).

Los nódulos tiroideos pueden corresponder a enfermedad benigna o maligna, y pueden ser asintomáticos o sintomáticos y clínicamente evidentes. El uso de imágenes diagnósticas tiene como objetivo diferenciar los patrones morfológicos que distinguen los nódulos benignos de los sospechosos de malignidad. Sobre esto, la

ecografía constituye la primera herramienta de detección, diagnóstico y vigilancia de los nódulos tiroideos, y características como la vascularización, el tamaño, la composición, la relación entre el alto y el ancho, la ecogenicidad, los patrones de focos ecogénicos y la definición de los bordes pueden disminuir o aumentar la sospecha de malignidad y son necesarias para definir cuáles serán los nódulos tiroideos que requieren de una evaluación citológica. Además, es un método sensible para detección y caracterización de las metástasis ganglionares (4).

A la fecha, se han propuesto múltiples sistemas de estratificación de riesgo ecográfico del nódulo tiroideo (American Thyroid Association (ATA) (5), Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) (6)) para categorizar los hallazgos y definir cuáles pacientes deben ser llevados a biopsia aspirativa y cuáles pueden vigilarse, sin embargo, estos sistemas no especifican cuál es la información mínima que debe incluir un reporte ecográfico y no establecen un protocolo

estandarizado de reporte. En el 2014, la Thyroid, Head and Neck Cancer (THANC) Foundation convocó un panel con expertos de distintas especialidades relacionadas con el manejo de la patología tiroidea, con el objetivo de proponer un conjunto de criterios para caracterizar adecuadamente la tiroides, los nódulos y los ganglios linfáticos cervicales.

Este documento es, a la fecha, la guía más completa sobre el contenido de un reporte ecográfico (7) y contiene tres partes: la primera, relacionada con la evaluación global de la glándula tiroides; la segunda, una evaluación detallada de los nódulos tiroideos clínicamente sospechosos en caso de que se encuentren, y la tercera, la caracterización de los ganglios cervicales que se consideren sospechosos.

El tratamiento óptimo de la enfermedad tiroidea depende en gran medida de la exactitud de la ecografía que permite determinar el estadio de la enfermedad. La información faltante puede llevar a una evaluación o a un tratamiento inadecuado (8); sin embargo, la adherencia a las recomendaciones del reporte estandarizado es baja y existe heterogeneidad en su estructura y contenido (7). Algunos estudios muestran que los reportes suelen informar solo el 30% de las características consideradas esenciales, con deficiencias en la descripción de los compartimentos del cuello y la presencia de ganglios linfáticos (9). También se han descrito discrepancias en los reportes ecográficos entre radiólogos y cirujanos con entrenamiento en ecografía tiroidea, que desencadenan cambios terapéuticos hasta en el 45% de los casos (10).

A este respecto, hay múltiples estudios internacionales (9, 11-14), pero la información en América Latina y Colombia es escasa. El objetivo de este estudio es evaluar la adherencia de los reportes de ecografía tiroidea realizados en un hospital universitario colombiano al sistema de reporte estandarizado THANC y comparar la clasificación de nódulo tiroideo reportado (TI-RADS), con la calculada a partir de los datos del reporte.

Materiales y métodos

El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Universidad de

Antioquia, Hospital Alma Mater, y corresponde a la tesis de grado de uno de los autores (José Daniel Mosquera Restrepo). Este es un estudio considerado sin riesgo, según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. Además, los autores no tienen conflictos éticos.

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de tipo transversal, donde se incluyeron los reportes de ecografía tiroidea realizados a pacientes adultos en el Hospital Alma Mater de Antioquia, de Medellín, Colombia, en el año 2022, independientemente de la sospecha diagnóstica o la indicación de realización; y se excluyeron los reportes de pacientes del servicio de urgencias, aquellos pacientes con antecedentes de tiroidectomía parcial o total y las ecografías realizadas como guía para biopsia.

Se calculó un tamaño de muestra de 215 reportes, asumiendo una proporción de adherencia del 30% (9), una precisión del 5% y un nivel de confianza del 95%. Los reportes fueron seleccionados de la base de datos de ecografías del Servicio de Radiología del Hospital Alma Mater, usando un muestreo aleatorio simple con reemplazo, donde a cada registro se le asignó un número de identificación único como forma de garantizar la confidencialidad de la información.

Los datos fueron recolectados por uno de los autores (José Daniel Mosquera Restrepo), usando un formato prediseñado en el programa Excel (Microsoft Inc.) y las ecografías fueron calificadas de acuerdo con los parámetros definidos por el panel de expertos reunidos por la THANC (7). Cada característica se informó como cumplida cuando el informe así lo describió, independiente de su resultado (por ejemplo: "no hay invasión al mediastino"). Para cada ecografía con reporte de múltiples nódulos o ganglios linfáticos, solo se escogió el hallazgo índice con mayor riesgo de malignidad. Además, para cada nódulo se recolectó la clasificación de riesgo ecográfico de malignidad ACR-TIRADS, suministrados por el reporte ecográfico. Para aquellos casos donde no se mencionaba el ACR-TIRADS o alguna de las características necesaria para su cálculo, se asignó el valor de menor riesgo y se utilizó el programa Stata 14 para los análisis estadísticos.

Finalmente, se calcularon medias y desviación estándar para las variables continuas y frecuencias, y rangos para las variables categóricas.

Resultados

En el año 2022, se realizaron en la institución 643 ecografías de tiroides y se recogieron datos

de 215 reportes (figura 1), de los cuales, 154 reportes informaron la presencia de nódulos tiroideos y 37 describieron la presencia de ganglios linfáticos anormales. La edad media de los pacientes fue $62,5 \pm 16,2$ años (rango 18- 89) y la mayoría fueron de sexo femenino (80,5%).

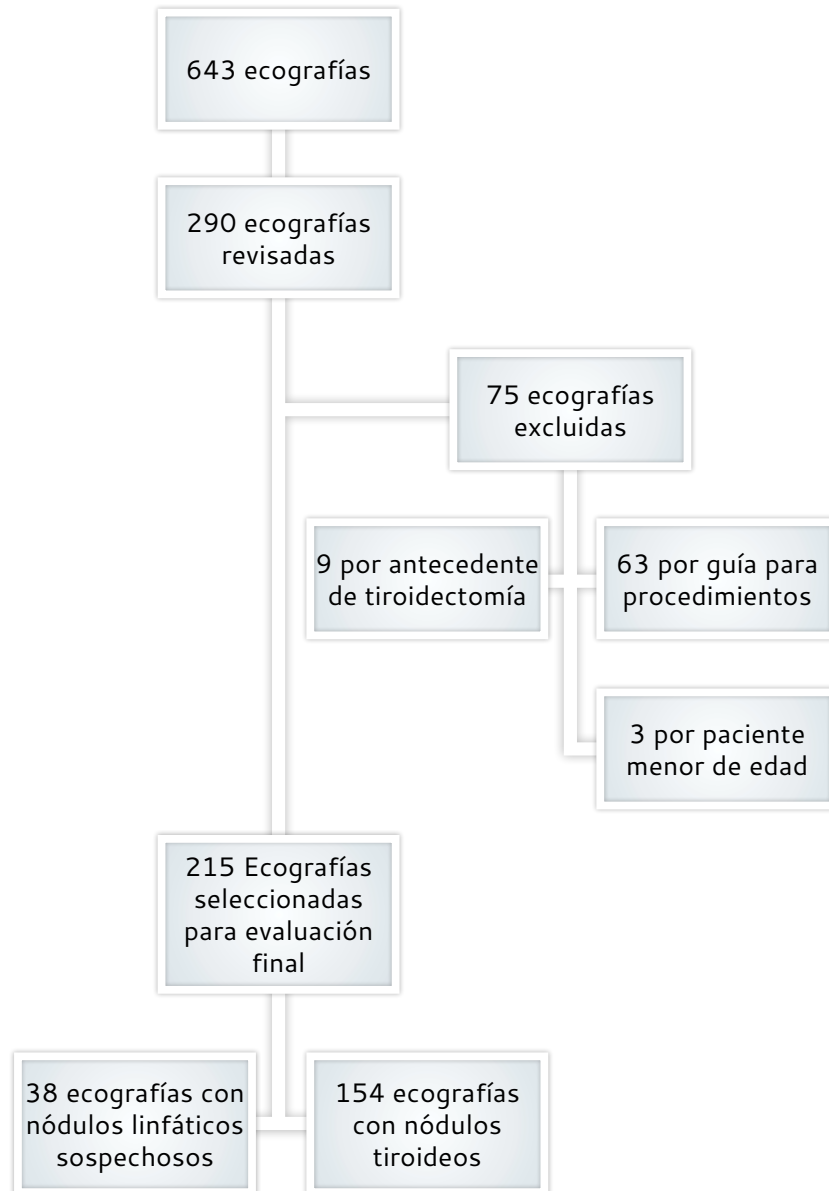


Figura 1. Flujograma de inclusión de informes

Fuente: elaboración propia.

La figura 2 muestra los valores absolutos de cumplimiento de los criterios de caracterización inicial de la glándula, donde las características con menor cumplimiento fueron la presencia del lóbulo

piramidal o quiste tirogloso (0%), la extensión a mediastino (6%) y las anomalías anatómicas (13%).

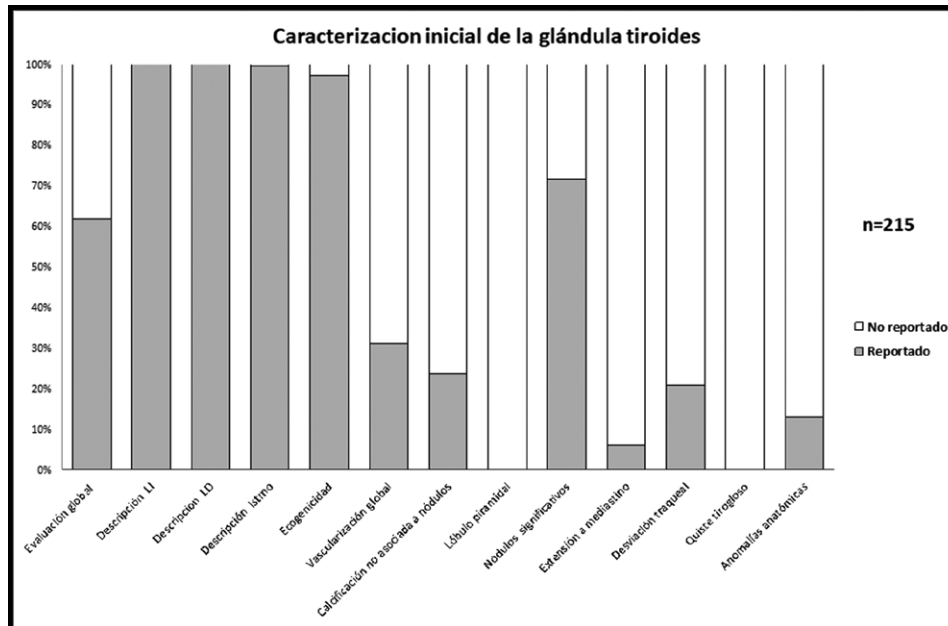


Figura 2. Frecuencia de reporte de los criterios de la THANC (Thyroid, Head and Neck Cancer Foundation) para la evaluación global de la glándula tiroidea

Notas aclaratorias: LI: lóbulo izquierdo, LD: lóbulo derecho.

Fuente: elaboración propia.

Para la evaluación de los reportes que informaron nódulos tiroideos, las características con menor cumplimiento fueron la presencia de extensión extratiroidea (8,4%), los focos ecogénicos no sospechosos (14,3%), la relación alto/ancho (24,7%) y el tamaño del nódulo en tres dimensiones (29,2%) (figura 3). En la evaluación ecográfica de los ganglios linfáticos (figura 4), las características de menor cumplimiento fueron la invasión a estructuras adyacentes (0%), el tamaño en tres dimensiones (2,7%), la forma (5,4%) y la vascularización (13,5%).

La figura 5 muestra el cumplimiento en el reporte de las características evaluadas por cuartiles y diferenciado para la evaluación global de la tiroidea, los nódulos tiroideos y los ganglios linfáticos. La descripción general de la glándula tiroidea tuvo un 16,2% de los reportes en el cuartil

≥75%, la descripción de los nódulos tiroideos tuvo un 44,1% de los reportes en el cuartil ≥75% y la descripción de los ganglios tuvo un 0% de los reportes en el cuartil ≥75%.

El resultado de la clasificación ACR-TIRADS se informó en 115 (74,7%) reportes, mientras que la evaluación de esta misma clasificación reportada y la calculada mostró una heterogeneidad importante. Además, la mayoría de los nódulos que no reportaron el resultado de ACR-TIRADS correspondieron a clasificaciones ACR-TIRADS 1 y 2, donde la categoría con mayor reclasificación fue el ACR-TIRADS 1, que pasó de 3,8% a 25,9%. Al excluir los resultados sin reporte de ACR-TIRADS, el 27,8% de los nódulos se sobreestimaron y un 17,3% subestimaron su puntaje ACR-TIRADS (figura 6).

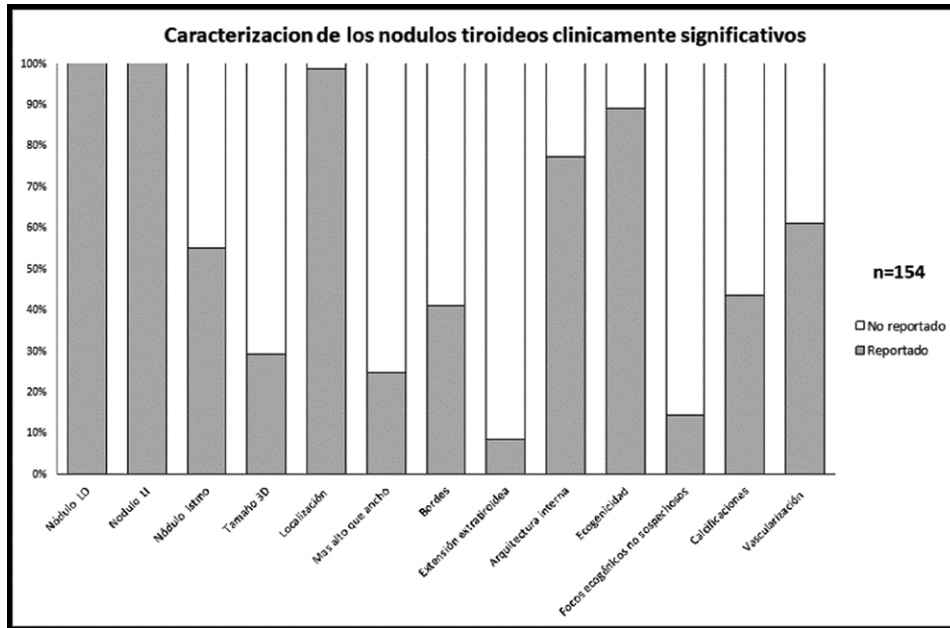


Figura 3. Frecuencia de reporte de los criterios de la THANC (Thyroid, Head and Neck Cancer Foundation) para la evaluación de los nódulos tiroideos
Notas aclaratorias: LI: lóbulo izquierdo, LD: lóbulo derecho, 3D: tres dimensiones.
Fuente: elaboración propia.

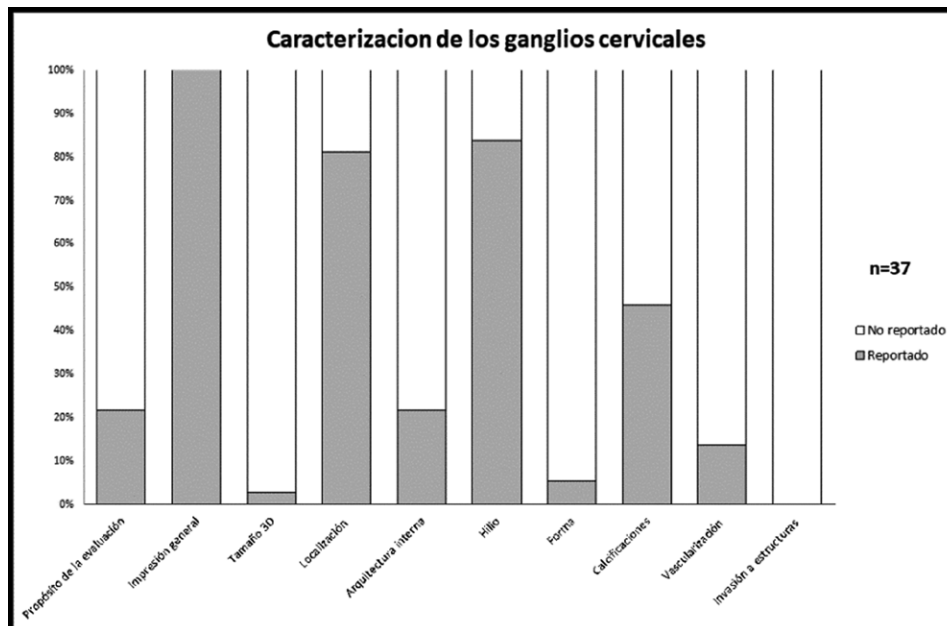


Figura 4. Frecuencia de reporte de los criterios de la THANC (Thyroid, Head and Neck Cancer Foundation) para la evaluación de los ganglios linfáticos
Notas aclaratorias: 3D: tres dimensiones.
Fuente: elaboración propia.

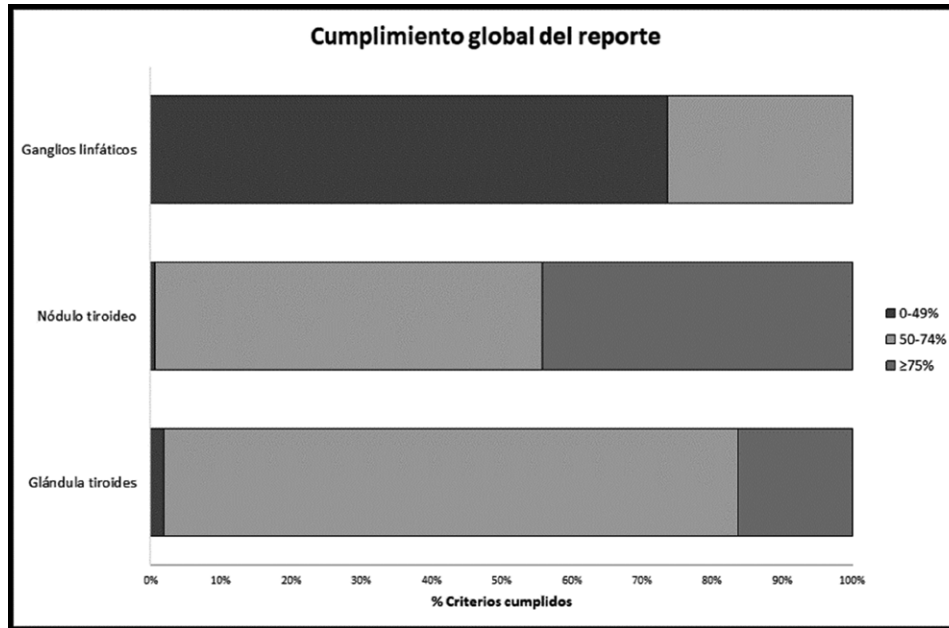


Figura 5. Frecuencia de cumplimiento de los criterios de la THANC (Thyroid, Head and Neck Cancer Foundation) para el reporte de la ecografía de tiroides por cuartiles

Fuente: elaboración propia.

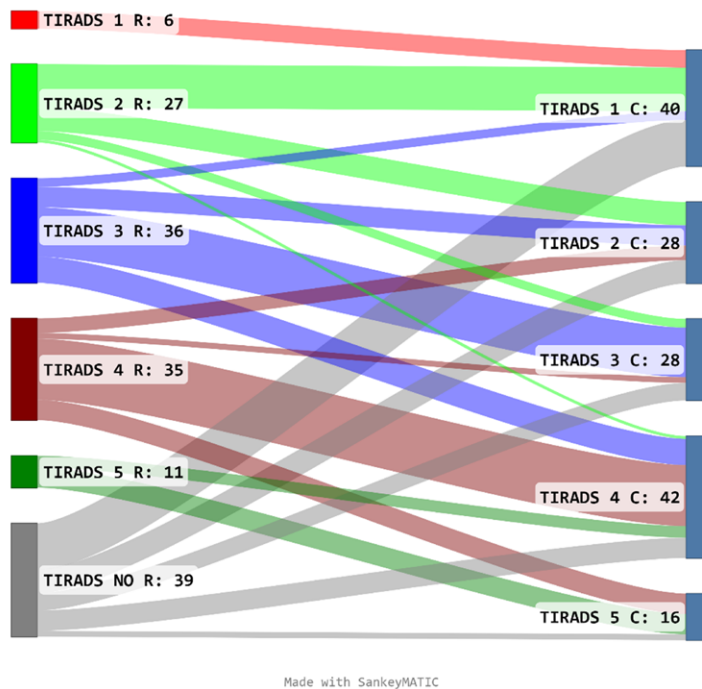


Figura 6. Gráfico de Sankey sobre los cambios de la clasificación de la ACR-TIRADS (American College of Radiology-Thyroid Imaging Reporting and Data System), basados en los criterios reportados en el informe ecográfico

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El hallazgo clínico o incidental de nódulo tiroideo es un diagnóstico frecuente y se sabe que existe un reservorio de enfermedad subclínica en la población (15). El avance de los métodos diagnósticos como la ecografía, que es la principal herramienta para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad tiroidea, ha permitido una detección más fácil de los nódulos. Para tomar decisiones clínicas, se requiere que el reporte de los hallazgos ecográficos sea completo y exacto, y que se use una nomenclatura homogénea.

Se han propuesto varios modelos para estandarizar y mejorar la calidad del reporte de ecografía tiroidea, donde el modelo THANC, diseñado con la participación de múltiples especialistas involucrados en el manejo de la patología tiroidea, es uno de los más completos a la fecha (7) y el uso de plantillas predeterminadas ha demostrado mejorar el rendimiento de la ecografía tiroidea, pues unifica la terminología, la estructura y la descripción de los hallazgos imagenológicos (16).

A pesar de la existencia de estos modelos de reporte, la adherencia a sus recomendaciones en este estudio fue baja. Este estudio, que incluyó 215 reportes ecográficos en un año, encontró que 44% de las descripciones de los nódulos tiroideos, 16% de las descripciones de la glándula tiroidea y ninguna de las descripciones de los nódulos linfáticos, completó más del 75% de los parámetros recomendados por el panel de expertos de la THANC, por lo que es posible sugerir que algunas características ausentes no se describen porque no se consideran relevantes clínicamente (como puede ocurrir con la evaluación global de la tiroides, la presencia de anomalías anatómicas o la impresión global de los ganglios), o porque no fueron halladas en el examen (como ocurre con el lóbulo piramidal o la presencia de quiste tirogloso); no obstante, para mayor claridad y evitar interpretaciones subjetivas, es necesario mencionar de manera explícita que no están presentes. Esto es particularmente importante para el cálculo de la categorización ACR-TIRADS (6).

El reporte de las características generales de la tiroides tuvo un cumplimiento intermedio. Esto se debe a la baja frecuencia con que

se describen algunas características que no afectan la calidad de la descripción, como las anomalías anatómicas, la presencia de conducto tirogloso o de lóbulo piramidal, sin embargo, estos resultados contrastan con la incidencia esperada de lóbulo piramidal (21%) o de quiste tirogloso (4%) en exámenes ecográficos del cuello (17-18). La falta de descripción de estos hallazgos en la primera ecografía, que evalúa un nódulo sospechoso de malignidad, puede inducir al clínico a pensar en una recurrencia o en una metástasis previamente no detectada, cuando se hace el control posoperatorio. La ausencia de descripción de la extensión a mediastino puede cambiar dramáticamente el plan quirúrgico, en caso de ser necesaria una intervención.

El 44% de las descripciones de los nódulos tiroideos se ubicaron en el cuartil de mejor calidad del reporte, ya sea para el seguimiento de un nódulo benigno, para la implementación de la vigilancia activa en nódulos sospechosos o para definir un tratamiento percutáneo en nódulos benignos o con sospecha de malignidad (19). El reporte de las tres dimensiones del nódulo para calcular el volumen son necesarias, pero solo un 29% de los informes lo reportaron. Otros elementos esenciales para evaluar el riesgo de malignidad estuvieron ausentes en un número importante de reportes, por ejemplo, el de la relación entre el alto y el ancho (24%), los contornos (40%) y la presencia de calcificaciones (43%), que son las características que han demostrado la mayor asociación para malignidad (OR 11,1, 6,8 y 6,7, respectivamente), fueron bajos (20).

La descripción de los ganglios linfáticos fue particularmente exigua y ninguno de los reportes completó más del 75% de los parámetros esperados. La presencia de ganglios linfáticos sospechosos en el contexto de un nódulo tiroideo hace pensar en metástasis regionales, obligan a la realización de biopsias y modifican la extensión de la cirugía (8). A pesar de que no existe un criterio único para diferenciar los ganglios linfáticos benignos de los sospechosos de malignidad, la descripción de sus características como la composición interna quística (sensibilidad del 11%, especificidad del 100%), la presencia de focos hiperecogénicos puntiformes (sensibilidad del 46%, especificidad del 100%), la pérdida del hilio

graso (sensibilidad del 100%, especificidad del 29%) y la vascularización periférica (sensibilidad del 86%, especificidad del 82%) ofrecen una buena posibilidad de certeza diagnóstica (21–22).

En el 25% de los reportes no se informó el nivel de la ACR–TIRADS; aunque se debe tener en cuenta que la clasificación del riesgo ecográfico (ACR–TIRADS, ATA) es un parámetro necesario frente a un nódulo tiroideo y la adherencia al criterio de estratificación de riesgo puede disminuir hasta en un 55% la cantidad de biopsias de tiroides solicitadas o modificar la periodicidad de los seguimientos (23). Dado que la ecografía es un examen dinámico, solo quien realiza el examen tiene la información para evaluar las características ultrasonográficas que permitan hacer la clasificación y la ausencia de reporte permite una ambigüedad innecesaria para el clínico que examina el resultado y puede llevar a repetición de los exámenes o la realización de otros estudios no indicados. Recalculando el nivel de la ACR–TIRADS, usando la información disponible, simula el ejercicio del clínico que recibe el reporte, el cual mostró valores relevantes de sobre y subestimación. La mayoría de los nódulos sin reporte de la ACR–TIRADS correspondieron a categorías de la ACR–TIRADS 1 y 2, lo que indica que un reporte completo podría poner un porcentaje significativo de pacientes en el grupo de no intervención.

Una posible explicación de estos hallazgos puede ser la existencia de barreras cognitivas (24), ya que existe una creencia que el informe estandarizado puede tomar más tiempo o es más difícil de diligenciar (25). Ejemplos del uso de instrumentos prediseñados, de arquitectura amigable, que faciliten el reporte eficiente y que permitan hacer cálculos automáticos del ACR–TIRADS, sugieren que incluso el tiempo del informe puede disminuir (26). También existe la opinión de que muchos datos son innecesarios en el contexto de la enfermedad benigna o difusa y una opción conveniente podría ser la división del formato en instrumentos específicos para enfermedad benigna o maligna (23).

En la revisión de varios estudios sobre la calidad de los informes ecográficos en enfermedad tiroidea, se observó una variabilidad notable en la

adherencia a los criterios de calidad y guías de estratificación de riesgo. Los estudios de Hu *et al.* (27) y Thejeel *et al.* (23) evidenciaron que la implementación sistemática de estos modelos de clasificación mejoró considerablemente la calidad de los informes ecográficos y, específicamente, en el estudio de Hu *et al.* (27), se observó que los informes que adoptaron las guías alcanzaron puntajes de utilidad significativamente mayores. Por el contrario, Raposo *et al.* (28) mostraron una adherencia limitada, con solo una minoría de los informes, incluyendo descripciones completas de las características relevantes del nódulo que fueron determinantes para la estratificación del riesgo de malignidad.

Es importante mencionar las debilidades de este estudio. Primero, es un estudio de corte transversal que solo evaluó la adherencia en un momento específico y no permitió observar el comportamiento dinámico de la misma. Segundo, por el diseño descriptivo, no permitió explorar asociaciones con factores explicativos y estos solo pudieron sugerirse. Tercero, el uso de un instrumento diseñado bajo una práctica médica diferente a las locales pudo no estar completamente adaptado a la realidad del país.

Conclusión

La ecografía tiroidea es la modalidad de imagen de elección para el estudio de la patología tiroidea y su reporte deber ser completo. La información insuficiente o incompleta puede alterar el rendimiento del examen y llevar a tomar decisiones clínicas erróneas. Es necesario diseñar estrategias para el mejoramiento y optimización del reporte de ecografía tiroidea, involucrando clínicos y radiólogos.

Contribución de los autores

José Daniel Mosquera Restrepo: conceptualización, metodología, validación, investigación, curación de datos, análisis formal, redacción del borrador original, revisión y edición. Álvaro Sanabria: conceptualización, metodología, validación, investigación, curación de datos, análisis formal, redacción del borrador original, revisión y edición.

Implicaciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación de la Universidad de Antioquia, Hospital Alma Mater, y corresponde a la tesis de grado de uno de los autores (José Daniel Mosquera Restrepo). Este es un estudio considerado sin riesgo según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y, además, los autores confirman no tener conflictos éticos.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores manifiestan que este estudio no tuvo financiación.

Conflictos de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de interés.

Referencias

- [1] Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(6):901–11. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.019>
- [2] Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1838–40. <https://doi.org/10.1001/archinte.154.16.1838>
- [3] Ahmed S, Horton KM, Jeffrey RB, Jr., Sheth S, Fishman EK. Incidental thyroid nodules on chest CT: Review of the literature and management suggestions. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(5):1066–71. <https://doi.org/10.2214/ajr.10.4506>
- [4] Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, *et al.* Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging.* 2008;8(1):48–56. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2008.0006>
- [5] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1–133.
- [6] Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, *et al.* thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol.* 2015;12(12):1272–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2015.07.011>
- [7] Su HK, Dos Reis LL, Lupo MA, Milas M, Orloff LA, Langer JE, *et al.* Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: a multidisciplinary consensus statement. *Thyroid.* 2014;24(9):1341–9. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0110>
- [8] Kumbhar SS, O'Malley RB, Robinson TJ, Maximin S, Lalwani N, Byrd DR, *et al.* Why thyroid surgeons are frustrated with radiologists: lessons learned from pre- and postoperative US. *Radiographics.* 2016;36(7):2141–53. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150250>
- [9] Rowe M, Osorio M, Likhterov I, Urken ML. Evaluation of ultrasound reporting for thyroid cancer diagnosis and surveillance. *Head Neck.* 2017;39(9):1756–60. <https://doi.org/10.1002/hed.24825>
- [10] Carneiro-Pla D, Amin S. Comparison between preconsultation ultrasonography and office surgeon-performed ultrasound in patients with thyroid cancer. *World J Surg.* 2014;38(3):622–7. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-2251-y>
- [11] Roberts ST, Darlow J, Williamsz G, Cope D. Compliance with thyroid nodule ultrasound reporting guidelines in an Australian Area Health Service. *Aust J Otolaryngol.* 2020;3:29. <http://dx.doi.org/10.21037/ajo.2019.12.03>
- [12] Qadan L, Ahmed A, Kapila K. Thyroid ultrasound reports: deficiencies and recommendations. *Med Princ Pract.* 2019;28(3):280–3. <https://doi.org/10.1159/000497789>

- [13] Symonds CJ, Seal P, Ghaznavi S, Cheung WY, Paschke R. Thyroid nodule ultrasound reports in routine clinical practice provide insufficient information to estimate risk of malignancy. *Endocrine*. 2018;61(2):303–7. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1634-0>
- [14] Karkada M, Costa AF, Imran SA, Hart RD, Bullock M, Ilie G, *et al*. Incomplete thyroid ultrasound reports for patients with thyroid nodules: implications regarding risk assessment and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(6):1348–53. <https://doi.org/10.2214/ajr.18.20056>
- [15] Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):317–22. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1>
- [16] Ghazizadeh S, Kelly TL, Khajanchee YS, Fleser J, Rozenfeld Y, Neuman M, *et al*. Standardization of thyroid ultrasound reporting in the community setting decreases biopsy rates. *Clin Endocrinol*. 2021;94(6):1035–42. <https://doi.org/10.1111/cen.14431>
- [17] Mortensen C, Lockyer H, Loveday E. The incidence and morphological features of pyramidal lobe on thyroid ultrasound. *Ultrasound*. 2014;22(4):192–8. <https://doi.org/10.1177/1742271x14554677>
- [18] Park JS, Kim DW, Shin GW, Park JY, Lee YJ, Choo HJ, *et al*. Prevalence and features of thyroglossal duct cyst on ultrasonography, according to radioactive iodine therapy: a single-center study. *Front Endocrinol*. 2020;11:188. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00188>
- [19] Ji X, Sun W, Lv C, Huang J, Zhang H. Meta-analysis of the efficacy and safety of thermal ablation for treating large benign thyroid nodules. *Clin Endocrinol*. 2022;97(5):654–63. <https://doi.org/10.1111/cen.14695>
- [20] Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, Boehmer KR, Leppin AL, Reading C, *et al*. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(4):1253–63. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2928>
- [21] Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, *et al*. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3590–4. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0444>
- [22] Prativadi R, Dahiya N, Kamaya A, Bhatt S. Chapter 5 ultrasound characteristics of benign vs malignant cervical lymph nodes. *Semin Ultrasound CT MR*. 2017;38(5):506–15. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2017.05.005>
- [23] Thejeel B, Rahimi B, Seidler M, Al-Agha R, Fung C. Evaluation of thyroid ultrasound report quality and assessing effect of adherence to risk stratification criteria on referral for thyroid nodule biopsy. *Can Assoc Radiol J*. 2021;72(2):234–41. <https://doi.org/10.1177/0846537119900634>
- [24] Itri JN, Patel SH. Heuristics and cognitive error in medical imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(5):1097–105. <https://doi.org/10.2214/ajr.17.18907>
- [25] Ralston MD, Coleman RM, Beaulieu DM, Scrutchfield K, Perkins T. Progress toward paperless radiology in the digital environment: planning, implementation, and benefits. *J Digit Imaging*. 2004;17(2):134–43. <https://doi.org/10.1007/s10278-004-1002-x>
- [26] White T, Aronson MD, Sternberg SB, Shafiq U, Berkowitz SJ, Benneyan J, *et al*. Analysis of radiology report recommendation characteristics and rate of recommended action performance. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2222549. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.22549>
- [27] Hu XY, Wu J, Seal P, Ghaznavi SA, Symonds C, Kinnear S, *et al*. Improvement in thyroid ultrasound report quality with radiologists' adherence to 2015 ATA or 2017 TIRADS: a population study. *Eur Thyroid J*. 2022;11(3):e220035. <https://doi.org/10.1530/etj-22-0035>

[28] Raposo L, Freitas C, Martins R, Saraiva C, Manita I, Oliveira MJ, *et al.* Malignancy risk of thyroid nodules: quality assessment

of the thyroid ultrasound report. *BMC Med Imaging.* 2022;22(1):61. <https://doi.org/10.1186/s12880-022-00789-3>

Artículo original

La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana

Karenth Milena Rodríguez Córdoba ¹, María Carolina Pustovrh ¹

¹Departamento de Morfología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Cómo citar: Rodríguez Córdoba KM, Pustovrh MC. La obesidad induce cambios en la morfología mitocondrial e incrementa los residuos de nitrotirosina en la placenta humana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e857. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.857>

Recibido: 15/Abril/2024

Aceptado: 22/Octubre/2024

Publicado: 02/Diciembre/2024

Resumen

Contexto: en la obesidad, se observa una disfunción mitocondrial y un aumento del estrés oxidativo, caracterizado por cambios en la estructura de las mitocondrias, acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial y una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS, según sus siglas en inglés), lo que resulta en una respuesta ineficiente en la producción de ATP.

Objetivo: el objetivo principal de esta investigación fue evaluar los niveles de estrés oxidativo y su impacto sobre la morfología mitocondrial en placentas a término de gestantes obesas.

Metodología: estudio de cohorte transversal retrospectivo analítico. Se obtuvieron 30 muestras de placenta de gestantes a término, sin antecedentes patológicos previos, que asistieron a una IPS de Cali. Se dividieron en tres grupos de estudio: grupo control (CO) = 10 (IMC = 18,5 kg/m²-24,9 kg/m²); obesidad pregestacional (OP) = 10 (IMC > 30 kg/m²); obesidad gestacional (OG) = 10 (IMC ≤ 29,9 kg/m² con aumento > 13 kg). El análisis de daño por estrés oxidativo fue evaluado por medio de anticuerpo antinitrotirosina, donde la morfología mitocondrial fue analizada con microscopía electrónica de transmisión (MET).


Resultados: los residuos de nitrotirosina (NT) se presentaron en mayor cantidad en las placentas de las madres con obesidad, en comparación con el grupo control (CO = 11,64 ± 0,40; OG = 14,7 ± 0,92; OP = 17,44 ± 2,13; p ≤ 0,02). Las mitocondrias presentes en las vellosidades terminales del sincitiotrofoblasto de los grupos OP y OG mostraron cambios en su número, tamaño y forma. Además, se identificó una alteración en las crestas mitocondriales, pérdida de las membranas mitocondriales interna y externa, y fragmentación de mitocondrias en el citoplasma de la célula placentaria.

Conclusiones: la obesidad materna ocasionó cambios significativos en los niveles de estrés oxidativo, evaluados mediante residuos de NT, así como daño severo en la morfología mitocondrial. Estos cambios podrían afectar negativamente el metabolismo de biomoléculas y el funcionamiento placentario, induciendo un proceso inflamatorio persistente mediado por radicales libres de oxígeno.

Palabras clave: mitocondria, radicales libres de oxígeno, placenta, estrés oxidativo, obesidad, morfología mitocondrial.

Destacados

- El estrés oxidativo en la obesidad gestacional puede ser evaluado mediante la cuantificación de residuos de nitrotirosina en la placenta a través de un análisis inmunohistoquímico. Esta técnica no solo permite identificar la localización de los residuos de nitrotirosina, sino también determinar la severidad del compromiso en el tejido placentario.
- Los cambios en la morfología mitocondrial, ocurridos en la obesidad gestacional, son secundarios a la exposición continua de la activación permanente del estrés oxidativo y activación de la cascada inflamatoria de bajo grado en la placenta, estos cambios en la microestructura de la mitocondria pueden afectar procesos de recambio mitocondrial y mitofagia.
- La microscopía electrónica de transmisión en las mitocondrias y el análisis inmunohistoquímico de nitrotirosina son técnicas útiles para el estudio tanto molecular como morfológico de la vía del estrés oxidativo y el daño mitocondrial.

 **Correspondencia:** Karenth Milena Rodríguez Córdoba, departamento de Morfología, edificio 116, 1er piso, calle 4B #36-00, Universidad del Valle, sede San Fernando, Cali, Colombia. Correo-e: karenth.rodriguez@correounivalle.edu.co

Obesity induces changes in mitochondrial morphology and increases nitrotyrosine residues in the human placenta

Abstract

Background: In obesity, mitochondrial dysfunction and increased oxidative stress are observed, characterized by changes in the structure of mitochondria, accumulation of mutations in mitochondrial DNA, and an overproduction of reactive oxygen species (ROS), which results in an inefficient response in ATP production.

Purpose: The main objective of this research was to evaluate the levels of oxidative stress and its impact on mitochondrial morphology in term placentas of obese pregnant women.

Methodology: Analytical retrospective cross-sectional cohort study. 30 placenta samples were obtained from full-term pregnant women with no previous pathological history who attended an IPS in Cali. They were divided into three study groups: Control group, CO=10 (BMI 18.5kg/m²- 24.9kg/m²); Pregestational obesity, OP=10 BMI >30 kg/m²; Gestational obesity, OG= 10 (BMI≤29.9kg/m² with increase>13kg). The analysis of oxidative stress damage was evaluated by means of anti-Nitrotyrosine (NT) antibody; Mitochondrial morphology was analyzed with TEM (Transmission Electron Microscopy).

Results: NT residues were present in greater quantities in the placentas of mothers with obesity, compared to the control group (CO:11.64±0.40; OG: 14.7± 0.92; OP:17.44±2.13; p≤0.02). The mitochondria present in the terminal villi of the syncytiotrophoblast of the OP and OG groups showed changes in their number, size and shape. In addition, alterations in the mitochondrial cristae, loss of the internal and external mitochondrial membranes and fragmentation of mitochondria in the cytoplasm of the placental cell were identified.

Conclusions: Maternal obesity caused significant changes in oxidative stress levels, evaluated by nitrotyrosine residues, as well as severe damage in mitochondrial morphology. These changes could negatively affect the metabolism of biomolecules and placental functioning, inducing a persistent inflammatory process mediated by oxygen free radicals.

Keywords: Mitochondria, Oxygen free radicals, Placenta, Oxidative stress.

Highlights

- Oxidative stress in gestational obesity can be evaluated by quantifying nitrotyrosine residues in the placenta through immunohistochemical analysis. This technique not only allows identifying the location of nitrotyrosine residues, but also determines the severity of the compromise in the placental tissue.
- The changes in mitochondrial morphology that occur in gestational obesity are secondary to the continuous exposure of permanent activation of oxidative stress and activation of the low-grade inflammatory cascade in the placenta. These changes in the microstructure of the mitochondria can affect mitochondrial turnover processes and mitophagy.
- Transmission electron microscopy in mitochondria and immunohistochemical analysis of nitrotyrosine are useful techniques for both the molecular and morphological study of the oxidative stress pathway and mitochondrial damage.

Introducción

La obesidad es un grave problema de salud pública, un factor de riesgo principal de enfermedades crónicas no transmisibles, que impactan en la morbilidad de las poblaciones en el mundo. Un índice de masa corporal (IMC) elevado se relaciona con trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina, la dislipidemia, las alteraciones cardiovasculares y la diabetes *mellitus* tipo 2 (1).

De mantenerse la tendencia, para el año 2030, más del 40% de la población del planeta tendrá sobrepeso y más de la quinta parte será obesa (2). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3), desde 1980 la obesidad se ha duplicado en todo el mundo. En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían

sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos (4-5).

En Colombia, según el último censo nutricional (ENSIN) realizado en el 2015, la población adulta presentó el 56,4% de exceso de peso, lo que significa un incremento de 5,2 puntos porcentuales con respecto al año 2010, siendo la obesidad más frecuente en las mujeres (22,4%) que en los hombres (14,4%) (6-7).

En particular, las mujeres en edad reproductiva son una población altamente vulnerable, ya que la ganancia excesiva de peso, el sobrepeso y la obesidad previos al embarazo y durante la gestación, constituyen factores de riesgo tanto para la madre como para el feto. En la mujer en embarazo, la obesidad aumenta los riesgos de diabetes gestacional y preeclampsia. En el feto, la obesidad materna aumenta el riesgo de muerte y la

presencia de anomalías congénitas, enfermedades metabólicas, dislipidemias, enfermedades cardíacas e hipertensión arterial en la vida adulta (8).

Se ha demostrado la presencia de un desequilibrio en la producción y eliminación de las especies reactivas de oxígeno (*ROS*, según sus siglas en inglés) en la obesidad, conduciendo a esteatosis hepática, aterosclerosis, resistencia a la insulina y disfunción cardíaca (9–10). Además, se conoce que niveles elevados de *ROS* pueden alterar la producción ATP y generar acumulación de mutaciones y daños en el ADN mitocondrial (11–12).

La placenta es el órgano regulador de la homeostasis materno-fetal, por lo que el crecimiento y desarrollo fetal dependen de manera exclusiva de este órgano. La placenta no solo facilita el intercambio de gases y nutrientes, sino que regula la disponibilidad de estos por medio de las señales endocrinas (13).

En la obesidad, se ha reportado que la placenta presenta una activación de las vías de inflamación, aumento de los niveles de estrés oxidativo y una disminución en la fosforilación oxidativa con consecuencia de acumulación lipídica (14); sin embargo, los mecanismos que encierran estas alteraciones de la placenta en un ambiente uterino obesogénico aún están en exploración. Al tener en cuenta estos antecedentes, el objetivo de esta investigación fue evaluar los niveles de estrés oxidativo y su impacto sobre la morfología mitocondrial en placentas a término de gestantes obesas.

Materiales y métodos

Población

Las participantes fueron mujeres gestantes con edades comprendidas entre 18 y 37 años, con embarazo único a término (entre 37,0 y 41,6 semanas), que aprobaron y firmaron el consentimiento informado. Fueron excluidas las gestantes con diagnóstico previo de comorbilidades (diabetes pregestacional, hipertensión arterial crónica, trastornos hipertensivos del embarazo, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo o

hipertiroidismo, lupus, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, artritis reumatoidea, VIH/SIDA y restricción del crecimiento intrauterino), con antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y consumo de sustancias psicoactivas o con alguna de las siguientes condiciones clínicas: ruptura prematura de membrana > 12 horas, corioamnionitis, placenta previa y administración de glucocorticoides por amenaza de parto pretérmino. El presente estudio contó con el aval del Comité Institucional de Revisión de Ética Humana de la Universidad del Valle (aval código interno: 121-019).

Selección de la muestra

Este fue un estudio de cohorte transversal retrospectivo y analítico, donde las muestras fueron tomadas de 30 placentas y fijadas en paraformaldehído para análisis inmunológico y fijadas en glutaraldehído para análisis de ultraestructural. Estas muestras fueron distribuidas en tres grupos experimentales, clasificadas según IMC: grupo control (CO) = 10 gestantes con peso normal (IMC = 18,5 kg/m² - 24,9 kg/m²), obesas pregestacionales (OP) = 10 gestantes que iniciaron su embarazo con un IMC \geq 30 kg/m² y obesas gestacionales (OG) = 10 gestantes que iniciaron el embarazo con IMC normal y presentaron ganancia excesiva de peso comprendido entre 10 y 13 kg. Se tuvieron en cuenta las guías de práctica clínica para la prevención, la detección temprana y el tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio (2013) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (15).

Detección y cuantificación de NT por inmunohistoquímica

Las muestras de tejido placentario humano, fijadas previamente en paraformaldehído al 4%, fueron distribuidas en tres grupos: CO, OP y OG. Se realizaron cortes en micrótopo a 4 μ m y se dispusieron sobre láminas portaobjetos cargadas. Luego, se realizó recuperación antigénica con amortiguador TRIS EDTA Tween-20 PH 9,0, en vaporera y durante 40 minutos. Posteriormente, para la identificación de los residuos de NT, se procedió a incubar toda la noche con el anticuerpo policlonal de conejo antinitrotirosina

(MyBiosource, California, Estados Unidos), a una concentración de 7,9 mg/ul. Finalizada esta fase, se procedió a realizar tres lavados con PBS Tween-20 y tres con PBS. A continuación, se realizó el revelado incubando el kit ab 236466 ABCAM, mouse and rabbit specific HRP /DAB IHC detection kit micropolymer (ABCam, Reino Unido). Los residuos de NT se identificaron como precipitados color café en las muestras evaluadas. En todos los grupos se realizó omisión de anticuerpo primario, como control negativo de inmunomarcación.

Para observación y registro fotográfico, se empleó el microscopio binocular con cámara digital incorporada Leica DM750 (Leica, Alemania), acoplado al *software* Leica Application Suite (LAS 4.7). Se capturaron 750 imágenes a una magnificación de 10X. Además, el análisis densitométrico se realizó empleando el programa Image Pro-Plus 6.0.

Evaluación de la morfología mitocondrial en placenta humana

La evaluación de la morfología mitocondrial del tejido placentario se realizó por microscopía electrónica de transmisión (MET), para ello, se realizaron cortes ultrafinos a 50 nm. Los pasos de procesamiento de muestras fueron:

1. Fijación primaria (24 horas) con glutaraldehído al 3%.
2. Fijación secundaria (1 hora) con peróxido de osmio.
3. Deshidratación (1 hora).
4. Infiltración e incrustación con óxido de propileno.
5. Curación (24 horas), endurecimiento del tejido para el corte ultrafino, se incubó en horno de vacío a una temperatura de 60 °C por 24 horas.
6. Se realizaron bloques trapezoidales para cortes de secciones gruesas y luego se tiñó con azul de toluidina al 1%, para confirmar la orientación de la muestra de tejido con microscopía óptica de alta resolución.
7. Las muestras obtenidas de los cortes ultrafinos se depositaron en rejillas de

cobre. Posteriormente, se realizaron tinciones con acetato de uranilo y citrato de plomo.

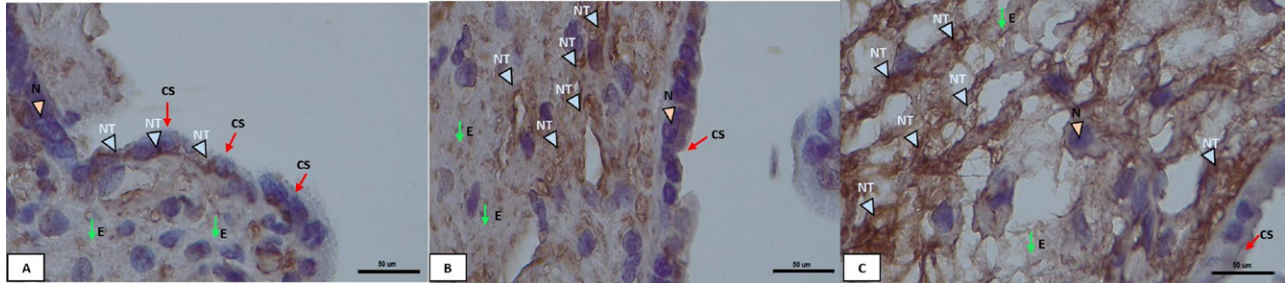
Las imágenes fueron analizadas con el microscopio electrónico de transmisión (MET) JEOL 1011 (Japón), acoplado a la cámara (Gatan Rio, Estados Unidos). El procesamiento de imágenes se realizó con el *software*: Gatan-Digital Micrograph (Estados Unidos) a un aumento de 12000 kx, con su respectivo registro fotográfico. El procesamiento de las muestras para microscopía electrónica de transmisión se realizó en la Universidad del Valle, en los laboratorios de Histología del Departamento de Morfología, en convenio con la Universidad Nacional de Colombia (sede Palmira); allí se hizo la visualización de las imágenes con el microscopio electrónico de transmisión y el *software* GATAN para captura de las imágenes.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado empleando el *software* GraphPAD Prisma, versión 8.0 (Boston, Estados Unidos), con un valor de $p < 0,05$ como límite de significancia estadística. Se aplicó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk en la evaluación de la distribución de los datos, por medio de la cual se aceptó que estos presentaron una distribución normal ($p > 0,1$). Posteriormente, se empleó el análisis de varianza (Anova) para la evaluación NT en los tres grupos de gestantes de estudio. Los resultados se presentaron como la media \pm el error estándar (EE).

Resultados

La evaluación del daño oxidativo se evidenció en mayor medida en el sincitiotrofoblasto y el estroma de las vellosidades terminales correspondientes a las placentas del grupo obeso, comparado con el control (figuras 1). Los niveles de NT fueron significativamente mayores en las vellosidades terminales evaluadas correspondientes a los grupos OP y OG vs. CO (CO = $11,64 \pm 0,40$; OG = $14,7 \pm 0,92$; OP = $17,44 \pm 2,13$; $p \leq 0,02$, respectivamente) (figura 2).



Figuras 1. Inmunomarcación del receptor de NT en vellosidades terminales de placenta humana a término

Nota: 1A: CO: grupo control; 1B: OG: obesidad gestacional; 1C: OP: obesidad pregestacional; E: estroma; N: núcleos; NT: nitrotirosina; SC: sincitiotrofoblasto.

La inmunomarcación de NT se denota como un precipitado café. Los núcleos fueron contrateñidos con hematoxilina. Las imágenes fueron tomadas con un aumento de 40X.

Fuente: elaboración propia.

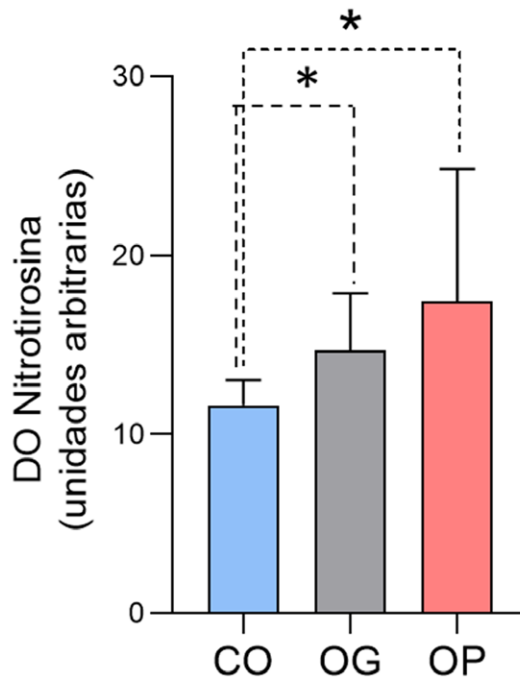


Figura 2. Niveles proteicos de NT en vellosidades terminales de placenta humana a término.

Nota: CO: grupo control; * $p \leq 0,02$, OG: obesidad gestacional; OP: obesidad pregestacional; DOI: densidad óptica integrada expresada en unidades arbitrarias (UA).

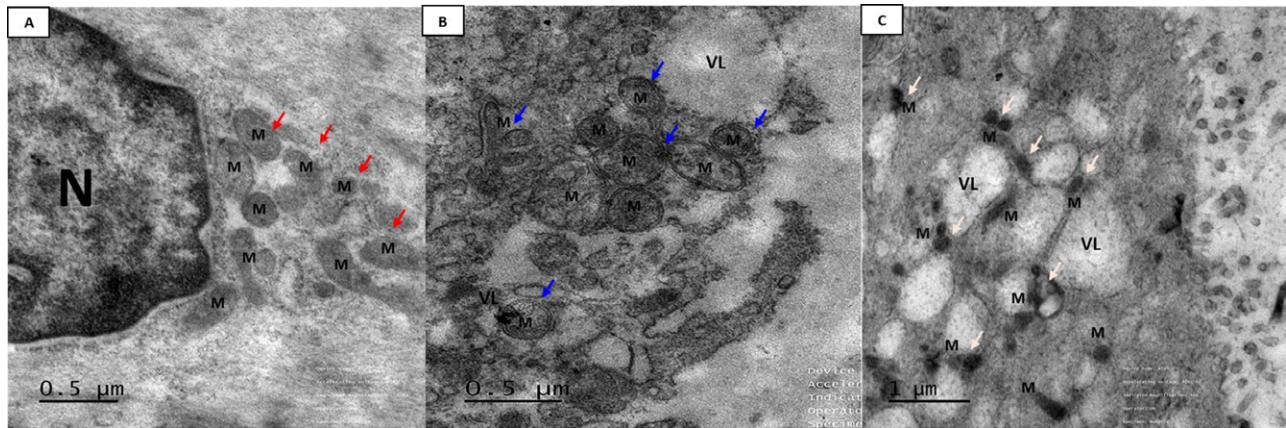
Fuente: elaboración propia.

La evaluación de la morfología mitocondrial en las vellosidades terminales placentarias de los grupos OP y OG reveló diferencias significativas

en cuanto a tamaño y forma, en comparación con el grupo CO. Se observó un aumento en las mitocondrias fragmentadas en los grupos de

obesidad, con notables pérdidas de la integridad de las crestas y de las membranas mitocondriales

interna y externa, en contraste con el grupo CO (figuras 3).



Figuras 3. Microfotografías electrónicas de vellosidades terminales en placenta humana

Nota: 3A: mitocondrias grupo CO (flechas rojas); 3B: mitocondrias grupo OG (flechas azules); 3C: mitocondrias grupo OP (flechas blancas). M: mitocondrias; N: núcleo; VL: vacuola lipídica.

Microscopía electrónica de las vellosidades de la placenta a término que muestra secciones representativas de células de sincitiotrofoblasto en los grupos OP y OG, que difieren en tamaño y forma. Se presentan también mitocondrias fragmentadas, con pérdida de crestas y membrana mitocondrial interna y externa, en comparación del grupo CO. Las imágenes fueron tomadas con un aumento de 12.000 kx.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La detección de los residuos de nitrotirosina y las alteraciones en la morfología mitocondrial en la placenta de mujeres gestantes con obesidad evidencian, de manera directa, la relación entre esta condición y el estrés oxidativo a nivel placentario. Este hallazgo proporciona una base sólida para comprender las alteraciones moleculares asociadas con la obesidad durante el embarazo. En consecuencia, se pueden establecer nuevas políticas sanitarias específicas dirigidas a mujeres gestantes, adaptando las guías de atención de la obesidad y las prácticas clínicas en Obstetricia, Ginecología, Nutrición, Medicina Interna y Endocrinología. Estas recomendaciones pueden incluir el cribado de poblaciones de riesgo, intervenciones tempranas, el uso de biomarcadores moleculares, la detección de factores de riesgo clínicos, la prevención y promoción de estilos de vida saludables para

reducir la incidencia de patologías asociadas con la obesidad de alto riesgo cardiovascular y alto impacto en la morbilidad, tanto materna como fetal.

Este estudio demostró que la obesidad, tanto antes como durante el embarazo, se relaciona con niveles significativamente elevados de NT en la placenta humana, especialmente en las vellosidades terminales placentarias, que son cruciales para el intercambio fetal-placentario.

La NT es un marcador de estrés oxidativo, resultado de la interacción entre los radicales libres de oxígeno y el aminoácido tirosina en las células. En la obesidad gestacional, se observa una respuesta metabólica elevada frente a la acumulación excesiva de lípidos dentro de las células. Esta acumulación conduce a un aumento en los niveles de ácidos grasos libres, los cuales alteran la estructura de la membrana mitocondrial, promoviendo la liberación de ROS (16).

Estos ROS pueden reaccionar con diversas macromoléculas, incluyendo el ADN, generando un daño continuo en las membranas intracelulares y amplificando así la producción de ROS y estrés oxidativo (17). La presencia elevada de NT en este contexto se considera un indicador directo del daño, derivado de esta respuesta metabólica anormal al estrés oxidativo, por lo que este ambiente oxidativo alterado en la placenta obesa puede tener consecuencias adversas para el desarrollo fetal y la función placentaria, exacerbando las complicaciones asociadas con la obesidad durante el embarazo.

Estas complicaciones pueden incluir: exposición persistente a la inflamación crónica, disfunción endotelial, resistencia a la insulina, diabetes gestacional y disfunción mitocondrial (18). Todas estas condiciones están marcadas por un aumento sostenido en la activación del estrés oxidativo, que desempeña un papel central en la fisiopatología de la obesidad (19). Del mismo modo, la activación del estrés del retículo endoplásmico (RE) en la obesidad se dirige a órganos con altas tasas metabólicas, principalmente tejido adiposo, corazón, músculo esquelético, páncreas e hígado. Estos órganos exhiben una alta producción de ROS y una estimulación constante de la respuesta inflamatoria, incluida la resistencia a la leptina, la muerte celular programada de las células β y la infiltración y acumulación de lípidos hepáticos (20).

En investigaciones previas realizadas por Oliva *et al.* en 2012 (21), se ha establecido una correlación entre la obesidad materna pregestacional y varios aspectos adversos para la salud fetal, incluyendo: aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial vascular fetoplacentaria y un mayor riesgo de resistencia a la insulina en el neonato. Estos hallazgos sugieren que la obesidad materna pregestacional puede ser un factor de riesgo significativo que debe ser cuidadosamente evaluado y detectado en el contexto de la salud materno-fetal antes del embarazo. El presente estudio respalda dichos hallazgos al demostrar que el grupo con el mayor aumento en los marcadores de NT placentaria corresponde a mujeres obesas antes de la gestación, lo que confirma el daño mitocondrial derivado de la exposición crónica a la obesidad

y donde esta población sería potencialmente elegible para realizar intervenciones tempranas antes del embarazo.

Por otro lado, estudios realizados por Hu *et al.* en 2019 (22) han revelado un incremento en los biomarcadores de estrés en el RE en la obesidad, que fueron identificados mediante técnicas de inmunomarcación, sus hallazgos mostraron un aumento significativo del estrés en el RE en las células endoteliales de la vena umbilical, especialmente en las células de la vena umbilical humana (HUVEC, según sus siglas en inglés), lo que sugiere que las placentas de madres obesas generan un entorno lipotóxico, activando de manera directa el estrés en el RE y que tiene acción a nivel vascular placentario, un aumento en la producción de ROS y, como resultado, disfunciones vasculares y de perfusión placentaria.

El presente estudio también pudo demostrar que la marcación de NT se encontró en la totalidad de las placentas de gestantes obesas y que su mayor impacto fue observado en las vellosidades terminales, lugar de intercambio materno-fetal, en estructuras como el sincitiotrofoblasto y el estroma placentario. Además, el estudio de Villalobos-Labra *et al.* en 2018 (23) reveló una disminución de eNOS en placentas humanas de madres obesas, junto con alteraciones en la disponibilidad de óxido nítrico. También, otros estudios similares (21) en placentas humanas de pacientes con preeclampsia demostraron una relación negativa entre el estrés del RE y la expresión del factor de crecimiento placentario (PLGF, según sus siglas en inglés). Estos hallazgos reafirman que la activación persistente del estrés del RE puede alterar el equilibrio de los factores inductores de la angiogénesis en los vasos placentarios e inducir a preeclampsia y trastornos metabólicos durante la gestación.

Por otro lado, los estudios realizados por Mandò *et al.* en 2018 (24) revelaron que las mitocondrias presentes en la placenta durante el embarazo pueden experimentar alteraciones significativas debido a un índice de masa corporal (IMC) materno elevado, obesidad o a las alteraciones metabólicas asociadas a la diabetes *mellitus* gestacional. El análisis de perfiles mitocondriales en el

sincitiotrofoblasto de placentas de pacientes con obesidad gestacional, pregestacional y diabetes *mellitus* evidenció hallazgos similares al presente estudio, encontrando modificaciones en el tamaño de las mitocondrias y una matriz con una densidad notablemente reducida, junto con la presencia de rupturas en las crestas mitocondriales o su transformación en vesículas, dando lugar a un patrón irregular. Además, se observaron pérdidas de membranas mitocondriales y acumulación de vacuolas lipídicas. Estos hallazgos sugieren que, en la obesidad placentaria y las alteraciones metabólicas, como la diabetes *mellitus*, se presentan cambios morfológicos mitocondriales que indican una respuesta metabólica ineficiente, acompañada de una disminución en la funcionalidad mitocondrial, como resultado del aumento de la inflamación crónica persistente y de la respuesta anómala a la alta carga de estrés oxidativo sobre la morfología mitocondrial. Nuestros resultados sobre la morfología mitocondrial placentaria en embarazos con obesidad fueron consistentes con investigaciones previas, mostrando alteraciones en las estructuras mitocondriales debido al daño causado por el estrés oxidativo en el entorno obeso, en comparación con las placentas de peso normal, donde se observó una morfología mitocondrial conservada; sin embargo, es importante resaltar que en el presente estudio las mujeres gestantes no presentaron diabetes gestacional ni comorbilidades asociadas, esto indica que la obesidad por sí sola es capaz de desencadenar procesos degenerativos a nivel de la estructura mitocondrial.

Finalmente, estudios previos realizados por el grupo de investigación TEBLAMI (grupo de investigación de Tejidos blandos y mineralizados del Departamento de Morfología de la Universidad del Valle, Sede San Fernando, Cali) han demostrado, en este mismo grupo de mujeres, que iniciar el embarazo en un estado de obesidad se correlaciona con una disminución en la expresión de la enzima 11 β -HSD2 a nivel placentario, especialmente en la región del sincitiotrofoblasto, donde se lleva a cabo el intercambio de sustancias entre la circulación materna y fetal (25–26).

En conjunto, estas evidencias indican que la obesidad previa al embarazo, como la ganancia excesiva de peso durante la gestación, impactan

de manera negativa en los componentes microestructurales de la placenta y generan cambios a nivel de múltiples vías de señalización. Además, estas modificaciones pueden incidir en la trayectoria de crecimiento y desarrollo fetal, lo que sugiere posibles repercusiones adversas para la salud y el bienestar fetal en mujeres con obesidad.

Limitaciones

Con relación a las limitaciones de este estudio, es importante señalar la ausencia de información respecto a la producción de oxidación a lo largo del embarazo y el establecimiento de los daños mitocondriales, ya que por restricciones éticas, estos eventos solo se pueden evaluar en la placenta a término. Es probable que los momentos en que ocurre el establecimiento del daño a nivel placentario sea más temprano en las mujeres que inician su gestación con un contexto de obesidad, diferenciándose de esta manera de las mujeres que adquieren exceso de peso durante el embarazo.

Conclusiones

El incremento de los residuos de NT y los marcados daños en la morfología mitocondrial en las placentas de mujeres obesas podrían tener repercusiones negativas en el funcionamiento de la unidad feto-placentaria. La exposición a un entorno intracelular obeso de manera continua puede alterar el metabolismo de biomoléculas, inducir una respuesta inflamatoria persistente debido a los elevados niveles de producción de ROS y, como consecuencia, afectar la dinámica, la biogénesis mitocondrial y la supervivencia celular. Estos hallazgos sugieren un posible mecanismo por el cual la obesidad pregestacional y gestacional contribuyen a la disfunción placentaria y, por ende, a potenciales complicaciones en la salud materno-fetal.

Contribución de las autoras

Karenth Milena Rodriguez Córdoba: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, recursos, *software*, visualización, validación, escritura

(borrador original); María Carolina Pustovrh: conceptualización, metodología, adquisición de financiación, administración del proyecto, recursos, supervisión, validación, visualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Revisión de Ética Humana en Investigación en Salud de la Universidad del Valle, inscrito con código interno 121-019.

Declaración de fuentes de financiación

Esta investigación fue financiada por la Convocatoria 777-2017, Proyectos de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud: por el proyecto: "Hormonas tiroideas en la gestante obesa y su uso como biomarcadores de salud materno fetal" (CI 1830) de Minciencias y por convocatoria interna para la presentación de proyectos de investigación y creación artística en las ciencias, las artes, las humanidades, las tecnologías y la innovación, correspondiente a la convocatoria 120-2019 (CI1874), de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad del Valle.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en el presente estudio.

Agradecimientos

A las participantes del estudio y a las profesionales del laboratorio de Histología de la Universidad del Valle, Martha Ceballos y Nora Holguín.

Referencias

- [1] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. World Health Organization; 2004.
- [2] Malo-Serrano M, Castillo N, Pajita D. La obesidad en el mundo. *An Fac Med.* 2017;78(2):173-8. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
- [3] Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [internet]. OMS; 2024. [citado 2024 en. 31]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- [4] FAO. FAO publications catalogue 2023 [internet]. Roma: FAO; 2023. [citado 2024 en. 31]. <https://openknowledge.fao.org/handle/20.500.14283/cc7285en>
- [5] Fonseca Centeno ZY, Heredia Vargas AP, Ocampo Tellez PR, Forero Torres AY, Sarmiento Duenas OL, Álvarez Uribe MC, *et al.* Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 [internet]. Colombia: Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 2011. [Citado 2024 en. 31]. <https://bibliotecadigital.udea.edu.co/handle/10495/25325>
- [6] Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles [internet]. Organización Mundial de la Salud; 2023. [citado 2024 en. 31]. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- [7] EE Canal Disponible. Colombia gasta \$25 billones en tratamiento de enfermedades prevenibles: Minsalud [video de Youtube] [internet]. 2015. [citado 2024 en. 31]. <https://www.youtube.com/watch?v=HGXOV01yNNc>
- [8] Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, Bhattacharya S, McNeill G, Hannaford PC, *et al.* Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ.* 2013;347:f4539. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4539>
- [9] Knight BA, Shields BM, Hattersley AT, Vaidya B. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):51-7. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0866>

- [10] Vaughan OR, Fowden AL. Placental metabolism: substrate requirements and the response to stress. *Reprod Domest Anim.* 2016;51(supl. 2):25–35. <https://doi.org/10.1111/rda.12797>
- [11] Bax BE, Bloxam DL. Energy metabolism and glycolysis in human placental trophoblast cells during differentiation. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1319(2–3):283–92. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(96\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(96)00169-7)
- [12] Roa I, Smok C, Prieto R. Placenta: anatomía e histología comparada. *Int J Morphol.* 2012;30(4):1490–6. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022012000400036>
- [13] Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci.* 2020;134(8):961–84. <https://doi.org/10.1042/cs20190266>
- [14] Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4(1):R1–15. <https://doi.org/10.1530/ec-14-0092>
- [15] Gallo LA, Barrett HL, Dekker Nitert M. Review: placental transport and metabolism of energy substrates in maternal obesity and diabetes. *Placenta.* 2017;54:59–67. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.006>
- [16] Pustovrh MC, Jawerbaum A, Capobianco E, White V, Martínez N, López-Costa JJ, *et al.* Oxidative stress promotes the increase of matrix metalloproteinases-2 and -9 activities in the feto-placental unit of diabetic rats. *Free Radic Res.* 2005;39(12):1285–93.
- [17] Fattuoni C, Mandò C, Palmas F, Anelli GM, Novielli C, Parejo Laudicina E, *et al.* Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity. *Placenta.* 2018;61:89–95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277276/>
- [18] Zambon M, Mandò C, Lissoni A, Anelli GM, Novielli C, Cardellicchio M, *et al.* Inflammatory and oxidative responses in pregnancies with obesity and periodontal disease. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1474–84. <https://doi.org/10.1177/1933719117749758>
- [19] Lin L, Chen K, Khalek WA, Ward JL, Yang H, Chabi B, *et al.* Regulation of skeletal muscle oxidative capacity and muscle mass by SIRT3. *PLoS One.* 2014;9(1):e85636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24454908/>
- [20] Cnop M, Igoillo-Esteve M, Rai M, Begu A, Serroukh Y, Depondt C, *et al.* Central role and mechanisms of β -cell dysfunction and death in friedreich ataxia-associated diabetes. *Ann Neurol.* 2012;72(6):971–82. <https://doi.org/10.1002/ana.23698>
- [21] Oliva K, Barker G, Riley C, Bailey MJ, Permez M, Rice GE, *et al.* The effect of pre-existing maternal obesity on the placental proteome: two-dimensional difference gel electrophoresis coupled with mass spectrometry. *J Mol Endocrinol.* 2012;48(2):139–49. <https://doi.org/10.1530/JME-11-0123>
- [22] Hu C, Yang Y, Li J, Wang H, Cheng C, Yang L, *et al.* Maternal Diet-Induced Obesity Compromises Oxidative Stress Status and Angiogenesis in the Porcine Placenta by Upregulating Nox2 Expression. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2481592. <https://doi.org/10.1155/2019/2481592>
- [23] Villalobos-Labra R, Sáez PJ, Subiabre M, Silva L, Toledo F, Westermeier F, *et al.* Pre-pregnancy maternal obesity associates with endoplasmic reticulum stress in human umbilical vein endothelium. *Biochem Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(10):3195–210. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.07.007>
- [24] Mandò C, Anelli GM, Novielli C, Panina-Bordignon P, Massari M, Mazzocco MI, *et al.* Impact of obesity and hyperglycemia on placental mitochondria. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2378189. <https://doi.org/10.1155/2018/2378189>

- [25] Rodríguez CP, Smith Muñoz Y, Castellanos JA, Pustovrh MC. Expresión de la enzima 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 en placenta a término de la gestante obesa. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):e813. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.813>
- [26] Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, *et al.* Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014;35(3):171. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.003>

¿Ya Tomaste tu Histotal?



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

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

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO








Indicaciones Contraindicaciones y advertencias:

<http://www.euroetika.com/prescripcion-medica/>

 **EuroEtika**

Revisión

Historia natural de la tiroiditis posparto: una revisión narrativa

Nathalia Buitrago Gómez ¹, Natalia Aristizabal ², Andrés Felipe García ^{3, 4},
José Luis Mosquera Agudelo ⁵, Silvana Jiménez Salazar ¹, Santiago Saldarriaga Betancur ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

²Clínica las Américas, AUNA, Medellín, Colombia.

³Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia.

⁴Departamento de Medicina Interna, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

⁵Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Buitrago Gómez N, Aristizabal N, García AF, Mosquera Agudelo JL, Jiménez Salazar S, Saldarriaga Betancur S. Historia natural de la tiroiditis posparto: una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e827. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.867>

Recibido: 02/Enero/2024

Aceptado: 08/Septiembre/2024

Publicado: 25/Octubre/2024

Resumen

Contexto: la tiroiditis posparto es una condición autoinmune que ocurre típicamente dentro de un año posterior al parto, incluso tras un aborto espontáneo.

Objetivo: puntualizar la historia natural de la tiroiditis posparto para guiar un mejor abordaje desde la atención primaria y especializada.


Metodología: revisión narrativa de los estudios sobre tiroiditis posparto y su historia natural. Se incluyeron artículos publicados en los idiomas inglés y español, publicados en los últimos 20 años hasta enero del 2023.

Resultados: se presentaron 33 estudios relacionados con la historia natural de la tiroiditis posparto. Esta patología se ha descrito en mujeres sin enfermedad tiroidea conocida, sin embargo, se ha documentado su desarrollo entre aquellas con hipotiroidismo o tiroiditis de Hashimoto preconcepcional. Su historia natural tiene diversas fases, entre las que destacan una tirotoxicosis transitoria que se puede resolver espontáneamente o pasar a una etapa de hipotiroidismo y, posteriormente, tener un retorno al estado eutiroideo dentro del primer año. Asimismo, puede existir en menor proporción una fase hipotiroidea única que se resuelve también espontáneamente. La evolución hacia el hipotiroidismo permanente (después del primer año posparto) es dependiente de múltiples factores, especialmente de los niveles de tirotrópica, anticuerpos antiperoxidasa, multiparidad y edad materna, entre otros.

Conclusiones: la tiroiditis posparto es una enfermedad autoinmune común que se desencadena durante el primer año posterior al parto. Usualmente, el curso clínico tiene varias etapas y es fundamental valorar de manera estrecha la función tiroidea posterior al

Destacados

- Se presentan características de la tiroiditis posparto como una enfermedad común y frecuentemente subdiagnosticada.
- Se presenta su historia natural para evitar tratamientos innecesarios.
- Se describen los factores de riesgo relacionados con una evolución permanente.
- Se realiza una imagen propia que resume su patogénesis y evolución.
- Se plantea un algoritmo de manejo desde la atención primaria.

 **Correspondencia:** Nathalia Buitrago Gómez, circunvalar 1 # 70-01, Universidad Pontificia Bolivariana, Laureles, Medellín, Colombia. Correo-e: natybugo@gmail.com

año para definir el requerimiento de continuar suplencia con hormona tiroidea, con una alta tasa de recurrencia con otros embarazos.

Palabras clave: tiroiditis posparto, historia natural, hipotiroidismo, tirotoxicosis, enfermedades de la tiroides, tiroides.

Natural history of postpartum thyroiditis: A Narrative Review

Abstract

Background: Postpartum thyroiditis is an autoimmune condition that typically occurs within a year following childbirth, including instance following a miscarriage.

Purpose: To elucidate the natural history of postpartum thyroiditis to enhance its management in both primary and specialized care settings.

Methodology: A narrative review was conducted on studies pertaining to postpartum thyroiditis and its natural course. Articles published in English and Spanish within the last 20 years up to January 2023, were considered for inclusion.

Results: The review encompasses 33 studies focusing on the natural history of postpartum thyroiditis. While the condition has been observed in women without a history of thyroid disorders, it has also been reported in individuals with pre-existing hypothyroidism or Hashimoto's thyroiditis. The natural progression of postpartum thyroiditis involves distinct phases, with a noteworthy transient thyrotoxicosis phase that may resolve spontaneously or transition to a hypothyroid state before returning to a euthyroid state within the first year. Additionally, a smaller subset of cases may present with a solitary hypothyroid phase that also resolves without intervention. The likelihood of progressing to permanent hypothyroidism (after the first postpartum year) is influenced by various factors, including levels of thyroid-stimulating hormone, antithyroid peroxidase antibodies, multiparity, maternal age, among others.

Conclusions: Postpartum thyroiditis represents a prevalent autoimmune disorder triggered within the first year following childbirth. Its clinical course typically involves multiple phases, underscoring the importance of ongoing thyroid function assessments beyond the initial year to determine the necessity for continued thyroid hormone replacement therapy. Notably, there is a high recurrence rate of the condition in subsequent pregnancies.

Keywords: Postpartum Thyroiditis, Natural history, Hypothyroidism, Thyrotoxicosis, Thyroid diseases, Thyroid Gland

Highlights

- Characteristics of postpartum thyroiditis are presented as a common and often underdiagnosed condition.
- Its natural history is presented to avoid unnecessary treatments.
- Risk factors related to a permanent evolution are described.
- A diagram summarizing its pathogenesis and progression is provided.
- A management algorithm is proposed for primary care settings.

Introducción

La tiroiditis es un término general que denota la presencia de inflamación en la glándula tiroides y puede estar asociada con disfunción tiroidea (1). La tiroiditis posparto (TPP) se presenta como una condición autoinmune y destructiva que suele manifestarse dentro del año posterior al parto (2), y suele proceder de una exacerbación de tiroiditis autoinmune subclínica que típicamente induce tirotoxicosis,

excluyendo enfermedad de Graves (EG) (3); no obstante, existen varios tipos de disfunción tiroidea después del alumbramiento, por lo cual, a este grupo de trastornos que ocurren en el primer año después del nacimiento se le conoce como disfunción tiroidea posparto (4).

La disfunción tiroidea se puede desarrollar incluso tras un aborto espontáneo o ser inducida en mujeres sin enfermedad tiroidea conocida antes del embarazo (5). Ocurre en un 5–8% de

las mujeres (6), aunque en diferentes estudios la frecuencia presenta marcadas variaciones oscilando entre 1,1% y 16,7% (7), con pobre representación de países de América Latina, aunque en Uruguay se ha determinado en 5,7% (8). Esto en relación no solo al área geográfica, sino ante la coexistencia de otras enfermedades autoinmunes y con una tasa de recurrencia del 70% con cada embarazo subsecuente (1).

Tradicionalmente, se ha descrito una presentación clásica de la tiroiditis posparto que se caracteriza por una fase inicial de tirotoxicosis transitoria, seguida de hipotiroidismo y un retorno al estado eutiroideo hacia el final del primer año. Cabe destacar que el curso clínico puede variar en función de diversos factores genéticos y ambientales (3). El objetivo de esta revisión es puntualizar la historia natural de la tiroiditis posparto, para guiar un mejor abordaje desde la atención primaria y especializada.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura, mediante búsqueda de artículos científicos en Medline y a través de Pubmed, SciELO y Lilacs. La estrategia de búsqueda se elaboró utilizando los términos *Medical Subject Heading Terms (MeSH)*: "Postpartum Thyroiditis" y "natural history"; y en español se usaron: "tiroiditis posparto" e "historia natural", y también se utilizó el término "postpartum thyroid dysfunction". Se buscó de forma individual o en conjunto con los operadores booleanos "AND" y "OR" para obtener resultados concretos y dirigidos al objetivo.

La búsqueda bibliográfica estuvo limitada a artículos que describieran la historia natural de la enfermedad y los factores relacionados con el abordaje de esta condición, con base en su evolución. Se incluyeron artículos publicados en los idiomas inglés y español, publicados en los últimos 20 años hasta enero del 2023. Los artículos encontrados por la búsqueda preliminar se analizaron por medio de lectura crítica a los resúmenes o texto completo.

Los criterios de selección de los artículos incluyeron trabajos originales, revisiones y reportes de caso o series de casos que

proporcionaran información relevante sobre la historia natural de la tiroiditis posparto.

Tras la búsqueda inicial, se identificaron un total de 214 resultados relacionados con la tiroiditis posparto en general. De estos, se excluyeron 32 por estar redactados en idiomas distintos al español o al inglés y 103 por no abordar específicamente el tema de la tiroiditis posparto. Tras este proceso de exclusión, se analizaron los 79 artículos restantes, de los cuales 33 estudios proporcionaron información relevante sobre la historia natural de la tiroiditis posparto.

Resultados

La TPP tiene una base autoinmune que hace que las mujeres con anticuerpos antiperoxidasa (TPOAb) tengan seis veces más riesgo de desarrollarla y que sea, por tanto, tres veces más frecuente entre quienes tienen diabetes tipo 1 (DM1), lo cual hace que en estos dos grupos se recomiende el cribado para disfunción tiroidea en un tiempo de 3tres y seis meses posteriores al parto (9). Vale destacar que la patogénesis de la disfunción tiroidea posparto es similar a la que conlleva a la exacerbación de la EG o la tiroiditis de Hashimoto (TH) en este periodo, siendo la diferencia entre estas el estadio de la enfermedad autoinmune, pues en la TPP existe una transición de enfermedad tiroidea autoinmune subclínica a evidente, a diferencia de la EG o la TH, en las cuales la activación inmune resulta en exacerbación o recaída (4).

Los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de la TPP se dividen principalmente en genéticos (10) y no genéticos, entre los que destaca el exceso y la deficiencia de yodo, la concentración de selenio plasmático (11), las infecciones como hepatitis C y recientemente por SARS-CoV-2 (12); asimismo, también son factores de riesgo la radiación, cierta medicación (litio, amiodarona o terapia antirretroviral), la presencia de otras enfermedades autoinmunes y el tabaquismo (13-14).

Los síntomas clásicos de la TPP durante la fase hipo e hipertiroidea pueden ser sutiles y únicamente reconocidos de manera retrospectiva (15), por lo cual, se han estudiado varios enfoques

costo-efectivos que permitan determinar, en las mujeres, el riesgo de TPP, entre estos está el interrogatorio de tres preguntas, que consiste en conocer: la presencia de enfermedad autoinmune no tiroidea (EANT) en la mujer; EANT en al menos un familiar y enfermedad tiroidea en al menos un familiar. La ausencia de este historial o la presencia únicamente de historia personal de EANT significa que una paciente tiene menos de un 10% de riesgo de desarrollar TPP, mientras que la presencia de los tres antecedentes o la evidencia tanto de historia personal como familiar de EANT presenta un riesgo de 80–100% de TPP (16). Vale destacar que la guía de la American Thyroid Association (ATA), de manejo de hipotiroidismo del 2012 (17), recomienda hacer tamización en todas las pacientes con depresión, incluyendo depresión posparto (3). También se ha recomendado el monitoreo de la función tiroidea entre quienes hayan presentado algún episodio previo de TPP, TPOAb positivos antes del embarazo, DM1, hepatitis C, otras EANT, historia de EG, dificultad para lactar, uso de levotiroxina (18) y antecedentes de aborto (5).

Se ha descrito la presentación de TPP incluso en pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo previo evidenciado por un empeoramiento de la función tiroidea, con requerimiento de aumento de la dosis de levotiroxina mayor o igual al 20%, lo cual se presentó en un 33% de las mujeres hipotiroideas (19) y en otros estudios hasta en el 68% de la población incluida (20), incluso con diagnóstico pregestacional de TH (21). Esto denota el fundamento de un monitoreo cercano de la función tiroidea en este grupo de mujeres durante el primer año posparto (20).

Las mujeres entre las que se diagnostica: hipotiroidismo subclínico (HSC) de novo durante el embarazo o presentan hipotiroidismo previo al mismo, con niveles de hormona estimulante

de tiroides (TSH) mayores a 4,0 mU/l o a 2,5 mU/l, respectivamente, así como niveles de TPOAb mayores a 300 uIU/ml, son predictores de desarrollo de TPP o reinicio de levotiroxina en el posparto, si se había suspendido en este periodo (en el caso de HSC).

Etapas de la TPP e historia natural

En la clasificación de la TPP se deben diferenciar otras condiciones autoinmunes que se pueden desarrollar en este periodo. De esta manera, en la disfunción tiroidea durante el posparto se pueden encontrar cinco grupos (tirototoxicosis persistente, tirototoxicosis transitoria, tirototoxicosis destructiva, hipotiroidismo transitorio e hipotiroidismo permanente) acorde a sus características clínicas y duración, lo cual denota la historia natural de la enfermedad y si va a resolverse con el tiempo o no.

Tirototoxicosis persistente (grupo I): la fase de tirototoxicosis de la TPP es siempre transitoria, sin embargo, la EG que es la etiología causal principal de esta etapa en el posparto puede explicar el 4,5% de las disfunciones tiroideas en este periodo (4). Hasta el 60% de las mujeres con EG en su edad reproductiva tienen historia de inicio en el posparto (22). Existen diversos factores que permiten diferenciar la EG de la TPP, entre estos se encuentra la gammagrafía tiroidea con I123 o Tc99m (interrumpiendo la lactancia 24 horas antes si es Tc99m o de 3 a 4 días antes en caso de I123) con una captación normal o elevada del radioisótopo, así como positividad de los anticuerpos en contra del receptor de TSH (TRAb) en caso de EG; mientras que un diferencial en la TPP es la ecografía, que muestra un menor volumen y flujo tiroideos (23–24), con baja captación en la gammagrafía, así como una razón T3 libre a T4 libre con frecuencia menor de 3:1 (25). La tabla 1 resume las diferencias entre EG y TPP en la fase de tirototoxicosis.

Tabla 1. Diferencias entre la tiroiditis posparto y la enfermedad de Graves

Variable	Tiroiditis posparto	Enfermedad de Graves
Inicio	1-6 meses posparto	6-12 meses posparto
TRAb	Negativo (presente hasta en el 25%) (25)	Positivo
TPOab	Puede estar presente con frecuencia ausente	Presente
Síntomas de tirotoxicosis	Típicamente leves	Pueden ser severos
Duración de la fase de tirotoxicosis	< 3 meses	> 3 meses
Estigma de la enfermedad de Graves	Ausente	Puede estar presente: bocio difuso, soplo tiroideo y oftalmopatía
T3 total/T4 total	< 20	> 20 (80% de casos)
T3 libre/T4 libre	< 2,8	> 2,8 (77% de casos)
Flujo sanguíneo tiroideo en el Doppler	Bajo	Alto
Captación de yodo radioactivo	Baja	De normal a alta

Notas: TPOab: anticuerpos antiperoxidasa, TRAb: anticuerpos en contra del receptor de TSH.

Fuente: adaptado de (4, 17, 24).

Es fundamental hacer la distinción entre ambas entidades por las implicaciones en el tratamiento, siendo sintomático en la TPP con beta-bloqueadores a la menor dosis por pocas semanas (propranolol o metoprolol que son seguros durante la lactancia), mientras que la EG requiere inicio de antitiroideos (6).

Tirotoxicosis transitoria (grupo II): en la TPP esta fase se presenta en el 32% de los casos y se manifiesta entre el primer y el sexto mes posparto, con una mediana de 14 semanas y una duración de 1 a 2 meses (26). Al mismo tiempo, la forma clásica de la TPP que inicia con tirotoxicosis transitoria, seguida por hipotiroidismo y posteriormente recuperación, ocurre en el 25% de los casos (27). Vale destacar que se ha reportado que en esta fase, al momento de la transición a la etapa de hipotiroidismo, puede existir confusión

bioquímica diagnóstica con el hipotiroidismo central, por los niveles disminuidos de TSH y en un rango de normal a bajo de la T4L (28).

Tirotoxicosis destructiva (grupo III): se ha encontrado en el 52,1% de los subtipos de TPP. Con frecuencia se manifiesta como una tirotoxicosis transitoria que se desarrolla de uno a cuatro meses posparto y que acorde a la extensión de la destrucción puede continuar a la siguiente fase de hipotiroidismo transitorio (grupo IV) o pasar al grupo II. La tirotoxicosis transitoria con baja captación de yodo radioactivo (grupo II) y el grupo III son las formas más frecuentes de TPP (4). Cuando se resuelve la fase de tirotoxicosis, la TSH sérica se debe medir aproximadamente cada cuatro u ocho semanas (o si nuevos síntomas se desarrollan) (3).

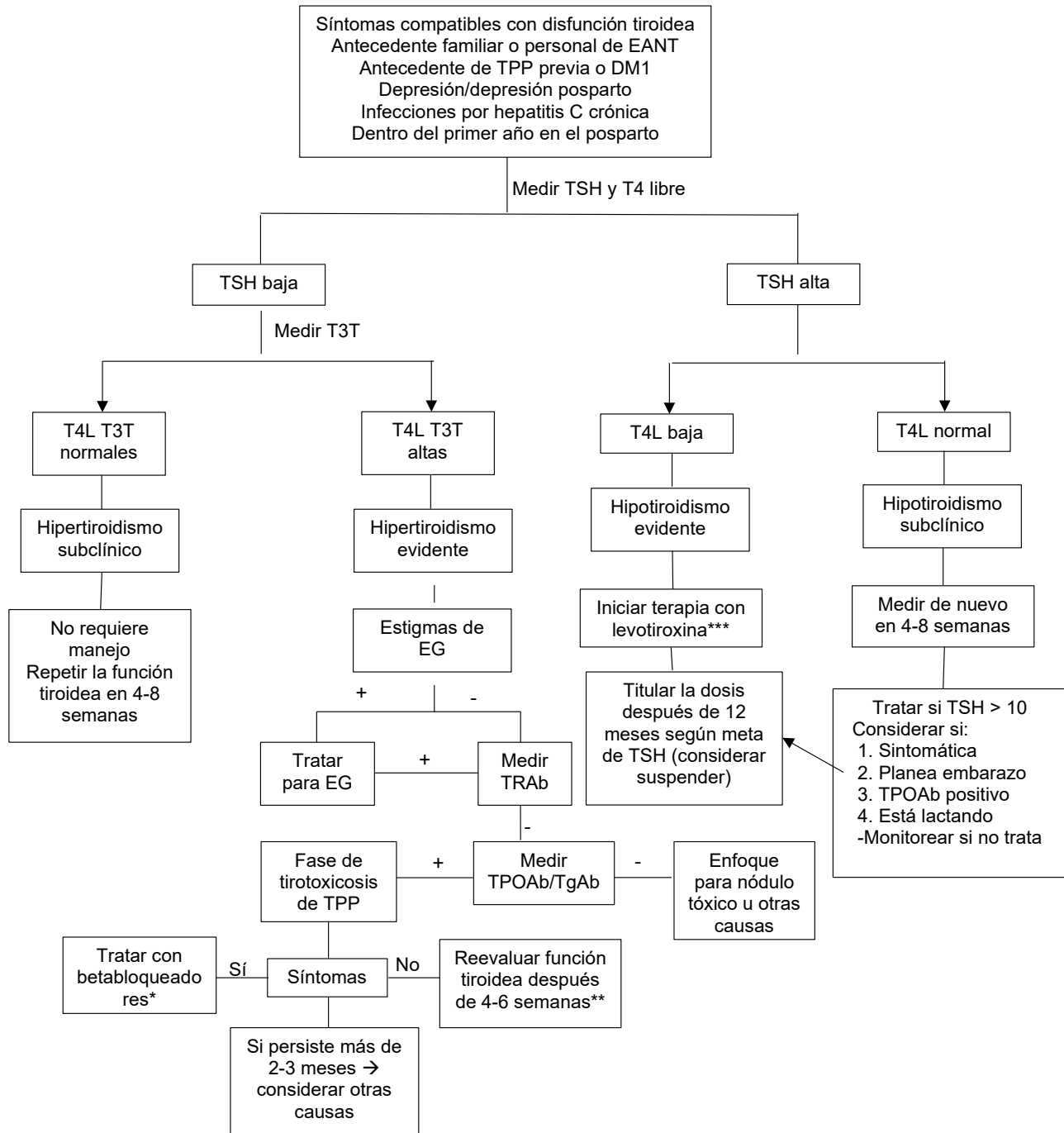


Figura 1. Flujograma de manejo e historia natural de la TPP

Nota: DM1: diabetes *mellitus* tipo 1, EANT: enfermedad autoinmune no tiroidea, HP: hipotiroidismo permanente, TPOAb: anticuerpos antiperoxidasa, TPP: tiroiditis posparto, TRAb: anticuerpos en contra del receptor de TSH.

* Preferir propranolol durante lactancia.

** Durante el primer año posparto.

*** Acorde a peso y nivel de TSH.

Fuente: elaboración propia.

Hipotiroidismo transitorio (grupo IV): un pequeño porcentaje de pacientes exhiben únicamente la fase hipotiroidea, la cual es transitoria hasta en el 43% de los casos (27). La fase hipotiroidea ocurre entre 3 y 12 meses después del parto (29) (mediana de 19 semanas) y usualmente dura de 4 a 6 meses (26). Aquellas mujeres con síntomas significativos, quienes se encuentran lactando o están intentando un nuevo embarazo, deben iniciar terapia con levotiroxina. Si el tratamiento no se inicia, se debe medir la TSH cada cuatro u ocho semanas hasta que la función tiroidea se normalice. Se puede iniciar la reducción gradual de la dosis hacia los 12 meses del posparto con monitoreo de TSH cada seis u ocho semanas para verificar si la misma es transitoria o permanente (3).

Hipotiroidismo permanente (grupo V): se ha mencionado que aproximadamente el 30% de las mujeres afectadas por TPP permanecerán

hipotiroideas después de un año del posparto (26), no obstante, existen series en donde la frecuencia de hipotiroidismo persistente puede ser tan alta como un 54% (30). Los factores relacionados con el desarrollo de hipotiroidismo permanente son los títulos más elevados de anticuerpos (31), mayor edad materna, multiparidad, historia de abortos, mayor grado de hipoecogenicidad tiroidea en la ecografía (32) y niveles de TSH mayores a 20 mUI/l (26). Benvenga *et al.* (33) no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los niveles de anticuerpos y la presencia de tiroiditis en la ecografía, pero sí hubo diferencias cuando existía historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune, y personal o familiar de EANT. Por este motivo, las distintas sociedades médicas recomiendan una evaluación anual de TSH para la identificación de hipotiroidismo permanente (34). La figura 1 resume un algoritmo de manejo general de la TPP.

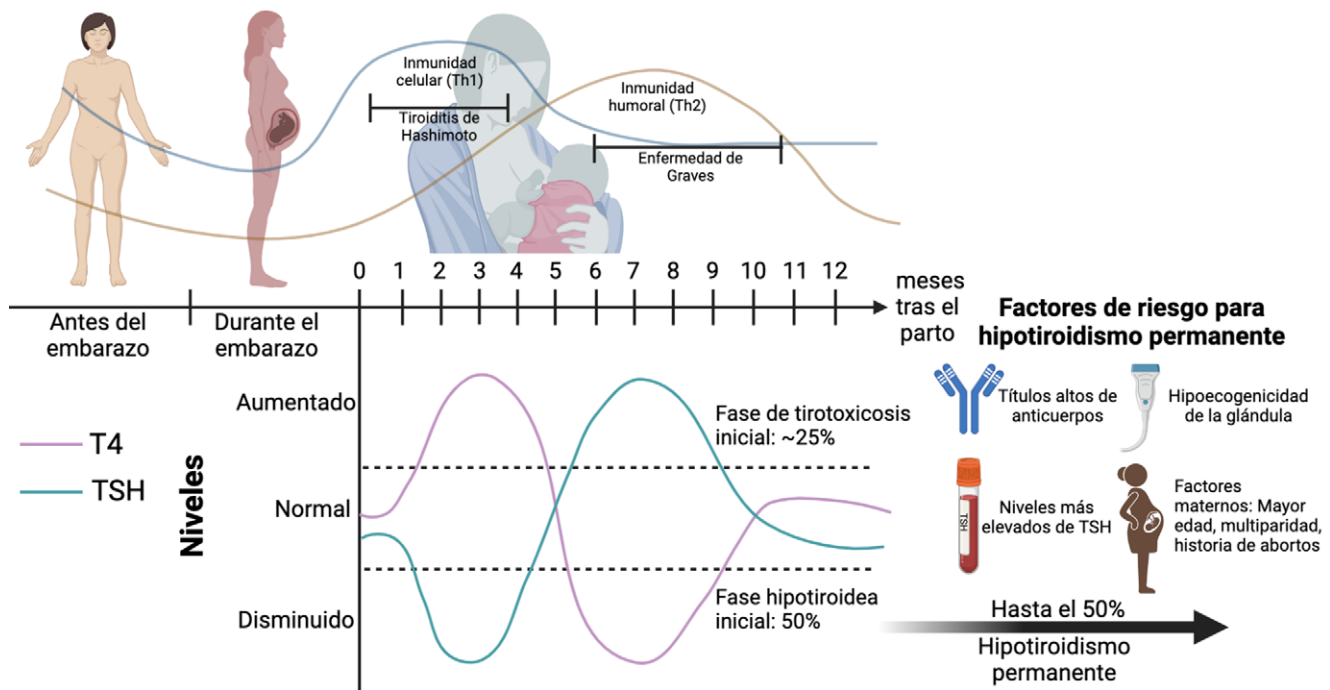


Figura 2. Patogénesis de la disfunción tiroidea en el posparto

Fuente: elaboración propia.

La figura 2 ilustra la patogénesis de la disfunción tiroidea en el posparto, representando en la parte superior del gráfico los cambios que suceden en la inmunidad celular y humoral. La variabilidad de la presentación es dependiente de las variaciones en los niveles de TSH y tiroxina (T4) en el posparto, presentándose en un 25% aproximadamente una fase inicial de tirotoxicosis y hasta en un 50% una fase inicial hipotiroidea. Usualmente, finaliza hacia los 12 meses con la resolución de estas alteraciones, no obstante, hasta el 50% de las pacientes pueden persistir con hipotiroidismo, con relación a diversos factores de riesgo descritos en la parte inferior del gráfico, como la presencia de títulos altos de anticuerpos, hipoecogenicidad de la glándula, niveles más elevados de TSH y factores maternos propios.

Discusión

Los resultados de esta revisión subrayan la importancia de realizar estudios locales sobre la TPP, la cual suele ser subdiagnosticada con una frecuencia significativa que puede alcanzar hasta el 16,7% (7). Aunque no se ha establecido un protocolo universal de detección para evaluar la presencia de disfunción tiroidea en el posparto, se recomienda al menos considerarla entre quienes tengan un antecedente de TPOAb positivos, diagnóstico de DM1 (9), depresión (incluyendo depresión posparto) (3), episodio previo de TPP, historia de EG, dificultad con la lactancia, uso de levotiroxina (18), antecedente de aborto (5) y al individualizar a las pacientes considerando factores adicionales como antecedentes personales o familiar de otras enfermedades autoinmunes, así como la exposición a tabaco, infecciones como hepatitis C, radiación o el uso de medicamentos como amiodarona, litio o terapia antirretroviral (13–14).

El principal objetivo de esta revisión fue describir la historia natural de la TPP, con el fin de prevenir el sobretratamiento, los diagnósticos erróneos durante el periodo posparto y poder distinguir a las pacientes con un curso transitorio de la enfermedad, sin embargo, los estudios que detallan su evolución clínica son limitados y, como se evidenció en los resultados de esta revisión, la disfunción tiroidea puede clasificarse

en 5 grupos que abarcan desde tirotoxicosis o hipotiroidismo transitorios (26–27), pasando por tirotoxicosis destructiva (4) y hasta hipotiroidismo o tirotoxicosis permanentes (22, 26), que pueden requerir diferentes enfoques terapéuticos, especialmente para distinguir la presentación con una enfermedad autoinmune tiroidea, ya sea EG o TH, las cuales necesitarán tratamiento y seguimiento a largo plazo.

Para determinar la evolución de la TPP, es esencial realizar un seguimiento que contemple una historia clínica detallada para evaluar la sintomatología, los antecedentes personales y familiares relevantes, así como pruebas de laboratorio complementarias, incluyendo anticuerpos como TRAb o TPOAb. Asimismo, es crucial analizar la evolución bioquímica a lo largo del seguimiento, las características ecográficas de la glándula (4, 17, 24) y considerar los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune, así como los antecedentes personales o familiares de EANT (33).

En la figura 1 se ha elaborado un flujograma para el manejo de la TPP, teniendo en cuenta las discusiones previas y siempre con un enfoque en la individualización, con el objetivo de identificar a las pacientes que requieren tratamiento sintomático o etiológico, así como aquellas en las que un seguimiento más estrecho es apropiado.

Conclusión

La tiroiditis posparto es una enfermedad autoinmune común que se manifiesta típicamente durante el primer año tras el parto. Su curso clínico suele constar de diversas etapas, donde la fase clásica está caracterizada por tirotoxicosis transitoria inicial seguida de hipotiroidismo, con resolución al finalizar el primer año, sin embargo, existen múltiples factores de riesgo que predisponen no solo al desarrollo de la TPP, sino también a la progresión hacia un hipotiroidismo permanente, el cual se ha observado en hasta el 50% de las pacientes afectadas. Por lo tanto, resulta esencial realizar una evaluación detallada de la función tiroidea posterior al año para determinar el requerimiento de continuar con la suplencia de hormona tiroidea.

Contribuciones de los autores

Nathalia Buitrago Gómez: conceptualización, investigación y metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; Natalia Aristizábal: conceptualización, supervisión, validación, escritura, correcciones del arbitraje y de edición; Andrés Felipe García: conceptualización, validación, escritura, correcciones del arbitraje y de edición; José Luis Mosquera Agudelo: conceptualización, escritura, correcciones del arbitraje y de edición; Silvana Jiménez Salazar: conceptualización, escritura, correcciones del arbitraje y de edición; Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, escritura, correcciones del arbitraje y de edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con la publicación de este artículo.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que no hay implicaciones éticas en el desarrollo del presente manuscrito.

Referencias

- [1] Martínez Quintero B, Yazbeck C, Sweeney LB. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2022;104(6):609–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913664/>
- [2] Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):235–56. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
- [3] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [4] Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(4):101438. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101438>
- [5] Rioja Delgado EM, Gómez Suárez E, Fernández Fernández Y, Ferrer Zapata I, Jaén Jiménez MP. Tiroiditis autoinmunes. *FMC*. 2022;29(1):9–15. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.012>
- [6] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):158–71. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [7] Hurtado-Hernández Z, Segura-Domínguez A. Tiroiditis posparto. Revisión. *Semergen*. 2013;39(5):272–8. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2012.09.002>
- [8] Balaguer Teske E, Masena Rodríguez B, Cópola Gonçalves F, Sosa Fuertes C, Silvera JC. Tiroiditis posparto en Uruguay. *Rev Méd Urug*. 2007;23(1):34–9. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902007000100005&lng=es
- [9] Gaberšček S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(5):697–707. <https://doi.org/10.1586/eci.11.42>
- [10] Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR, *et al.* Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmun Rev*. 2010;9(3):153–7. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.06.001>
- [11] Jin Y, Coad J, Zhou SJ, Skeaff S, Ramilan T, Brough L. Prevalence of thyroid dysfunction in postpartum women with suboptimal iodine and selenium and adequate iron status. *Clin Endocrinol*. 2021;95(6):873–81. <https://doi.org/10.1111/cen.14502>

- [12] Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, *et al.* A case of postpartum thyroiditis following sars-cov-2 infection. *Endocr J.* 2021;68(3):371-4. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej20-0553>
- [13] Argatska AB, Nonchev BI. Postpartum thyroiditis. *Folia Med.* 2014;56(3):145-51. <https://doi.org/10.2478/foimed-2014-0021>
- [14] Galanti MR, Cnattingius S, Granath F, Ekblom-Schnell A, Ekblom A. Smoking and environmental iodine as risk factors for thyroiditis among parous women. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(7):467-72. <https://doi.org/10.1007/s10654-007-9142-1>
- [15] Kyrilli A, Unuane D, Poppe KG. Thyroid autoimmunity and pregnancy in euthyroid women. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(2):101632. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101632>
- [16] Benvenga S. Targeted antenatal screening for predicting postpartum thyroiditis and its evolution into permanent hypothyroidism. *Front Endocrinol.* 2020;11:220. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00220>
- [17] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988-1028. <https://doi.org/10.4158/ep12280.g1>
- [18] Peng CCH, Pearce EN. An update on thyroid disorders in the postpartum period. *J Endocrinol Invest.* 2022;45(8):1497-506. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01762-1>
- [19] Pearce EN. Thyroid autoimmunity is associated with postpartum thyroiditis risk, even in women with treated hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa284. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa284>
- [20] Sergi M, Tomlinson G, Feig DS. Changes suggestive of post-partum thyroiditis in women with established hypothyroidism: Incidence and predictors. *Clin Endocrinol.* 2015;83(3):389-93. <https://doi.org/10.1111/cen.12604>
- [21] Moleti M, Di Mauro M, Alibrandi A, Vita R, Benvenga S, Vermiglio F. Postpartum thyroiditis in women with euthyroid and hypothyroid hashimoto's thyroiditis antedating pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa197. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa197>
- [22] Di Bari F, Granese R, Le Donne M, Vita R, Benvenga S. Autoimmune abnormalities of postpartum thyroid diseases. *Front Endocrinol.* 2017;8:166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00166>
- [23] Croce L, Di Dalmazi G, Orsolini F, Virili C, Brigante G, Gianetti E, *et al.* Graves' Disease and the post-partum period: an intriguing relationship. *Front Endocrinol.* 2019;10:853. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00853>
- [24] Ide A, Amino N, Kang S, Yoshioka W, Kudo T, Nishihara E, *et al.* Differentiation of postpartum graves' thyrotoxicosis from postpartum destructive thyrotoxicosis using antithyrotropin receptor antibodies and thyroid blood flow. *Thyroid.* 2014;24(6):1027-31. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0585>
- [25] Goldstein AL. New-onset Graves' disease in the postpartum period. *J Midwifery Womens Health.* 2013;58(2):211-4. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12016>
- [26] Keely EJ. Postpartum thyroiditis: an autoimmune thyroid disorder which predicts future thyroid health. *Obstet Med.* 2011;4(1):7-11. <https://doi.org/10.1258/om.2010.100041>
- [27] Naji Rad S, Deluxe L. Postpartum Thyroiditis. En: *StatPearls* [internet]. Florida, Estados Unidos: StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557646/>
- [28] Oyibo SO, Green OS, Laliwala NM, Sagi SV. Biochemical transition during

- triphasic postpartum thyroiditis: confusion with central hypothyroidism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021;2021(21-0069):21-0069. <https://doi.org/10.1530/edm-21-0069>
- [29] Gao X, Liu A, Wang X, Han Y, Wang H, Li J, *et al.* Postpartum levothyroxine adjustment and its impact factors in women with hypothyroidism in pregnancy. *Endocr Pract.* 2022;28(6):578-85. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.002>
- [30] Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in Southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):652-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1980>
- [31] Stuckey BGA, Kent GN, Ward LC, Brown SJ, Walsh JP. Postpartum thyroid dysfunction and the long-term risk of hypothyroidism: Results from a 12-year follow-up study of women with and without postpartum thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol.* 2010;73(3):389-95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03797.x>
- [32] Nguyen CT, Mestman JH. Postpartum thyroiditis. *Clin Obs Gynecol.* 2019;62(2):359-64. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000430>
- [33] Benvenga S, Di Bari F, Vita R, Le Donne M, Triolo O, Granese R, *et al.* Relatively high rate of postpartum thyroiditis in the Straits of Messina area. Predictivity of both postpartum thyroiditis and permanent hypothyroidism by performing, in the first trimester of gestation, thyroid ultrasonography thyroid ultrasonography and measurement of serum thyroperoxidase and thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019;15:12-18. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jcte.2018.11.004>
- [34] Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Thyroid disease in pregnancy: a descriptive review of guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77(1):45-62. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000960>



Medtronic Diabetes



Sistema MiniMed™ 780G

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



Sistema Guardian™ 4

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



i-Port Advance®

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

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



latam.medtronicacademy.com

Revisión

Síndrome de hueso hambriento, ¿es posible prevenirlo?

Angélica María González Clavijo ¹, Cristian Camilo Amado Medina ²,
Marco Sebastián Rincón Torres ²

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

²Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia

Cómo citar: González Clavijo AM, Amado Medina CC, Rincón Torres MS. Síndrome de hueso hambriento, ¿es posible prevenirlo? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e827. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.827>

Recibido: 12/Julio/2023

Aceptado: 19/Agosto/2024

Publicado: 15/Noviembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome de hueso hambriento es una entidad caracterizada por la caída grave y prolongada en las concentraciones séricas de calcio, que aparece en el posoperatorio de paratiroidectomía de pacientes con hiperparatiroidismo.

Objetivo: revisar la evidencia actualizada sobre las estrategias disponibles para prevenir la aparición del síndrome de hueso hambriento.

Metodología: búsqueda exhaustiva en bases de datos especializadas, incluidas Medline/ Pubmed, Embase y Lilacs, mientras que para la literatura gris se adoptó Google como motor de búsqueda. Los términos MeSH utilizados fueron: Hungry bone syndrome, Hypocalcemia, Parathyroidectomy, Hyperparathyroidism, Bisphosphonates, Vitamin D. Estas palabras claves se combinaron utilizando los operadores booleanos con el objetivo de optimizar la búsqueda de estudios relevantes. Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales de interés.


Resultados: existe aún poca evidencia disponible sobre las estrategias que podrían instaurarse para disminuir el riesgo de aparición del síndrome de hueso hambriento, sin embargo, los bifosfonatos parecen ser eficaces para reducir la incidencia.

Conclusiones: debido al número limitado de evidencia publicada, no es posible tener guías respecto a la prevención que se le debe dar al síndrome de hueso hambriento, por lo que se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para resolver esta interrogante.

Palabras clave: síndrome de hueso hambriento, hipocalcemia, paratiroidectomía, hiperparatiroidismo, bifosfonatos, vitamina D.

Destacados

- Factores de riesgo como la edad, el tipo de hiperparatiroidismo, los niveles preoperatorios de fosfatasa alcalina, osteocalcina y concentración sérica de la hormona paratiroidea intacta (PTH), se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hueso hambriento.
- El uso preoperatorio de bifosfonatos y la optimización de los niveles de vitamina D han demostrado ser estrategias potenciales para reducir la incidencia y la gravedad del síndrome de hueso hambriento (SHH), sin embargo, la evidencia disponible es principalmente retrospectiva y limitada, lo que requiere más investigación para respaldar estas intervenciones preventivas.
- En casos donde no se puede prevenir la hipocalcemia, el tratamiento se centra en la suplementación de calcio, magnesio y vitamina D. Se recomienda la administración intravenosa de calcio seguida de una transición a suplementos orales una vez que los niveles séricos se estabilizan.

 **Correspondencia:** Angélica María González Clavijo, avenida carrera 30 #45-03, edificio 471, oficina 430, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia. Correo-e: amgonzalezc@unal.edu.co

Hungry bone syndrome: Is it possible to prevent it?

Abstract

Background: Hungry bone syndrome is an entity characterized by a severe and prolonged drop in serum calcium concentrations, which appears postparathyroidectomy in patients with hyperparathyroidism.

Purpose: Review updated evidence on available strategies to prevent the onset of hungry bone syndrome

Methodology: The search was conducted in specialized databases, including MEDLINE/ Pubmed, EMBASE, and LILACS. For grey literature, Google Scholar was adopted as the search engine. The MeSH terms used were: Hungry Bone Syndrome, Hypocalcemia, Parathyroidectomy, Hyperparathyroidism, Bisphosphonates, Vitamin D. These keywords were combined using Boolean operators with the objective of optimizing the search for relevant studies. Additionally, reference lists of selected articles were manually searched to identify additional studies of interest.

Results: There is still little evidence available on the strategies that could be implemented to reduce the risk of the appearance of hungry bone syndrome, however, bisphosphonates seem to be effective in reducing the incidence.

Conclusions: Due to the limited number of published evidence, it is not possible to have guidelines regarding the prevention that should be given to hungry bone syndrome, so prospective randomized studies are needed to resolve this question.

Keywords: Hungry bone syndrome, Hypocalcemia, Parathyroidectomy, Hyperparathyroidism, Bisphosphonate, Vitamin D.

Highlights

- Risk factors such as age, type of hyperparathyroidism, preoperative alkaline phosphatase levels, osteocalcin and serum concentration of intact parathyroid hormone have been associated with an increased risk of developing SHH.
- Preoperative use of bisphosphonates and optimization of vitamin D levels have been shown to be potential strategies to reduce the incidence and severity of hungry bone syndrome (SHH). However, the available evidence is mainly retrospective and limited, requiring further research to support these preventive interventions.
- In cases where hypocalcemia cannot be prevented, treatment focuses on calcium, magnesium and vitamin D supplementation. Intravenous administration of calcium is recommended followed by a transition to oral supplementation once serum levels stabilize.

Introducción

El síndrome de hueso hambriento (SHH) es una complicación relativamente infrecuente pero grave, que aparece en el periodo posoperatorio en pacientes sometidos a paratiroidectomía selectiva o pluriglandular por hiperparatiroidismo primario (HPTP), hiperparatiroidismo secundario (HPTS) (1) o tiroidectomía total por tirotoxicosis con hipoparatiroidismo posquirúrgico (2).

Se caracteriza por ser un estado de hipocalcemia rápida, profunda (calcio sérico < 2,1 mmol/l / 8,4 mg/dl) y prolongada (más de 4 días después de la operación), asociado a hipofosfatemia e hipomagnesemia, que es causado por un depósito masivo de calcio en el hueso y por la supresión de los niveles de la hormona paratiroidea, posterior a una intervención quirúrgica que afecte la función paratiroidea (3-5).

Los datos sobre la prevalencia del SHH son escasos y contradictorios. En

series norteamericanas se han reportado prevalencias del 12,6% en pacientes llevados a paratiroidectomía (6), mientras que en series de países orientales, las prevalencias reportadas son más altas (20-30%) (7-8). Incluso un estudio de India, en el cual se hizo seguimiento a 51 pacientes con hiperparatiroidismo primario y osteítis fibrosa sin tratamiento previo sometidos a paratiroidectomía, se encontró el SHH en el 62% de los casos (9). En pacientes con hiperparatiroidismo secundario de origen renal llevados a paratiroidectomía, se han encontrado prevalencias del SHH del 27% (10-11) y en todos los casos la prevalencia parece disminuir en los pacientes que recibieron bisfosfonatos previos a la cirugía (12).

Esta revisión busca analizar qué factores de riesgo están implicados en la génesis del SHH y las estrategias descritas en la literatura para disminuir su aparición desde la fisiopatología.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos especializadas, incluidas Medline/ Pubmed, Embase y Lilacs, mientras que para la literatura gris se adoptó Google como motor de búsqueda. Los términos MeSH utilizados fueron: Hungry bone syndrome, Hypocalcemia, Parathyroidectomy, Hyperparathyroidism, Bisphosphonates, Vitamin D. Estas palabras claves se combinaron utilizando los operadores booleanos con el objetivo de optimizar la búsqueda de estudios relevantes. Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales de interés.

Resultados

Fisiopatología del SHH

La función principal de la hormona paratiroidea (*PTH*, según sus siglas en inglés) es mantener la homeostasis del calcio en el líquido extracelular, a través de múltiples mecanismos dirigidos principalmente a los tejidos con alta expresión del receptor de hormona paratiroidea tipo 1 (*PTH1R*) (5). La *PTH* actúa sobre el hueso aumentando la resorción ósea, originando un mayor flujo de calcio desde el hueso hacia la sangre; sobre el riñón disminuye la eliminación renal del calcio y en el intestino aumenta la eficacia de la absorción del calcio, estimulando la síntesis renal del 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)₂D) (13-16).

En una fase inicial, la exposición transitoria a grandes concentraciones de *PTH* conduce a la formación del hueso, dado que estimula la proliferación de células osteoblásticas en la superficie ósea y promueve una mayor deposición de la matriz (13, 16-17); sin embargo, en aquellos casos de exposición a concentraciones persistentemente prolongadas, como ocurre en el hiperparatiroidismo, predomina el evento de resorción ósea osteoclástica que conduce a la liberación de Ca⁺⁺ y fosfato, como resultado de la degradación de la hidroxiapatita (5, 14-15, 18). Se considera que la respuesta inicial de la *PTH* tiene como objetivo "preparar" al hueso para

que sea capaz de proporcionar calcio durante la resorción y, de esta forma, proteger al hueso de un efecto calcémico agudo (13).

Los pacientes que cursan con SHH presentan una exposición preoperatoria prolongada a la hormona paratiroidea, lo que condiciona a altas tasas de resorción ósea (19) y una vez eliminados los altos niveles circulantes de *PTH* por la paratiroidectomía, ocurre un cambio marcado hacia la actividad osteoblástica, favoreciendo la formación ósea con un aumento importante de la captación de calcio por parte del esqueleto, lo que predispone al paciente a una hipocalcemia sintomática (1, 3-5).

Si bien es esperado que ocurra una caída en la concentración sérica de calcio después de una paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, por lo general, esta se resuelve de dos a cuatro días, pero en el SHH ocurre una caída severa en la concentración sérica de calcio total, la cual se prolonga por más de cuatro días después de la operación. Adicionalmente, se puede observar hipofosfatemia e hipomagnesemia, dado que estas concentraciones se dan en el proceso de osteoblastogénesis (15, 20-22).

¿Cuáles factores de riesgo se han relacionado con la aparición del SHH?

En estudios retrospectivos se ha descrito que el antecedente de hiperparatiroidismo secundario asociado a enfermedad renal crónica en edad temprana (menor a 45 años) fue un factor predictivo significativo para el desarrollo de SHH. Probablemente debido a que el aumento en la formación ósea mediada por los osteoblastos después de la paratiroidectomía es más pronunciado en los pacientes más jóvenes con HPTS que en los mayores (1, 10-11, 23); sin embargo, en otro espectro de la enfermedad, el SHH suele presentarse principalmente en los pacientes con edad avanzada con HPTP, explicado en parte por la relación inversa entre densidad mineral ósea y el riesgo de esta complicación, y a la mayor prevalencia de déficit de vitamina D en este grupo etario, por el bajo consumo de productos lácteos y a la reducción de la formación de vitamina D en la piel (1).

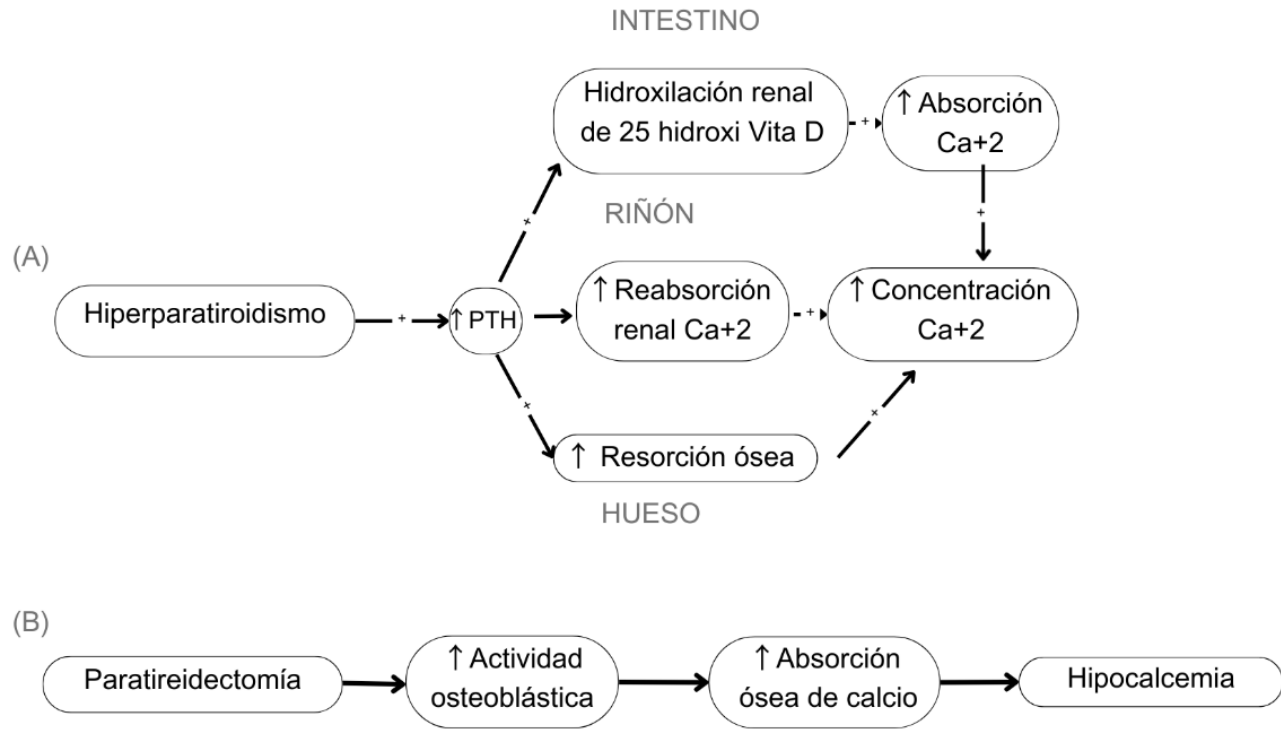


Figura 1. A) Fisiología de la PTH, B) Fisiopatología del SHH
Fuente: elaboración propia con datos de 1,3-5,13-17, 20-22.

En el HPTP se produce un aumento sostenido en la concentración plasmática de 1,25 OH Vit D, debido a la estimulación de la 1 alfa hidroxilasa secundaria a los niveles altos de PTH. Estos niveles elevados de 1,25 OH Vit D3 tienen acciones inhibitorias sobre los niveles de 25 OH Vit D3 que, aunado al suministro limitado de vitamina D por la privación a la luz solar o a una deficiencia dietética, generan una deficiencia mayor de vitamina D, necesaria para facilitar en el posoperatorio la absorción del calcio a nivel gastrointestinal (24); no obstante, al estudiar el impacto de las concentraciones séricas bajas preoperatorias de vitamina D en el desarrollo de SHH y el impacto de la suplencia con vitamina D para disminuir su aparición, los estudios publicados no han logrado obtener datos estadísticamente significativos (25-28).

Con respecto a los valores de fosfatasa alcalina (FA), los resultados de los estudios encontrados describen concentraciones séricas preoperatorias elevadas como un fuerte predictor de aparición de SHH (1, 21, 25, 29). Los niveles

elevados de fosfatasa alcalina se relacionan con un elevado recambio óseo por actividad osteoblástica incrementada, por lo que los estudios recomiendan que en el posoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a paratireidectomía con valores elevados de FA se les supla inmediatamente con dosis más altas de calcio (30-31). Así mismo, otros autores sostienen que las concentraciones séricas de FA preoperatorias también pueden predecir el grado y la duración de la hipocalcemia después de la intervención quirúrgica (30-31).

Otro factor con alta probabilidad de predecir SHH ampliamente descrito es la marcada elevación de las concentraciones séricas de PTH intacta (*iPTH*) preoperatorias, así como la magnitud de su caída en el posoperatorio (23, 32), sin embargo, no hay un nivel específico de *iPTH* en el que el riesgo de SHH sea proporcional para sugerir la creación de una calculadora o indicador clínico (1, 4-5, 17, 25, 33).

La osteocalcina, un marcador óseo circulante que refleja la actividad de los osteoblastos y el recambio óseo al igual que la FA, también puede

ser un factor predictivo independiente de SHH. El estudio de Wen-Ching Ko *et al.* muestra que los pacientes con un alto nivel preoperatorio de

osteocalcina independientemente de los niveles de FA, son más propensos a tener una mayor demanda de suplementos de calcio (34).

Tabla 1. Factores de riesgo asociados con el SHH

Factor de riesgo
Edad temprana (menor de 45 años) en paciente con hiperparatiroidismo en el contexto de falla renal
Edad avanzada en pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPTP)
Concentraciones séricas preoperatorias elevadas de fosfatasa alcalina (FA)
Concentraciones séricas preoperatorias elevadas de PTH intacta (<i>iPTH</i>)
Niveles preoperatorios elevados de osteocalcina

Fuente: elaboración propia con datos de (1, 10-11, 32).

¿Puede el SHH prevenirse?

Con el objetivo de prevenir el SHH, se han descrito varias opciones de tratamiento que incluyen el uso de vitamina D (1, 4-5, 20, 25) y bifosfonatos. Los estudios plantean que estas opciones terapéuticas instauradas antes de la intervención podrían disminuir el tiempo necesario para la remineralización ósea y la normalización de los marcadores de recambio óseo, así como el tiempo necesario para la normalización del calcio sérico después de una paratiroidectomía exitosa (4-5, 25, 35-38).

Los calcimiméticos como el cinacalcet (un medicamento para tratar el hiperparatiroidismo secundario) se han planteado como otra medida para prevenir la aparición o la gravedad del SHH, al disminuir la remodelación ósea y suprimiendo los niveles altos de *PTH* (25), sin embargo, con este medicamento se han reportado casos de pacientes que cursaron con hipocalcemia grave y persistente que requirió hospitalización prolongada (39-41).

Bifosfonatos

El uso de bifosfonatos previo a la intervención quirúrgica puede prevenir la aparición de SHH, al reducir el intenso remodelado óseo preoperatorio y de esta forma disminuir la velocidad de entrada de calcio al hueso posterior a la intervención quirúrgica, previniendo la caída de los niveles de calcio y los síntomas de hipocalcemia severa.

La gran mayoría de los datos disponibles son a partir de estudios retrospectivos, series e informes de casos. Uno de los estudios pioneros en este tema fue el realizado por Lee *et al.* (36), en el cual se realizó una revisión retrospectiva de 23 pacientes con diagnóstico de HPTP que fueron sometidos a paratiroidectomía y cuyas concentraciones plasmáticas de calcio al ingreso eran similares. Estos pacientes se dividieron en dos grupos, los que experimentaron SHH ($n = 9$) y los que no ($n = 14$). Ninguno de los 9 pacientes del grupo SHH había recibido tratamiento con bifosfonatos antes de la paratiroidectomía, por su parte, 6 de los

14 pacientes del grupo que no presentaron SHH sí habían recibido pretratamiento con bifosfonatos, ya sea con 400–1600 mg/día de clodronato oral o 60 mg/día de pamidronato intravenoso (36).

En otro estudio retrospectivo, realizado por Mayilvaganan *et al.* (37), se analizó el efecto de la terapia preoperatoria con bisfosfonatos en la incidencia de SHH en 19 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente por hiperparatiroidismo primario, de los cuales 8 no recibieron bisfosfonatos y 11 recibieron ácido zoledrónico de 4 mg intravenoso, 24–48 h preoperatoriamente; mientras que 3 de los 8 pacientes que no recibieron tratamiento preoperatorio con ácido zoledrónico tenían SHH, pero ninguno del grupo de ácido zoledrónico lo presentó, y si bien la diferencia entre la prevalencia de SHH entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa, sí se observó una tendencia a ser menor en el grupo de ácido zoledrónico. Los investigadores postularon que el tamaño de la muestra podría no haber tenido el poder suficiente para dilucidar una diferencia significativa. Adicionalmente, en este estudio también se evidenció que la necesidad de calcio intravenoso y la duración de la estancia hospitalaria posoperatoria fueron significativamente menores en el grupo de ácido zoledrónico (4, 37).

El metaanálisis publicado en *Drugs Research* en el 2021, el cual desafortunadamente contó únicamente con los dos estudios previos mencionados, demostró que el uso de bifosfonatos en el preoperatorio de los pacientes con HPTP se asoció con una reducción del 88% en el riesgo de desarrollar SHH después de la paratiroidectomía, en comparación con los pacientes a quienes no se les ofrecieron bifosfonatos (42).

Otra serie de casos retrospectiva evaluó a seis pacientes diagnosticados con osteítis fibrosa quística, que es la forma grave del HPTP, sometidos a paratiroidectomía, los cuales fueron tratados preoperatoriamente con bifosfonatos (alendronato oral de 20–30 mg/día, durante 4–6 semanas, o una dosis única de pamidronato de 90 mg o ibandronato de 150 mg por vía intravenosa (IV), diez días antes de la cirugía). Se encontró que ninguno de estos pacientes mostró signos de

hipocalcemia en la primera semana posoperatoria, por lo que no requirieron suplementos de calcio intravenoso (5, 38).

El estudio de Davenport y Stearns (43) siguió el posoperatorio de 37 pacientes con insuficiencia renal terminal en programa de diálisis que fueron sometidos a paratiroidectomía total, donde a 27 de estos pacientes se les administró pamidronato entre 24 y 48 horas antes del procedimiento. En el primer día posoperatorio, los 10 pacientes que recibieron terapia estándar sin pamidronato presentaron un descenso significativo del calcio sérico corregido, requiriendo manejo con bolos de calcio intravenoso, por su parte, el grupo de 27 pacientes que recibió pamidronato presentaron un descenso de calcio menos brusco y solo dos de ellos requirieron apoyo adicional con calcio intravenoso. De acuerdo con estos resultados, los autores sostienen que el pamidronato preoperatorio en combinación con suplementos de calcio puede prevenir la hipocalcemia posoperatoria sintomática, así como reducir la necesidad de monitorización intensiva del calcio, la morbilidad del paciente y la estancia hospitalaria (43); sin embargo, en otros reportes de caso se ha evidenciado que el tratamiento del hiperparatiroidismo grave con pamidronato (dos veces de 90 mg o 5 × 15 mg IV), alendronato (70 mg/semana) o zoledronato no pudo prevenir por completo el SHH (5, 19, 44). Incluso, Corsello *et al.* (45) describieron el caso de una paciente de 64 años con HPTP tratado con ácido zoledrónico, que desarrolló una hipocalcemia posoperatoria grave resistente al tratamiento habitual. Los autores sugieren que la hipocalcemia en esta paciente se desarrolló porque el tratamiento con bifosfonatos disminuyó eficazmente la resorción ósea osteoclástica, mientras que persistió la formación osteoblástica, motivo por el cual postulan una relación causal entre el uso de bifosfonatos y el SHH posoperatorio (45).

Este hallazgo ya había sido descrito en 1997 por Graal y Wolffenbuttel (24), quienes reportaron el caso clínico de una mujer de 34 años con hiperparatiroidismo no tratado de tres años de evolución, quien ingresó por hipercalcemia asociada a deficiencia de vitamina D, densidad mineral ósea extremadamente baja y niveles de FA fuertemente elevados. Se planteó que la

paciente se beneficiaba de una paratiroidectomía y, con el objetivo de prevenir una hipocalcemia posoperatoria, se inició tratamiento a corto plazo con pamidronato para frenar el recambio óseo mediado por los osteoclastos. Tras la cirugía, el calcio sérico disminuyó en pocas horas y 24 horas más tarde presentó signos de tetania, desarrollando una hipocalcemia grave prolongada “a pesar” del tratamiento previo; sin embargo, los autores plantearon que el pretratamiento con bifosfonatos hubiera sido efectivo con una administración más prolongada y no justo antes de la intervención (24).

En conclusión, la mayoría de los resultados de estos estudios sugieren que el uso de bifosfonatos de forma preoperatoria, pero no inmediata a la intervención en pacientes con hiperparatiroidismo con alto riesgo de presentar SHH, parece ser efectivo para minimizar la hipocalcemia severa secundaria, sin embargo, presentan limitaciones al tener un carácter retrospectivo e incluir a un pequeño número de participantes, por lo que se requieren más estudios para respaldar esta recomendación.

Vitamina D

La optimización preoperatoria de vitamina D disminuye los niveles de *PTH* y la disminución de los niveles de *PTH* podrían disminuir el SHH en el posoperatorio de los sometidos a paratiroidectomía, debido a la asociación ya conocida entre los niveles altos de *PTH* y del riesgo de SHH (46).

Con el objetivo de evaluar el efecto de la corrección preoperatoria de los niveles séricos de vitamina D sobre la aparición de SHH posoperatorio, Salman *et al.* (28) realizaron un estudio prospectivo donde analizaron a 102 pacientes programados para paratiroidectomía que tenían simultáneamente hiperparatiroidismo primario y deficiencia de vitamina D. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo I conformado por 52 pacientes que no recibieron suplementos de vitamina D preoperatoriamente y el grupo II conformado por 50 pacientes, quienes sí recibieron manejo con colecalciferol por periodos variables no mayores de seis meses hasta alcanzar niveles de vitamina D > 20 ng/ml (grupo IIa = 25 pacientes) y > 30 ng/dl (grupo IIb = 25 pacientes).

La incidencia del SHH en el grupo IIb fue menor que en el grupo I y el grupo IIa (8% frente a 16% y 23%, respectivamente). Si bien se observó una mejoría considerable en los niveles séricos de calcio y FA en el grupo que recibió suplementos de vitamina D respecto al grupo control en el periodo posoperatorio, no se encontró una disminución estadísticamente significativa en la incidencia de SHH después de la corrección preoperatoria de vitamina D7.

Por lo tanto, aunque la fisiopatología permite inferir los efectos benéficos de la suplementación con vitamina D en el preoperatorio, la evidencia disponible no parece demostrar, por lo menos de manera estadísticamente significativa, que la suplencia de forma preoperatoria reduzca el riesgo de SHH.

Discusión

Los medicamentos usados tienen como objetivo la suplencia del calcio, el magnesio y la vitamina D, por la abrupta caída de los niveles séricos de la *PTH*.

Si el paciente desarrolla una reducción rápida y progresiva de los niveles séricos de calcio o síntomas relacionados con hipocalcemia aguda, incluida la tetania franca o latente (signo de Chvostek o Trousseau), convulsiones, arritmias cardíacas, espasmo laríngeo o una concentración de calcio sérico corregido por albúmina menor a 7,5 mg/dl o calcio iónico menor a 1,0 mmol/l, está indicada la administración de calcio por vía IV (47).

Existen dos presentaciones de calcio intravenoso: el gluconato de calcio que proporciona 90 mg de calcio elemental por cada gramo y el cloruro de calcio que contiene 270 mg de calcio por cada gramo. En adultos, se recomienda administrar de 100 a 300 mg de calcio elemental en una solución de 100 ml de dextrosa al 5%, con una infusión que dure de 10 a 20 minutos, seguida de una dosis mantenimiento de 0,5 a 1,5 mg de calcio elemental por kilogramo por hora, que corresponde a las necesidades de calcio elemental por hora del paciente (33).

Para preparar la solución de infusión inicial se puede utilizar el gluconato de calcio al 10% (90 mg

de calcio elemental por 10 ml) o cloruro de calcio al 10% (270 mg de calcio elemental por 10 ml). Para la infusión de mantenimiento se recomienda preparar una solución que contenga 1 mg/ml de calcio elemental, añadiendo 100 ml de gluconato de calcio al 10% a 1000 ml de dextrosa al 5% y se administra a una velocidad de 50 ml/hora. Se prefiere el uso de gluconato de calcio dado que se tolera mejor a través de una vía IV periférica y es esencial realizar un monitoreo continuo con electrocardiograma durante la infusión, debido al riesgo de disfunción cardíaca (33).

Una vez se logren mejorar los niveles séricos y el paciente tolere la vía oral, se puede considerar el cambio a suplementos orales de 1-2 gramos, divididos en varias tomas y con las comidas para mejorar su absorción. Es importante destacar que los pacientes con hipoparatiroidismo pueden requerir dosis más altas (33).

Entre las opciones de calcio oral, las dos más comunes son el carbonato de calcio, que contiene un 40% de calcio elemental (sin embargo,

este puede ser ineficaz si los pacientes están utilizando inhibidores de la bomba de protones), y el citrato de calcio, que contiene un 20% de calcio elemental y es preferible en casos de problemas de constipación. Es crucial tener en cuenta que el intestino se satura con 500 mg de calcio elemental, lo que hace que una ingesta mayor sea inefectiva, por lo tanto, es necesario dividir las dosis (48).

Dado que los bajos niveles de vitamina D y magnesio afectan los niveles séricos de calcio y la absorción enteral de este, es importante administrarlos. La vitamina D tiene varias presentaciones, siendo la más utilizada el calcitriol, ya que se sobrepone a la falta de PTH. La dosis recomendada es de 0,5-2 mcg/día dividido en dos dosis (48). Por su parte, el magnesio se administra intravenosamente, donde cada gramo intravenoso equivale a 8 mEq y aumenta en 0,15 mEq por día. Se administra un bolo de 2 gramos, seguido de una infusión continua de un máximo de 16 gramos en 24 horas, hasta que se normalicen los valores (47).

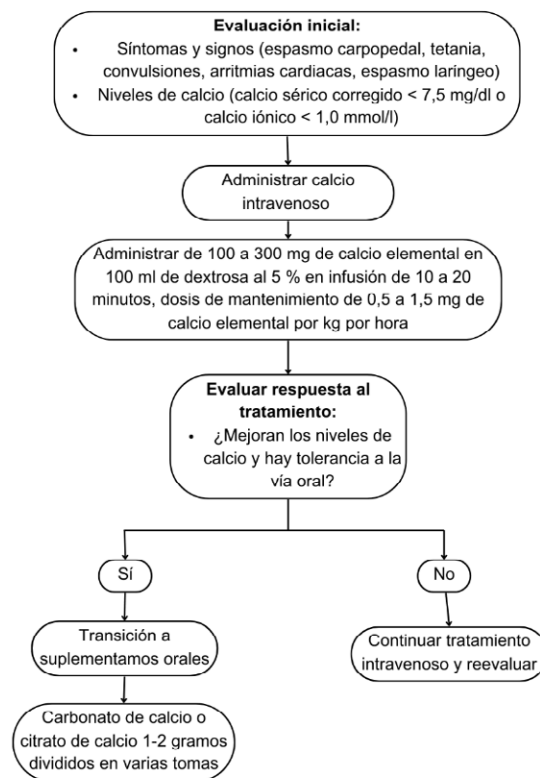


Figura 2. Manejo de hipocalcemia severa

Fuente: elaboración propia con datos de (33, 47-48).

Conclusión

El SHH es una de las complicaciones más graves del posoperatorio inmediato de la paratiroidectomía quirúrgica, se caracteriza por ser un estado de hipocalcemia severa asociado a hipomagnesemia e hipofosfatemia que persiste más allá del cuarto día posoperatorio y es causado por el depósito masivo de calcio en el hueso secundario a la supresión de la *PTH*.

Se han documentado múltiples factores de riesgo que predicen de forma independiente el desarrollo de esta patología, dentro de los cuales se incluyen la edad joven para los pacientes con hiperparatiroidismo asociado a falla renal, la fosfatasa alcalina sérica preoperatoria alta y el bajo nivel de calcio preoperatorio. Estos factores se pueden utilizar para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar SHH grave después de la paratiroidectomía, con el objetivo de lograr un control adecuado del calcio, garantizando el correcto reemplazo.

En los últimos años se han planteado diferentes estrategias de prevención, donde la terapia con bifosfonatos parece ser eficaz para reducir la incidencia del SHH, con mejores resultados si se administra días previos a la cirugía y no inmediatamente antes de la misma. Por otra parte, la suplencia con vitamina D preoperatoria no ha mostrado tener una disminución de la incidencia de esta entidad estadísticamente significativa.

Debido al número limitado de evidencia publicada, no es posible tener guías respecto a la prevención que se le debe dar al SHH, por lo que se necesitan estudios prospectivos aleatorizados para resolver esta interrogante.

El tratamiento de la hipocalcemia se centra en la suplencia de calcio, magnesio y vitamina D, para corregir rápidamente los niveles séricos y prevenir complicaciones graves. Además, se prefieren las presentaciones de gluconato de calcio, debido a su mejor tolerancia en vías intravenosas periféricas y, una vez estabilizados los niveles de calcio, se puede considerar la transición a suplementos orales. Adicionalmente, es esencial el monitoreo continuo durante la infusión debido al riesgo de disfunción cardíaca.

Contribuciones de los autores

Angélica María González Clavijo: conceptualización, investigación, administración de proyecto, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Cristian Camilo Amado Medina: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Marco Sebastián Rincón Torres: investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

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

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Kritmetapak K, Kongpetch S, Chotmongkol W, Raruenrom Y, Sangkhamanon S, Pongchaiyakul C. Incidence of and risk factors for post-parathyroidectomy hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2020;42(1):1118–26. <https://doi.org/10.1080%2F0886022X.2020.1841655>
- [2] Karunakaran P, Maharajan C, Ramalingam S, Rachmadugu SV. Is hungry bone syndrome a cause of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy in thyrotoxicosis? A prospective study with bone mineral density correlation. *Surgery.* 2018;163(2):367–72. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.09.008>

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


- [3] Rathi MS, Ajjan R, Orme SM. A case of parathyroid carcinoma with severe hungry bone syndrome and review of literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(8):487–90. <https://doi.org/10.1055/s-2007-992155>
- [4] Cartwright C, Anastasopoulou C. Hungry Bone Syndrome. En: StatPearls [internet]. Treasure Island, Florida, Estados Unidos: StatPearls Publishing; 2023 [citado 2023 nov. 8]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549880/>
- [5] Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(3):R45–53. <https://doi.org/10.1530/eje-12-0528>
- [6] Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84(4):654–60. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(88\)90100-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90100-3)
- [7] Bhansali A, Masoodi SR, Reddy KS, Behera A, das Radotra B, Mittal BR, *et al.* Primary hyperparathyroidism in north India: a description of 52 cases. *Ann Saudi Med*. 2005;25(1):29–35. <https://doi.org/10.5144/2202-2566.2005.29>
- [8] Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, Menon PS, Dalvi AN, Shah NS. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. *J Postgrad Med*. 2010;56(2):79–84. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.65279>
- [9] Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, *et al.* Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. *Surgery*. 2002;132(6):1075–83. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.128484>
- [10] Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg*. 2012;36(6):1314–9. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1560-x>
- [11] Ho LY, Wong PN, Sin HK, Wong YY, Lo KC, Chan SF, *et al.* Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0421-5>
- [12] Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia*. 2007;62(5):394–7.
- [13] Rendina-Ruedy E, Rosen CJ. Parathyroid hormone (PTH) regulation of metabolic homeostasis: An old dog teaches us new tricks. *Mol Metab*. 2022;60:101480. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101480>
- [14] Díaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C. The calcium-sensing receptor in health and disease. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016;327:321–69. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.05.004>
- [15] Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1–13. <https://doi.org/10.1159/000486060>
- [16] Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.005>
- [17] Datta NS, Abou-Samra AB. PTH and PTHrP Signaling in Osteoblasts. *Cell Signal*. 2009;21(8):1245–54. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2009.02.012>
- [18] McSheehy PM, Chambers TJ. Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *Endocrinology*. 1986;118(2):824–8. <https://doi.org/10.1210/endo-118-2-824>
- [19] Demirci H, Suyani E, Karakoc A, Toruner F, Yetkin I, Ayvaz G, *et al.* A Longstanding

- Hungry Bone Syndrome. *Endocrinologist*. 2007;17:10-2. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ten.0000257439.69010.39>
- [20] Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26(4):250-5. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000327>
- [21] Ge Y, Yang G, Wang N, Zha X, Yu X, Mao H, *et al.* Bone metabolism markers and hungry bone syndrome after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(8):1443-9. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02217-y>
- [22] Hisham AN, Aina EN, Zanariah H. Recognition and management of hungry bone syndrome--a case report. *Med J Malaysia*. 2000;55(1):132-4.
- [23] Florescu MC, Islam KM, Plumb TJ, Smith-Shull S, Nieman J, Mandalapu P. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2014;7:183-90. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s56995>
- [24] Graal MB, Wolffenbuttel BH. Consequences of long-term hyperparathyroidism. *Neth J Med*. 1998;53(1):37-42. [https://doi.org/10.1016/s0300-2977\(98\)00010-2](https://doi.org/10.1016/s0300-2977(98)00010-2)
- [25] Trujillo Aguirre M. Factores de riesgo del síndrome de hueso hambriento en pacientes postparatiroidectomizados en el HNERM en el periodo 2015 - 2020 [tesis de especialización; digital] [Perú]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/9453/Factores_TrujilloAguirre_Maria.pdf?sequence=1
- [26] David O, Loewenthal N, Haim A, Makarov V, Hershkovitz E. Diagnosis, management, and possible prevention of hungry bone syndrome in an adolescent with primary hyperparathyroidism and Vitamin D deficiency. *Isr Med Assoc J*. 2020;22(2):122-4.
- [27] Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, Pietschmann P, Selberherr A, Scheuba C, *et al.* The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):1-9. <https://doi.org/10.1530/eje-17-0416>
- [28] Salman MA, Rabiee A, Salman AA, Youssef A, El-Din Shaaban H, Ftohy T, *et al.* Role of vitamin D supplements in prevention of hungry bone syndrome after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Scand J Surg*. 2021;110(3):329-34. <https://doi.org/10.1177/1457496920962601>
- [29] Araya V, Oviedo S, Amat J. Síndrome de "huesos hambrientos": experiencia clínica en su diagnóstico y tratamiento. *Rev Méd Chile*. 2000;128(1):80-85. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000100011>
- [30] Cheng SP, Liu CL, Chen HH, Lee JJ, Liu TP, Yang TL. Prolonged hospital stay after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2009;33(1):72-9. <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9787-2>
- [31] Torer N, Torun D, Torer N, Micozkadioglu H, Noyan T, Ozdemir FN, *et al.* Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc*. 2009;41(9):3642-6. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.06.207>
- [32] Rubio Acuña YJ, Castañeda-Lazaro JF, Baquero-García RL, Bogoya-Perez CC, Restrepo-Guerrero HF, Diazgranado Goenaga E. Síndrome de hueso hambriento en pacientes con paratiroidectomía. *Rev Cir*. 2023;75(6):461-6. <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-454920230061827>
- [33] Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, *et al.* Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. 2020;69(3):485-95. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02324-2>
- [34] Ko WC, Liu CL, Lee JJ, Liu TP, Wu CJ, Cheng SP. Osteocalcin is an independent predictor for hungry bones syndrome after parathyroidectomy. *World J Surg*. 2020;44(3):795-802. <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05251-0>

- [35] Florakis D, Karakozis S, Tseleni-Balafouta S, Makras P. Lessons learned from the management of hungry bone syndrome following the removal of an atypical parathyroid adenoma. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019;19(3):379-84.
- [36] Lee IT, Huey-Herng Sheu W, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(3):255-8. <https://doi.org/10.1007/s00774-005-0680-x>
- [37] Mayilvaganan S, Vijaya Sarathi HA, Shivaprasad C. Preoperative zoledronic acid therapy prevent hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(1):76-9. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.196023>
- [38] Pinto Toscano França TC, Griz L, Pinho J, Diniz ET, Dias de Andrade L, Salgado Lucena C, *et al.* Bisphosphonates can reduce bone hunger after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51(2):131-7.
- [39] Koubar SH, Qannus AA, Medawar W, Abu-Alfa AK. Hungry bone syndrome two weeks after starting cinacalcet: a call for caution. *CEN Case Rep.* 2018;7(1):21-3. <https://doi.org/10.1007/s13730-017-0284-z>
- [40] Lazar ES, Stankus N. Cinacalcet-induced hungry bone syndrome. *Semin Dial.* 2007;20(1):83-5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2007.00248.x>
- [41] Nowack R, Wachtler P. Hypophosphatemia and hungry bone syndrome in a dialysis patient with secondary hyperparathyroidism treated with cinacalcet--proposal for an improved monitoring. *Clin Lab.* 2006;52(11-12):583-7.
- [42] Pal R, Gautam A, Bhadada SK. Role of bisphosphonates in the prevention of postoperative hungry bone syndrome in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis and need for randomized controlled trials. *Drug Res.* 2021;71(2):108-9. <https://doi.org/10.1055/a-1325-0351>
- [43] Davenport A, Stearns MP. Administration of pamidronate helps prevent immediate postparathyroidectomy hungry bone syndrome. *Nephrology.* 2007;12(4):386-90. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00806.x>
- [44] Yong TY, Li JYZ. Mediastinal parathyroid carcinoma presenting with severe skeletal manifestations. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(5):591-4. <https://doi.org/10.1007/s00774-010-0173-4>
- [45] Corsello SM, Paragliola RM, Locantore P, Ingraudo F, Ricciato MP, Rota CA, *et al.* Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid. *Hormones.* 2010;9(4):338-42. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1286>
- [46] Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, *et al.* Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):1072-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3978>
- [47] Dickerson RN. Treatment of hypocalcemia in critical illness--part 1. Nutrition. 2007;23(4):358-61. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.01.011>
- [48] Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):955-64. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.12.002>

Revisión

Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo

Alfredo Jácome-Roca   ^{1, 2}

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

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

Cómo citar: Jácome-Roca A. Síndrome de Sheehan: marcador de subdesarrollo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e921. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.921>

Recibido: 02/Abril/2024

Aceptado: 06/Agosto/2024

Publicado: 12/Diciembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome de Sheehan es una de las causas del hipopituitarismo y se presenta cuando hay una necrosis hipofisiaria posparto debido al shock hipovolémico que resulta de una hemorragia masiva.

Objetivo: conseguir información sobre nuevos enfoques diagnósticos y terapéuticos en países desarrollados sobre datos históricos, manifestaciones clínicas, diagnóstico, etiopatogenia, epidemiología, tratamiento y pronóstico del síndrome de Sheehan.

Metodología: para elaborar esta revisión narrativa, se hizo una búsqueda de la literatura en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Lilacs y Scielo, utilizando los términos anotados como palabras clave y la revisión del listado de referencias (en "bola de nieve") de los estudios seleccionados.


Resultados: las series más grandes provinieron de países como India y China, y algunas de América Latina, aunque también hubo otras provenientes de países desarrollados. Las originadas en África no mostraron el problema real, ya que muchos pacientes morían sin ir al hospital o permanecían bajo el manejo de chamanes. Al momento del diagnóstico, la clínica suele ser florida. Solo hubo un estudio en la India que exploró la prevalencia; además, hubo series menos grandes, pero con casos bien estudiados y con tecnología actual. En los países desarrollados se hizo prevención, dando la mejor atención obstétrica posible, donde el diagnóstico diferencial se hizo entre hipopituitarismo, manifestaciones psiquiátricas, hiponatremia, hipoglicemia severa, diabetes insípida, problemas de coagulación o de autoinmunidad, además de la presencia clínica de las clásicas deficiencias hormonales, actuando rápido en los pocos y frecuentes casos agudos. Se observó la divulgación de casos clínicos con alguna característica especial.

Conclusiones: el síndrome de Sheehan es poco frecuente, pero se puede ver en algunas mujeres con historia de hemorragia masiva posparto. El diagnóstico a menudo se hace tardíamente y los pacientes tienen deficiencia hormonal sintomática, por lo que se les debe dar terapia de suplencia, con el fin de mejorar la calidad de vida y evitar un potencial riesgo de muerte.

Palabras clave: pan hipopituitarismo, síndrome de Sheehan, necrosis hipofisiaria posparto, enfermedades raras, hemorragia posparto, amenorrea, silla turca vacía, lactancia fallida, hipoglicemia, hiponatremia.

Destacados

- El síndrome de Sheehan, o hipopituitarismo secundario a una necrosis hipofisiaria posparto, es básicamente una patología del subdesarrollo.
- Del continente asiático y de la subregión de América Latina provienen las series más grandes. De África, las pocas series que hay no revelan la gravedad del problema, debido a que muchos pacientes mueren sin llegar al hospital.
- El diagnóstico se hace con marcado retardo, por lo inespecífico de los síntomas. Los pacientes sintomáticos encontrados tardíamente tienen a menudo una clínica florida, con agalactia, hipostrogenismo, deficiencia de la hormona de crecimiento, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.
- La evaluación de la función hipofisiaria se hace mediante la prueba de reserva hipofisiaria, mientras que el diagnóstico de la silla turca vacía se realiza con resonancia magnética de la base del cráneo y silla turca, con contraste.

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

Sheehan's syndrome: A marker for underdevelopment

Abstract

Background: Sheehan's syndrome is a cause of hypopituitarism and occurs when there is postpartum pituitary necrosis due to hypovolemic shock resulting from massive hemorrhage.

Purpose: to obtain information on new diagnostic and therapeutic approaches in developed or underdeveloped countries, on historical data, clinical manifestations, diagnosis, etiopathogenesis, epidemiology, treatment and prognosis of Sheehan's Syndrome.

Methodology: To prepare this narrative review, a literature search was carried out in the PubMed, Google Scholar, Lilacs and Scielo databases using the terms noted as keywords; and the review of the list of references (in "snowball") of the selected studies.

Results: The largest series come from countries like India and China, some from Latin America, although there are also others from developed countries. Those originating in Africa do not show the real problem, since many patients die without going to the hospital, or remain under the management of shamans. At the time of diagnosis, the clinic is usually florid. There is only one study in India that explores prevalence, and there are smaller series, but with well-studied cases, with current technology. In developed countries, prevention is done by providing the best possible obstetric care.

The differential diagnosis is made between hypopituitarism, psychiatric manifestations, hyponatremia, severe hypoglycemia, diabetes insipidus, coagulation or autoimmunity problems, in addition to the clinical presence of classic hormonal deficiencies, acting quickly in the rare acute cases. The publication of clinical cases with some special characteristics is still observed.

Conclusions: Sheehan's syndrome, although rare, can be seen in some women with a history of massive postpartum hemorrhage. The diagnosis is often made late, when patients have symptomatic hormonal deficiency, so they must be given replacement therapy, to improve quality of life and avoid risk of death.

Keywords: Panhypopituitarism, Sheehan's Syndrome, Postpartum pituitary necrosis, Rare diseases, Postpartum hemorrhage, Amenorrhea, Empty Sella, Lactation failure, Hypoglycemia, Hyponatremia.

Highlights

- Sheehan's syndrome, a form of hypopituitarism secondary to postpartum pituitary necrosis, is basically a pathology of underdevelopment.
- The largest series come from the Asian continent and the Latin American subregion. From Africa, the few series that exist do not reveal the severity of the problem because many patients die without reaching the hospital.
- Diagnosis is made with a marked delay, due to the no specificity of the symptoms. Symptomatic patients found late often have a florid clinical picture, with agalactia, hypoenestrogenism, growth hormone deficiency, hypothyroidism and adrenal insufficiency.
- Evaluation of pituitary function is done with a test of pituitary reserve. Demonstration of an empty Sella Turcica is done with magnetic resonance imaging of skull base and Sella, using contrast media.

Introducción

El síndrome de Sheehan (SS) es el hipopituitarismo causado por una necrosis hipofisiaria posparto y el infarto es debido al shock hipovolémico por una hemorragia masiva de la parturienta (1-7). Una mala calidad de atención obstétrica aumenta su riesgo y, además, hay partos que suelen ser atendidos en la casa, por lo que se relacionan a menudo con placenta retenida, trabajo prolongado o atonía uterina, sin la posibilidad de transfusiones, cesárea o histerectomía.

Dicho infarto pituitario es raro en países desarrollados, debido a una atención obstétrica

de calidad (4). Por esta razón, el SS aparece en la lista de enfermedades raras, aunque se insiste que no se conoce la prevalencia (8-9). No obstante, en países industrializados se busca una alta prevención y también su búsqueda en casos de hipopituitarismo, observándose que no es tan infrecuente, debido a su presencia en mujeres migrantes que parieron en sus países de origen.

Hay que anotar que es diferente la presentación en una paciente con hemorragia posparto en un sitio sin recursos o la que se presenta en un sitio de tercer nivel. La identificación de las pacientes se da debido al riesgo que tienen de hemorragia posparto y la aplicación de un "código rojo" puede marcar la diferencia en cuanto a la morbilidad y

la mortalidad. En estas pacientes, los síntomas pueden ser más tardíos, hasta 10 años después del evento obstétrico.

El SS puede tener una clínica sutil y, a veces, inespecífica, como astenia y dolores generalizados (5, 10–11). Además, la detección de las deficiencias es demorada y puede realizarse entre los 6 meses y los 30 años, aunque usualmente varía entre los 7 y 19 años (1–2). Por otra parte, el hipopituitarismo puede ser parcial o total, y a veces se presenta de forma escalonada o se mantiene oculto hasta que una situación de estrés (cirugía, infección) produce una insuficiencia suprarrenal aguda, si no tiene terapia con cortisona. Esta revisión narrativa tiene por objeto hacer una actualización del enfoque actual.

Materiales y métodos

La búsqueda de información para esta revisión narrativa se hizo en las bases de datos de PubMed, Google Scholar, Lilacs y SciELO, usando las palabras clave mencionadas en el resumen y la revisión en “bola de nieve” de la bibliografía de artículos seleccionados.

Resultados

Historia

El síndrome de la necrosis hipofisiaria por shock hipovolémico posparto fue descrito por el patólogo Harold Leeming Sheehan, tras informar una serie de 12 casos entre 72 autopsias de pacientes que habían muerto por dicho *shock* (12); sin embargo, quiso darle crédito a Simmonds, pues este ya había informado de un caso en 1914 de necrosis hipofisiaria puerperal, encontrado en la autopsia de una mujer séptica (13–14). El asunto fue que León Conrad Glinski había publicado un poco antes el caso de una mujer que en el puerperio se complicó con una hemorragia vaginal masiva y sepsis, muriendo al noveno día. Ese artículo apareció en idioma polaco, en una revista local poco conocida internacionalmente (15) y en una conferencia que el reconocido clínico español, Martín Pedro-Ponz, dio en Bogotá en 1963, propuso que llamáramos al hipopituitarismo “Síndrome de Simmonds–Sheehan”. Actualmente,

el nombre de Simmonds, el de Glinski (15) o el hipopituitarismo de Reye (16), han desaparecido de la literatura. El caso del primero se llamó “caquexia hipofisiaria” (de Simmonds), por la rápida pérdida de peso, llegando la paciente a pesar 33 kilos (17), sin embargo, el epónimo de Sheehan persiste (18).

Manifestaciones clínicas

¿Por qué es común que el diagnóstico de SS se haga tardíamente, con muchos años de retraso? Las razones pueden ser la inespecificidad del motivo de consulta o los síntomas obtenidos por anamnesis. Debido a la rareza del SS en países desarrollados, el médico podría no considerar este diagnóstico.

La característica clínica inicial del SS y de mayor frecuencia clínica (además de la astenia) es la agalactia (o hipogalactia), debido a una producción insuficiente de prolactina, sin embargo, hay mujeres que no se interesan en amamantar, y si ingresan a una unidad de cuidado intensivo, la norma es no amamantar (1). Por eso, este importante signo puede pasar desapercibido, pero si se hace una prolactinemia y el nivel es bajo antes de las seis semanas posparto, es indicio de SS.

Hay discusión sobre qué hormona se pierde primero en casos de hipopituitarismo; en el tumoral, primero desaparece la hormona del crecimiento, pero en otras etiologías primero se van las gonadotropinas, además de la prolactina en el SS (19). Por esto, es frecuente la amenorrea (a veces oligomenorrea), que no se puede valorar si se le hizo histerectomía a la paciente. En el diagnóstico diferencial de un hipopituitarismo de origen tumoral, la cefalea es común, pero también en la fase aguda del SS. Después de una hemorragia abundante (o incluso sin ella) es común la astenia (como en el SS), pero no se le pueden hacer pruebas endocrinas dinámicas a toda puérpera que presente esta adinamia.

Otros síntomas son pérdida de la libido, atrofia genital, desaparición total o parcial de las cejas, de los vellos púbicos y axilares por la deficiencia de hormonas sexuales, incluyendo los andrógenos suprarrenales u ováricos. La hipotensión es lo usual y también se presenta una despigmentación por falta de ACTH. La producción

de gonadotropinas, ACTH y prolactina puede preservarse o recuperarse en algunas pacientes, y se han dado casos de embarazos después del diagnóstico. Como los ovarios permanecen con función normal, es posible lograr embarazos de manera natural o con técnicas de fertilización *in vitro* (20).

De manera tardía se presenta el hipotiroidismo secundario, la deficiente secreción de cortisol y de andrógenos suprarrenales, con tendencia a la hipoglicemia, hiponatremia e hipotensión, relacionadas con la falta de ACTH/cortisol y hormona del crecimiento (21). El hipotiroidismo con baja secreción, o secreción inapropiadamente

alta de TSH, contribuye también a la hipotensión (y bradicardia), pero puede haber factores como hipoproteinemia por desnutrición o falla cardíaca por el mismo u otros motivos. La clínica clásica del hipotiroidismo incluye piel seca, apergaminada, fría y amarilla rojiza, por acumulación de carotenos; facies inexpresiva, caída de las cejas, astenia, intolerancia al frío, bradipsiquia y bradilalia, disfonía y retardo en la fase de relajación del reflejo aquiliano (6-7, 10-11).

En la tabla 1 se observa la clínica de las pacientes de una serie nuestra (11). Es de anotar que estas manifestaciones clínicas son similares a las vistas en series más grandes.

Tabla 1. Síntomas, signos y datos paraclínicos en ocho casos de síndrome de Sheehan* (número de pacientes, entre paréntesis)

Síntomas

- Amenorrea y agalactia (8)
- Astenia (7)
- Intolerancia al frío, anorexia, pérdida de peso (5)
- Letargo, pérdida de la libido (4)
- Lipotimias (3)
- Diarrea/estreñimiento (1 c/u)

Signos

- Palidez, pérdida del vello pubiano y axilar, piel seca, fría, apergaminada y carotenémica, y atrofia genital (8)
- Bradicardia, despigmentación de la piel y atrofia mamaria (7)
- Bradipsiquia, bradilalia e hipotensión (6)
- Pérdida de las cejas (5)
- Fase de relajación lenta, del reflejo aquiliano e hipotermia (3)
- Edemas, disfonía y diástasis de los músculos abdominales (2)
- Bradipnea (1)

Datos paraclínicos

- Anemia normocítica normocrómica (6)
- Hipoglicemia marcada (2) *
- Hiponatremia (1) **
- Hipogonadismo (8)
- Hipocortisolismo (2)
- Hipotiroidismo (7)
- Silla turca (normal en todas, por radiología convencional)

Nota: *seis pacientes tuvieron curva plana de tolerancia a la glucosa. No fue posible determinar las deficiencias de prolactina y de hormona del crecimiento, por falta de tecnología disponible. Una hipotiroidea severa estaba estuporosa, al borde del coma por mixedema. ** Otro caso de hiponatremia no incluido aquí fue visto posteriormente. Luego otra mujer con SS mejoró notablemente con la terapéutica, solo para que un tiempo más tarde regresara con el mismo cuadro clínico del inicio, porque el médico del pueblo no le creyó (a pesar de la nota medica) y le negó la fórmula.

Fuente: elaboración propia con datos de (11).

Hallazgos menos frecuentes

Algunas veces se puede comprobar una secreción inadecuada de hormona antidiurética e hiponatremia (22) o diabetes insípida (23) (por falta de arginina-vasopresina), lo que contribuye a la hipotensión (21-22). La hiponatremia es el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en el SS, con una reducción de la depuración de agua libre observada por deficiencia de cortisol y por el hipotiroidismo (24); aunque no es infrecuente observar casos de hipoglicemia (por deficiencia de cortisol y hormona del crecimiento) e hiponatremia (21, 25-26), o con anemia. La presentación aguda de SS es más bien rara, pero es una emergencia médica (27-28).

Antes o después de la aparición clínica del SS se pueden ver alteraciones de tipo hematológico, tales como: anemia normocítica normocrómica (29), pancitopenia (30), coagulación intravascular diseminada, deficiencia adquirida de los factores VIII y de von Willebrand, con tiempos de protrombina cortos, tiempo parcial de tromboplastina activado, con elevación del fibrinógeno y de los niveles de dímero D (31), trombofilia con mutaciones genéticas, niveles más altos de homocisteína, en comparación con controles (32) y trombostenia (33).

Pueden asociarse problemas autoinmunes como hipofisitis antes o después del SS (34), anticuerpos contra la hipófisis y contra el hipotálamo (35-37), generados por el desprendimiento de tejido necrótico hipofisario; trombosis de venas profundas por trombofilia o autoinmunidad (36). No es claro que la autoinmunidad sea un factor etiológico del SS.

Además de la disminución del HDL, hay un caso de hiperbetalipo-proteinemia tipo III, con xantoma palmar (38), y otro de pancreatitis por hipertrigliceridemia (39). Además, también se observaron trastornos neuropsiquiátricos, como depresión posparto, psicosis, delirios o convulsiones (40-43).

El obstetra y el médico general deben reconocer tanto la presentación aguda como las enfermedades asociadas que pueden tener mal pronóstico (incluso la muerte), si no se realiza un reemplazo hormonal adecuado. Este buen control disminuye las complicaciones metabólicas y cardiovasculares (44-45). En la tabla 2 se incluyeron los datos de cinco series importantes (46-52) de India, China, Turquía y dos de América Latina (Costa Rica y Perú).

Tabla 2. Algunas características clínicas y hormonales de siete series de casos de SS

País/ autor (referencia)	India/ Sanyal y Raychau- dhuri (46)	China/ Du <i>et al.</i> (47)	Turquía/ Sert <i>et al.</i> (48)	Costa Rica/ Gei- Guardia <i>et al.</i> (49)	Francia Ramian- drasoa <i>et al.</i> (50)	Turquía/ Dökmetaş <i>et al.</i> (51)	Perú/ Ormea- Villavivencio (52)
#Pacientes	18	97	28	60	39	20	94
Edad del diagnóstico	47 DE 14	43,7 DE 12,4	48,2 DE 10,5	45,8 DE 10,6	N/I	60,1 DE 3,41	16-70 anos
Retardo del diagnóstico	15,3 DE 6,7	9,1 (promedio)	13,9 DE 6,0	13 (promedio)	Mediana 7 a,	26,8 DE 2,52	8,5 DE 2
Hx HPP*	94,40%	99,00%	100%	82,00%	97,40%	100%	100%
Agalactia	90,00%	74,20%	92,80%	67,00%	50,00%	70%	85,00%

Amenorrea	72,00%	82,50%	92,80%	73,00%	66,60%	70%	89,00%
Anemia	N/I***	74,40%	N/I***	N/I***	N/I	100%(9/9)	100%
Hiponatremia	22,20%	31,95%	32,10%	N/I***	3,50%	15,00%	131,4 +/- 1,40
Hipoglicemia	5,50%	23,71%	100%	N/I***	N/I	5,00%	20,00%****
Deficiencia en la hormona del crecimiento	100%	100%	100%	100%	95,60%	100%	100% (N = 31)
Deficiencia de PRL	83,30%	57,30%	95,00%	69,00%	58,00%	100%	100% (n = 13)
Deficiencia de TSH o T4	5,50% **	82,20%	100%	80,00%	92,00%	90,00%	72,00%****
Deficiencia de FSH/LH	88,80%	79,30 % / 85,50 %	100%	67,00%	80,00%	100%	78,00% ****
ACTH/ cortisol	5,50%	76,60 % / 73,10 %	100%	97,00%	83,00%	55,00%	91,00% ****
Diabetes insípida	N/I ***	1,03%	N/I***	N/I***	0	0	4,25%
Silla turca vacía (RM)	67,70%	81,10%	100 %	N/I***	55,26%	75,00 % Resto parcial	N/I***

Nota: *HPP: hemorragia masiva posparto, **Dos pacientes tuvieron leve elevación de TSH, ***N/I: no informada. ****Hipoglicemia sintomática. En este estudio, un 15% tuvo manifestaciones psiquiátricas, un 66% cortisol bajo (N = 30 pacientes estudiadas), un 100% hormona del crecimiento (N = 31 estudiadas, 30 sin respuesta a L-Dopa). Además, 61 pacientes estuvieron en límite inferior bajo de FSH/LH, sin diferencia significativa con controles normales y también se presentó hipotiroidismo en 76 pacientes, otros 7 tuvieron TSH ligeramente aumentada y prolactina baja en 13 pacientes estudiadas.

Fuente: elaboración propia con datos de (46-52).

Laboratorio y pruebas dinámicas

La valoración endocrina se hizo con una prueba de reserva hipofisiaria. Se inició con la medición basal de las hormonas hipofisiarias: GH, prolactina, TSH, ACTH, FSH y LH, medición de pruebas de función tiroidea (T3, T4 total y T4 libre), cortisol

total y cortisol libre en saliva y con la valoración de GH y ACTH en la prueba de hipoglicemia, y de TRH para medir hormonas tiroideas y prolactina. La administración de GnRH debe demostrar la falta de respuesta de las gonadotropinas (53-54). La administración de las hormonas estimulantes puede ser combinando tres o cuatro hormonas

para administrar al tiempo (55-57) y los resultados son algo variables según los estudios, pero generalmente las primeras hormonas que se pierden son las somatomamotróficas (hormona del crecimiento y prolactina), porque estas células ocupan la periferia de la adenohipófisis y en el embarazo hay un notorio aumento de los lactotropos.

En la valoración por laboratorio, de 87 mujeres con SS (57) hecha por el grupo de Zargar en India (aclarando que no todas las pacientes tuvieron todas las pruebas), se calculó que entre el 63% y el 70% tuvieron pruebas de función tiroidea bajas, prolactina subnormal en un 54% y gonadotrofinas con valor subnormal o inapropiadamente normal en un 92% aproximadamente. Además, los niveles basales de hormona del crecimiento fueron subnormales en todos los casos, mientras que se observó cortisol bajo en el 71% de casos. Finalmente, todos los casos tuvieron 100% de falta de respuesta en la prueba de tolerancia a la insulina (en los pacientes en quienes se hizo), mientras que la afectación del corticotropo estuvo en un 85%.

Imagenología

La detección de la necrosis hipofisiaria se puede hacer con resonancia magnética (RM) con contraste, o si hay contraindicación, con tomografía axial computarizada (TAC) también con contraste, que mostraría una silla turca pequeña o vacía (58-59), aunque no siempre.

Se detecta una silla vacía en un 70% de los casos y en resonancias posteriores se puede ver parcialmente vacía en un 30%. Aunque en las series que mencionamos antes, los porcentajes fueron algo diferentes, en un trabajo coreano sobre 26 pacientes diagnosticados con SS, se estudiaron con TAC de alta resolución, al tiempo que se correlacionaron con pruebas secuenciales de función endocrina. La imagenología encontró 21 casos de silla vacía completa, 4 parcialmente vacía y 1 normal. Entre las parciales, se demostró panhipopituitarismo solo en una, pero esta entidad se vio en 20 de los 21 casos de completamente vacía. En las 25 primeras pacientes, la respuesta de hormona de crecimiento a la hipoglicemia y la de la prolactina postTRH estuvieron bloqueadas (60).

Etiopatogenia

Es claro que el infarto hipofisiario se produce cuando a la "hipófisis suculenta" de la parturienta se le suma la hipovolemia con hipotensión por una pérdida masiva de sangre. La adenohipófisis es la parte generalmente afectada, pues su irrigación es de baja presión, y rara vez se afecta la neurohipófisis, con irrigación de alta presión. Durante la preñez aumenta el tamaño de la pituitaria de un 45% (primer trimestre) a un 120-136% hacia el término; el tamaño normal de la hipófisis (de 4 a 8 mm), en el embarazo pasa a ser de 10 a 12 mm (por aumento de demandas hormonales, por ejemplo, mayor trabajo de los lactotropos que se preparan para la lactancia). El flujo aumenta y la glándula se ve afectada si hay hipovolemia puerperal, la adenohipófisis en un 90% y en 10% la neurohipófisis (61). Un parto prolongado, con placenta retenida, suele favorecer una mayor pérdida de sangre, por lo que un parto rural o casero, con deficiente atención obstétrica, suele ser el ambiente usual para que una hemorragia no pueda ser atendida y que haya ausencia de monitoreo materno-fetal. En ello influyen también las creencias ancestrales: una de las pacientes informadas en esta serie de casos (11), ante la distocia, fue amarrada y colgada al techo por los pies, durante tres días. Obviamente perdió mucha sangre. La mala atención obstétrica se presume para habitantes de la selva profunda o de pueblos distantes, aunque no es así, sorprendentemente se ven casos en las laderas de grandes ciudades, donde la falta de educación en el entorno familiar influye al tomar decisiones irracionales.

Como los signos y síntomas del hipopituitarismo total o parcial pueden presentarse en las primeras semanas del puerperio, se recomienda una valoración endocrina unos meses después de la fecha del parto, para una detección y tratamiento precoces (2). Además del shock hemorrágico, otros factores patogénicos son una silla turca pequeña, vasoespasmo severo de las arterias hipofisiarias, coagulación intravascular diseminada, otros problemas preexistentes de coagulación y autoinmunidad (como en la hipofisitis linfocitaria) con anticuerpos a hipófisis y a hipotálamo, que pueden perpetuar la

destrucción de la adenohipófisis, si la necrosis no ha sido completa (2, 10, 34-36).

Para el diagnóstico, el médico debe identificar factores de riesgo, como el antecedente de hemorragia posparto, alteraciones de la coagulación, gestación múltiple, sobredistensión uterina, o trabajo de parto prolongado, de tal manera que la remisión a un hospital de tercer nivel sea precoz.

Epidemiología

La mayoría de los expertos considera que la incidencia es de difícil cálculo, pues depende de la calidad de la atención obstétrica. Debido a la diferente prevalencia en relación con el desarrollo del país, en los desarrollados el problema se enfoca desde ángulos como la hemorragia posparto o causas de hipopituitarismo en mujeres, que también pueden ser tumorales.

Catorce millones de mujeres en el mundo sufren anualmente una hemorragia posparto severa, lo que hace que esta complicación sea la principal causa de muerte materna. Si la madre muere, el recién nacido también tiene un alto riesgo de morir (2). Si no muriese la madre, la posibilidad de presentar un hipopituitarismo sería alta (30%). El principal factor de riesgo del SS es el embarazo (10), ya que la misma hemorragia y el shock hipovolémico en una mujer no embarazada no afecta la hipófisis.

Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría de las pacientes con SS nunca son diagnosticadas, aunque este sea un grave problema de salud pública. Calculan que anualmente fallecen 100000 mujeres en el mundo por esta causa y que existen en el planeta tres millones de mujeres con SS (62).

Este síndrome es la sexta causa de deficiencia de hormona del crecimiento, con una incidencia del 3,1% de estos casos (19). La prevalencia de SS en Islandia (país desarrollado) fue calculada en 5,1 por cada 100000 mujeres (34) o de 5 pacientes por cada 100000 nacimientos (7). En el valle de Kashmir (India) se hizo un estudio de prevalencia y se tamizaron 11700 mujeres que presentaban algún síntoma sospechoso de SS, la mayoría con hemorragia posparto, 2/3 de las cuales tuvieron su parto en casa. Al momento del parto, el 75%

eran menores de 40 años, de allí se reclutaron 403 pacientes, pero por diversas razones, el estudio hormonal e imagenológico completo solo se realizó en 170 de ellas, en las cuales se confirmó SS en 149. Basados en los datos de un censo practicado en la región de Kashmir, calcularon que el número de mujeres parturientas ≥ 20 años con SS debiera ser de 38691, convirtiéndolo en un grave problema de salud pública (3,1% de las mujeres) (63).

En otro estudio realizado en Nigeria, la prevalencia fue muy inferior, de 11 casos de SS durante un periodo de cinco años, y de 28 casos documentados en África (64). Al tener en cuenta que en los países subsaharianos la atención obstétrica es probablemente peor que en India, se sugirió que las pacientes afectadas no llegaban vivas a los centros hospitalarios, o acudían a chamanes. El grupo del centro médico en Kashmir había publicado antes una serie de 86 mujeres comprobadas de SS, vistas en una década (57).

La incidencia del panhipopituitarismo publicada en un estudio en España mostró que se presentaban 45,5 casos por cada 100000 personas, causados por: tumor hipofisiario (61%), no hipofisiario (9%), causa no tumoral (30%) y SS (6%). La mitad de estas pacientes presentaban entre 3 y 5 deficiencias de hormonas pituitarias, con mayor prevalencia de insuficiencia de gonatropinas en las causas no tumorales. La población analizada longitudinalmente correspondió a 1020764 personas de observación (65). En Turquía, el 27,6% de 338 mujeres con hipopituitarismo presentaron SS, y en Filipinas, el 14% de 82 mujeres con hipopituitarismo (3).

La frecuencia de SS en países desarrollados ha disminuido notoriamente. Al seguir por 10 años a 392 mujeres en Japón, que perdieron más de 0,5 litros de sangre en el parto, ninguna tuvo SS (66-67), tampoco en 55 pacientes seguidas por cuatro años en Estados Unidos (68), y en Reino Unido solo se encontró un caso de SS entre 404 mujeres con hipopituitarismo (3).

En estudios más recientes, en el año 2013, en una población de 405218 pacientes seguidas por un periodo de 10 años, se encontraron 209 casos de hipopituitarismo (56,9% mujeres), pero de estos no hubo pacientes con SS, lo cual

probablemente se debió a una buena atención en salud (69). La prevalencia de hipopituitarismo fue de 37,5 casos/100 000 habitantes (incidencia de 2,07 casos/100 000 habitantes).

Discusión

Pocos casos en países desarrollados

Algunas publicaciones refieren su rareza, otras no tanto, como se dijo, posiblemente por la migración de mujeres de Asia y África, cuyos partos fueron en los países de origen. Dichos estudios corresponden a Francia (50), Islandia (70), España (65) y Japón (67). En países industrializados como Turquía (1, 3, 7, 21, 48, 51), China (40), India (4, 46, 57, 71-72), y otros, las instituciones donde se hicieron los estudios fueron hospitales de tercer nivel, pero los partos hemorrágicos ocurrieron en sitios con ausente calidad obstétrica.

El problema en Colombia y en América Latina

Además de las series de Costa Rica con 60 pacientes (49), Perú con 94 (52), y Colombia con 32 (73-75) y 8 (11), también hay 11 casos informados en Jamaica (49).

El primer caso de SS en Colombia fue informado por Alberto Jamis-Muvdi en la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (75), quien se enfocó en el resultado del tratamiento. La segunda publicación correspondió a Alberto Reyes Canal en 1961, describiendo en la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología tres casos vistos en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá (75). Posteriormente se publicaron, primero un caso clínico y luego nuestra serie de ocho pacientes, vistas en el Hospital San Ignacio de la Universidad Javeriana (76, 11). También se presentó una serie de 32 casos de SS con hipotiroidismo secundario del Hospital San Vicente Fundación Medellín, en un congreso colombiano de Medicina Interna (77). Solo se informaron datos clínicos y laboratorio general.

Otros estudios fueron reportados más recientemente, como lo son el informe de caso de Contreras-Zúñiga en Cali (2009) (73), una

revisión de Gustavo Gómez-Tabares, de Cali, Colombia (10) y el caso de Pernet-Martínez (78).

Tratamiento

La terapia de suplencia debe iniciarse con hidrocortisona de 15-20 mg en la mañana y 5-10 mg en la noche, posteriormente levotiroxina, la cual se inicia con la cuarta parte o la mitad de la dosis, hasta la de mantenimiento (75 mcg). Si a la paciente se le practicó una histerectomía con ooforectomía (algo inusual esta última por ser pacientes jóvenes), podría estar indicada si tienen hipoestrogenismo y se da terapia continua de estrógenos equinos conjugados (como en la mujer menopaúsica), pero si el útero está intacto, se le da terapia cíclica con estrógenos por 21 días, los últimos 12 de ellos, acompañados de medroxiprogesterona de 5-10 mg. Además, se prefieren 12 días de progesterona en vez de 10, porque con 10 aparecen algunos casos de hiperplasia endometrial. Probablemente regresen las menstruaciones y en algunas pacientes hay que considerar terapia androgénica, pues también tienen esta deficiencia.

Debido a que las pacientes se encuentran en una madurez temprana, muchos expertos recomiendan suplencia con hormona del crecimiento, sin embargo, como la mayoría de los casos son vistos en países del tercer mundo, probablemente no esté disponible, o puede que la paciente o el seguro no la paguen, por lo que en este caso se omitiría (19, 71).

Conclusión

El SS es en general poco frecuente, pero es aún más raro en los países desarrollados. Aun así, es la causa más frecuente de hipopituitarismo en los países pobres y en vía de desarrollo, donde algunas mujeres con historia de hemorragia masiva posparto lo presentan con síntomas generalmente inespecíficos, por lo que el diagnóstico a menudo se hace tardíamente, cuando la deficiencia hormonal es sintomática.

Los síntomas pueden acentuarse ante diferentes tipos de estrés (cirugía, infecciones) y una vez que hay un diagnóstico clínico, la valoración posterior se hace con determinaciones

basales y con pruebas dinámicas para hormonas hipofisiarias. La imagenología muestra silla vacía, pero un tiempo después de la necrosis hemorrágica. Como hallazgos menos frecuentes se observa anemia normocítica normocrómica, hipoglicemia (sintomática) e hiponatremia, trastornos psiquiátricos, diabetes insípida, trastornos de coagulación o presencia de fenómenos autoinmunes.

En algunos pacientes se han observado embarazos naturales o por fertilización. La atención obstétrica de calidad hace casi inexistente este síndrome en países desarrollados, pero el médico debe conocer su existencia para diagnosticarlo, sobre todo en migrantes sin seguridad social o con recursos muy limitados.

A pacientes jóvenes premenopáusicas, se les debe dar terapia de suplencia, con el fin de mejorar su calidad de vida y evitar un potencial riesgo de muerte. Esta terapia incluye cortisona diaria, que se puede reforzar en caso de cirugía; y no es usual administrar mineralocorticoides, porque estos principalmente dependen del eje renina-angiotensina-aldosterona. Después de iniciado el corticoide, se puede comenzar con la levotiroxina, aumentando la dosis de forma gradual; además, la terapia con hormonas sexuales varía, de acuerdo con la existencia o no de útero y de ovario. Finalmente, en pacientes jóvenes es conveniente considerar la administración de hormona del crecimiento y también de andrógenos.

El pronóstico es excelente si se instaura un tratamiento y seguimiento adecuados. La ausencia de diagnóstico acarrea gran morbilidad y puede ser mortal en casos agudos o en aquellos que solo se manifiestan ante situaciones de estrés (infecciones, quemaduras, cirugía) y que pueden llevar al *shock*.

Implicaciones éticas

La elaboración o publicación de este artículo no tiene implicaciones éticas.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor no tiene ningún conflicto de interés en la escritura o publicación de este artículo.

Agradecimientos

A la bibliotecóloga Jenny Macheta Rico, de la Biblioteca Universitaria Jorge E. Cavelier y a la Academia Nacional de Medicina de Colombia, en Bogotá, por la consecución de numerosos artículos a texto completo para la elaboración de esta revisión.

Referencias

- [1] Keleştimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary*. 2003;6(4):181-8. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000023425.20854.8e>
- [2] Schury MP, Adigun R. Sheehan Syndrome [internet]. En: StatPearls. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083621/>
- [3] Diri H, Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Keleştimur F. Sheehan's syndrome: new insights into an old disease. *Endocrine*. 2016;51(1):22-31. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0726-3>
- [4] Shivaprasad C. Sheehan's syndrome: Newer advances. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(supl. 3):S203-7. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.84869>
- [5] Jácome Roca A. Hipopituitarismo. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia. <https://anmdecolombia.org.co/wp-content/uploads/2020/04/Hipopituitarismo.pdf>
- [6] Tessnow AH, Wilson JD. The changing face of Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci*. 2010;340(5):402-6. <https://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181f8c6df>
- [7] Karaca Z, Laway BA, Dokmetas HS, Atmaca H, Keleştimur F. Sheehan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16092. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.92>

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

- [8] Orphanet. Sheehan syndrome. Francia: Orphanet. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/91355>
- [9] National Center for Advancing Translational Sciences. Sheehan Syndrome. Estados Unidos: NIH; 2024. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7630/index>
- [10] Gómez Tabares G, Gutiérrez K. Síndrome de Sheehan, epidemiología, clínica, diagnóstico y manejo. *Rev Col Menopausia*. 2019;25(3):25-32.
- [11] Jácome-Roca A, García-Conti F. Evaluación del hipopituitarismo en el Síndrome de Sheehan. *Vniv Med*. 1970;12:239-57.
- [12] Sheehan HL. Post-partum necrosis of anterior pituitary. *J Pathol Bacteriol*. 1937;45:189-214.
- [13] Sheehan HL, McLetchie NG. Simmond's disease due to post-partum necrosis of anterior pituitary. *BJOG*. 1943;50(1):27-36. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1943.tb05964.x>
- [14] Simmonds M. Über Hypophysenschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch Med Wochenschr*. 1914;40(7):322-3. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1190185>
- [15] Glinski LK. Z kazuistikiy zmian anatomopatologicznych w paszysadce mózgowej. *Przeglad lekarski*. 1913;52:13-4.
- [16] Reye E. Die ersten klinischen Symptome bei Schwund des Hypophysenvorderlappens (Simmondssche Krankheit) und ihre erfolgreiche Behandlung. *Dtsch Med Wochenschr*. 1928;54:696.
- [17] Ochoa MP. Caquexia hipofisiaria (enfermedad de Simonds). *Rev Med Hondurena*. 1937;7:338-42. <https://www.revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/A7-5-1937-7.pdf>
- [18] Obituary. Professor Harold Leeming Sheehan. *Brit Med J*. 1988;297:1465. <https://www.bmj.com/content/297/6661/1465>
- [19] Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, *et al*. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol*. 1999;50(6):703-13. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1999.00695.x>
- [20] See TT, Lee SP, Chen HF. Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan's syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005;68(4):187-90. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(09\)70247-3](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(09)70247-3)
- [21] Makharia A, Lakhotia M, Tiwari V, Gopal K. Recurrent hypoglycaemia and dilated cardiomyopathy: delayed presentation of Sheehan's syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14(6):e242747. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-242747>
- [22] Putterman C, Almog Y, Caraco Y, Gross DJ, Ben-Chetrit E. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Sheehan's syndrome: a rare cause of postpartum hyponatremia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(5 pt. 1):1330-3. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90361-t](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90361-t)
- [23] Ann CS, Kim DS. Sheehan's syndrome associated with diabetes insipidus. *Lancet*. 1964;2(7368):1045-6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(64\)90993-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(64)90993-6)
- [24] Pham PC, Pham PA, Pham PT. Sodium and water disturbances in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2001;38(3):E14. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.26918>
- [25] Bunch TJ, Dunn WF, Basu A, Gosman RI. Hyponatremia and hypoglycemia in acute Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(5):419-23.
- [26] Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, Binaut R, Valat AS, Provost N, *et al*. Sheehan syndrome presenting as early post-partum hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(11):2714-5. <https://doi.org/10.1093/ndt/14.11.2714>

- [27] Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G. Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. *J Intern Med.* 1998;244(3):261-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1998.00370.x>
- [28] Matsuzaki S, Endo M, Ueda Y, Mimura K, Kakigano A, Egawa-Takata T, *et al.* A case of acute Sheehan's syndrome and literature review: a rare but life-threatening complication of postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):188. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1380-y>
- [29] Gokalp D, Alpagat G, Tuzcu A, Bahceci M, Tuzcu S, Yakut F, *et al.* Four decades without diagnosis: Sheehan's syndrome, a retrospective analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):904-7. <https://doi.org/10.1080/O9513590.2016.1190331>
- [30] Laway BA, Bhat JR, Mir SA, Zaman Khan RS, Lone MI, Zargar AH. Sheehan's syndrome with pancytopenia--complete recovery after hormone replacement (case series with review). *Ann Hematol.* 2010;89(3):305-8. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0804-9>
- [31] Pasa S, Altintas A, Cemil T, Mustafa D, Timucin CI, Bayan K, *et al.* Prothrombin time, activated thromboplastin time, fibrinogen and D-dimer levels and von-Willebrand activity of patients with Sheehan's syndrome and the effect of hormone replacement therapy on these factors. *Int J Hematol Oncol.* 2010;20(4):212-9.
- [32] Bayram F, Diri H, Sener EF, Dundar M, Simsek Y. Genetic expressions of thrombophilic factors in patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):908-11. <https://doi.org/10.1080/O9513590.2016.1198763>
- [33] Bayraktaroglu T, Colak N, Nalcaci M, Yenerel MN. Sheehan's syndrome associated with Glanzmann's Thrombasthenia: case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(9):549-53. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1062726>
- [34] Honegger J, Giese S. Acute pituitary disease in pregnancy: how to handle hypophysitis and Sheehan's syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(4):465-75. <https://doi.org/10.23736/s0391-1977.18.02814-6>
- [35] Chiloiro S, Tartaglione T, Giampietro A, Bianchi A. Hypophysitis and pituitary atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2021;181:149-59. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-820683-6.00011-7>
- [36] Onose H, Tamura Y, Fujita H, Nakano T, Shibasaki T. A case of Sheehan's syndrome with panhypopituitarism due to the impairment of both the hypothalamus and the pituitary. *Endocr J.* 2003;50(4):415-9. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.415>
- [37] Mir SA, Masoodi SR, Wani AI, Farooqui KJ, Bashir MI. Deep vein thrombosis in a patient of Sheehan's syndrome: autoimmunity or hypercoagulability. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(supl. 1):S105-6. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.119519>
- [38] Kawashiri MA, Higashikata T, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Nohara A, *et al.* Type III hyperlipoproteinemia exaggerated by Sheehan's syndrome with advanced systemic atherosclerosis: a 28-year clinical course. *Circ J.* 2005;69(6):746-51. <https://doi.org/10.1253/circj.69.746>
- [39] Zhang WZ, Xie JX, Shen J, Lin F. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis in a patient with Sheehan's syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5(3):468-70.
- [40] Jain G, Singh D, Kumar S. Sheehan's syndrome presenting as postpartum seizures. *Anaesth Intensive Care.* 2010;38(3):571-3. <https://doi.org/10.1177/0310057x1003800327>
- [41] Kale K, Nihalani N, Karnik N, Shah N. Postpartum psychosis in a case of sheehan's syndrome. *Indian J Psychiatry.* 1999;41(1):70-2.
- [42] Tıkır B, Göka E, Aydemir MÇ, Gürkan Ş. [Psychotic disorder and Sheehan's Syndrome: etiology or comorbidity?]

- a case report]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2015;26(2):142-5.
- [43] Lu Y, Wei R, Li S, Peng L, Shi Z. Inflammatory factor levels and clinical characteristics of mental disorders in patients with Sheehan Syndrome. 2023;29(2):218-23.
- [44] Wang SY, Hsu SR, Su SL, Tu ST. Sheehan's syndrome presenting with early postpartum congestive heart failure. *J Chin Med Assoc.* 2005;68(8):386-91. [https://doi.org/10.1016/s1726-4901\(09\)70181-9](https://doi.org/10.1016/s1726-4901(09)70181-9)
- [45] Bhat MA, Laway BA, Shah ZA, Wani AI, Mubarik I. Insulin resistance, metabolic syndrome and chronic low grade inflammation in Sheehan's syndrome on standard replacement therapy: a case control study. *Pituitary.* 2015;18(3):312-8. <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0575-8>
- [46] Sanyal D, Raychaudhuri M. Varied presentations of Sheehan's syndrome at diagnosis: a review of 18 patients. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(supl. 2):S300-1. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104067>
- [47] Du GL, Liu ZH, Chen M, Ma R, Jiang S, Shayiti M, *et al.* Sheehan's syndrome in Xinjiang: Clinical characteristics and laboratory evaluation of 97 patients. *Hormones.* 2015;14(4):660-7. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1624>
- [48] Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M. Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J.* 2003;50(3):297-301. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.297>
- [49] Gei-Guardia O, Soto-Herrera E, Gei-Brealey A, Chen-Ku CH. Sheehan syndrome in Costa Rica: clinical experience with 60 cases. *Endocr Pract.* 2011;17(3):337-44. <https://doi.org/10.4158/ep10145.or>
- [50] Ramiandrasoa C, Castinetti F, Raingeard I, Fenichel P, Chabre O, Brue T, *et al.* Delayed diagnosis of Sheehan's syndrome in a developed country: a retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(4):431-8. <https://doi.org/10.1530/eje-13-0279>
- [51] Dökmetaş HS, Kiliçli F, Korkmaz S, Yonem O. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(5):279-83. <https://doi.org/10.1080/09513590600630504>
- [52] Ormea-Villavivencio A. Síndrome de Sheehan: experiencia con 99 casos en el Hospital Arzobispo Loayza, Lima. *Bol Perú Medicina Interna.* 1992;5(1):8-13.
- [53] Laway B, Misgar R, Mir S, Wani A. Clinical, hormonal and radiological features of partial Sheehan's syndrome: an Indian experience. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):125-9. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000137>
- [54] DiZerega G, Kletzky OA, Mishell DR. Diagnosis of Sheehan's syndrome using a sequential pituitary stimulation test. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;132(4):348-53. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(78\)90765-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(78)90765-2)
- [55] Shahmanesh M, Ali Z, Pourmand M, Nourmand I. Pituitary function test in Sheehan's syndrome. *Clin Endocrinol.* 1980;12(3):303-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb02714.x>
- [56] Jubiz W. Laboratorio en Endocrinología. En: Jácome-Roca A, Ardila E, Casas LA, editores. *Fisiología Endocrina.* 4.ª ed. Bogotá: Manual Moderno; 2017.
- [57] Zargar AH, Masoodi SR, Laway BA, Shah NA, Salahuddin M, Siddiqi MA, *et al.* Clinical spectrum of Sheehan's syndrome. *Ann Saudi Med.* 1996;16(3):338-41. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1996.338>
- [58] Bakiri F, Bendib SE, Maoui R, Bendib A, Benmiloud M. The sella turcica in Sheehan's syndrome: computerized tomographic study in 54 patients. *J Endocrinol Invest.* 1991;14(3):193-6. <https://doi.org/10.1007/bf03346787>
- [59] Knobel B, Ben-Yosef S, Rosman P. Sheehan's syndrome and empty sella turcica. *Isr J Med Sci.* 1984;20(3):232-5.
- [60] Lee HC, Lee EJ, Lee KW, Ahn KJ, Jung TS, Kim DI, *et al.* Computed tomographic

- correlation with pituitary function in Sheehan's syndrome. *Korean J Intern Med.* 1992;7(1):48–53. <https://doi.org/10.3904/kjim.1992.7.1.48>
- [61] Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med.* 1988;85(2):217–20. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(88\)80346-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(88)80346-2)
- [62] Adamson P. The progress of nations. Nueva York: United Nations Children's Fund; 1996. <https://eric.ed.gov/?id=ED443504>
- [63] Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI. Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril.* 2005;84(2):523–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.022>
- [64] Azeez T, Esan A, Balogun W, Adeleye J, Akande T. Sheehan's syndrome: a descriptive case series from a developing country. *J Clin Mol Endocrinol.* 2020;5(1):16. <https://doi.org/10.36648/2572-5432.5.1.16>
- [65] Regal M, Páramo C, Sierra SM, 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>
- [66] Asaoka K. [A study on the incidence of post-partum hypopituitarism, (Sheehan's syndrome)]. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1977;53(7):895–909. https://doi.org/10.1507/endocrine1927.53.7_895
- [67] Otsuka F, Kageyama J, Ogura T, Hattori T, Makino H. Sheehan's syndrome of more than 30 years' duration: an endocrine and MRI study of 6 cases. *Endocr J.* 1998;45(4):451–8. <https://doi.org/10.1507/endocrj.45.451>
- [68] Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM. The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril.* 2005;84(4):975–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.04.034>
- [69] Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, Martinez-Silva IM, Cadarso-Suarez C, Casanueva FF, *et al.* Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. *Clin Endocrinol.* 2013;78(2):278–84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04516.x>
- [70] Kristjansdottir HL, Bodvarsdottir SP, Sigurjonsdottir HA. Sheehan's syndrome in modern times: a nationwide retrospective study in Iceland. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(3):349–54. <https://doi.org/10.1530/eje-10-1004>
- [71] Kelestimur F, Jonsson P, Molvalilar S, Gomez JM, Auernhammer CJ, Colak R, *et al.* Sheehan's syndrome: baseline characteristics and effect of 2 years of growth hormone replacement therapy in 91 patients in KIMS – Pfizer International Metabolic Database. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(4):581–7. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01881>
- [72] Agrawal P, Garg R, Agrawal M, Singh MK, Verma U, Chauhan R. Sheehan's Syndrome in India: clinical characteristics and laboratory evaluation. *J Obstet Gynecol India.* 2023;73(supl. 1):51–5. <https://doi.org/10.1007/s13224-023-01801-8>
- [73] Contreras-Zúñiga E, Mosquera-Tapia X, Domínguez-Villegas MC, Parra-Zúñiga E. Síndrome de Sheehan: descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(4):377–81. <https://doi.org/10.18597/rcog.321>
- [74] Reyes Canal A. Síndrome de Sheehan, diagnóstico y tratamiento. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 1961;12(2):79–100. <https://doi.org/10.18597/rcog.1295>
- [75] Jamis Muvdi A. Síndrome de Sheehan (a propósito de una observación). *Rev Soc Col Endocrinol.* 1956;1(2):137–45. <https://doi.org/10.53853/encr-1.2.397>
- [76] Jordán G, Bustillo J. Síndrome de Sheehan (necrosis hipofisiaria posparto) tratado con células hipofisiarias. *Univ Med.* 1963;5(2):189–92.

- [77] Duque I, Builes J, Toro A. Síndrome de Sheehan, casuística, nuevo enfoque fisiopatológico. Resúmenes de los trabajos presentados en el Congreso Colombiano de Medicina Interna, julio 1970.
- [78] Pernet LA, Reynoso O. Hipopituitarismo con silla turca vacía (Síndrome de Sheehan). Reporte de caso. Resúmenes II Congreso del Foro Internacional de Medicina Interna de Cartagena. Acta Med Col (Supl. digital). 2018;44(2):48. <https://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/2151/996>

¿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 postquirúrgicas, 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-Ossa D et al. Endocrinol Diabetes Nutri; 2024 In Press DOI: 10.1016/j.endinu.2024.04.004 4) Srikanthan P et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(9):2898-903.

Clinical case

Guillain–Barre syndrome as a manifestation of Cushing’s disease secondary to Crooke’s cells tumor

Guillermo Edinson Guzmán  ¹, Veline Martínez ¹, Raúl Assad ²,
Luis Escobar ¹, Maria Alejandra Urbano ³, María Angelica Guerra ¹

¹Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

²Universidad Icesi, Cali, Colombia

³Universidad Libre, Cali, Colombia

How to cite this article: Guzman GE, Martínez V, Assad R, Escobar L, Urbano MA, Guerra MA. Guillain–Barre syndrome as a manifestation of Cushing’s disease secondary to Crooke’s cells tumor: A case report. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(4): <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.865>

Submitted: 18/December/2023

Accepted: 20/November/2024

Published: 06/December/2024

Abstract

Background: Guillain–Barré syndrome (GBS) is an inflammatory disease that affects the peripheral nervous system. Cushing’s disease (CD) is the most common type of endogenous Cushing syndrome (CS). Few literature reports are available on the coexistence between both diseases. We present a patient who developed Guillain–Barré syndrome-compatible polyneuropathy as a manifestation of Cushing’s disease secondary to a Crooke cell tumor.

Objective: To recognize that most cases of hypercortisolism lack typical clinical features, healthcare personnel must maintain a high level of suspicion to ensure early diagnosis.

Case presentation: We present the case of a 64-year-old female patient with type 2 diabetes mellitus, hypertension, major depressive disorder, and a suicide attempt in the last year, who consulted the emergency department by exacerbation of her mood disorder after a fall with traumatic brain injury without loss of consciousness. She presented symmetrical, progressive, distal to proximal progressive weakness due to Guillain–Barré syndrome. However, hypokalemia secondary to Cushing’s disease caused by a pituitary adenoma was documented. Treatment with intravenous immunoglobulin and transphenoidal surgery were carried out. Histopathological study confirmed ACTH-producing Crooke’s cell adenoma. Both mobility, electrolytes, and the mood disorder improved after treatment.


Discussion: This case highlights a patient with nonspecific symptoms, an unusual presentation of a known pathology, and a rare etiopathological origin, making it valuable to examine and discuss.

Conclusions: Guillain–Barré syndromes are usually sporadic. There are few cases documenting concomitance between Cushing’s and Guillain–Barré syndromes, this being the first case describing Crooke cell-type ACTH-producing pituitary tumor.

Keywords: Crooke cell tumor, Cushing’s disease, Depressive disorder, Guillain–Barré syndrome, Polyneuropathy, Psychiatric disorder.

Highlights

- Physicians must not limit to one diagnosis in complex systemic clinical manifestations if it does not explain the whole clinical picture.
- Cushing syndrome represents a diagnostic challenge, insidious onsets might delay prompt identification of it, but it does not exclude other diseases or disorders.
- In a rare case of concomitant Cushing Syndrome and Guillain–Barré Syndrome, appropriate treatment of each lead to positive clinical development and outcomes.

 **Corresponding author:** Guillermo Edinson Guzmán, Fundación Valle del Lili, Cra. 98 Nro.18–49, Cali, Colombia.
E-mail: Guillermoeguzman@gmail.com

Síndrome de Guillain-Barré como manifestación de enfermedad de Cushing secundaria a tumor de células de Crooke

Resumen

Introducción: el síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad inflamatoria que afecta el sistema nervioso periférico y la enfermedad de Cushing (EC) es el tipo más común de síndrome de Cushing endógeno. Hay pocos informes en la literatura disponibles sobre la coexistencia entre ambos. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló una polineuropatía compatible con síndrome de Guillain-Barré como manifestación de la enfermedad de Cushing secundaria a un tumor de células de Crooke.

Objetivo: reconocer que la mayoría de los casos de hipercortisolismo no tienen la presentación clínica típica. El personal de salud tiene que tener una alta sospecha para llegar a un diagnóstico temprano.

Presentación del caso: paciente de 64 años con diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión, trastorno depresivo mayor e intento de suicidio en el último año, que acudió al departamento de emergencias por una exacerbación de su trastorno del estado de ánimo después de una caída con lesión cerebral traumática sin pérdida de conciencia, debilidad progresiva simétrica, progresiva distal a proximal por síndrome de Guillain-Barré. Sin embargo, se documentó hipocalemia secundaria a enfermedad de Cushing causada por adenoma hipofisario. Se realizaron tratamientos con inmunoglobulina intravenosa y cirugía transesfenoidal. El estudio histopatológico confirmó un adenoma de células de Crooke productoras de ACTH. La movilidad, los electrolitos y el trastorno del estado de ánimo mejoraron después del tratamiento.

Discusión: este caso muestra una paciente con síntomas inespecíficos, presentación inusual de una patología conocida y con un origen etiopatológico infrecuente, por lo que vale la pena ser conocida y discutida

Conclusiones: el síndrome de Guillain-Barré suele ser esporádico. Hay pocos casos que documenten la coexistencia entre la enfermedad de Cushing y el síndrome de Guillain-Barré, siendo este el primer caso que describe un tumor pituitario productor de ACTH del tipo células de Crooke.

Palabras clave: tumor de células de Crooke, enfermedad de Cushing, trastorno depresivo, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía, trastorno psiquiátrico.

Destacados

- Los médicos no deben limitarse a un diagnóstico cuando hay manifestaciones clínicas complejas y este no explica todo el cuadro clínico.
- El síndrome de Cushing representa un desafío diagnóstico, si tiene una instauración insidiosa puede retrasarse la identificación del mismo, pero esto no excluye que se presente con otras enfermedades o desórdenes.
- En un caso raro de síndrome de Cushing y Guillain Barré, el manejo apropiado de cada una de las entidades lleva a un curso y desenlaces clínicos positivos.

Background

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an inflammatory condition that impacts the peripheral nervous system. It is the leading cause of acute flaccid paralysis, with an annual incidence of 1 to 2 cases per 100,000 people. Diagnosis typically involves clinical signs, electrophysiological changes, and cerebrospinal fluid (CSF) abnormalities, such as albuminocytological dissociation (1).

Cushing's syndrome (CS) is a rare condition characterized by a chronic course and systemic effects due to either endogenous or exogenous

hypercortisolism. The most prevalent form of endogenous CS is Cushing's disease (CD), which is caused by an ACTH-secreting pituitary tumor (2-3). Crooke's cell adenoma (CCA) is a rare subtype of pituitary adenomas, accounting for less than 1% of all cases (4). These tumors may either secrete adrenocorticotrophic hormone (leading to Cushing's disease) or be endocrinologically inactive. They are often invasive, can be clinically aggressive, and tend to recur, with a low success rate for cure after reoperation or radiotherapy (5).

Few reports in the literature address the coexistence of CS and GBS. Below, we present a case of a patient with psychiatric disorders

who developed GBS-like polyneuropathy as a manifestation of Cushing’s disease secondary to a Crooke’s cell tumor.

Case presentation

Initial assessment

A 64-year-old female patient with type 2 diabetes *mellitus*, hypertension, and major depressive disorder, who attempted suicide in the past year, presented to the emergency department a month prior. She reported symptoms of sadness, irritability, aggressiveness, loss of appetite, fatigue, and progressive, symmetrical, distal-to-proximal weakness in her lower limbs, eventually affecting her upper limbs. This weakness resulted in a fall from a height, causing a traumatic brain injury (TBI) secondary to the muscle weakness, although she did not experience a loss of consciousness.

Following the trauma, she developed disorientation and experienced significant limitations in performing daily activities, requiring assistance. On physical examination, the patient was disoriented to time, place, and person. Cranial nerve function was intact. She displayed symmetrical, progressive motor impairment starting distally and moving proximally, with a positive Babinski sign (extensor plantar response). Muscle strength was reduced, graded as 3/5 in the upper limbs and 2/5 in the lower limbs. Reflexes were generally hypoactive, and there were deficits in vibration and proprioception.

Diagnosis

On admission, a non-contrast cranial CT scan revealed a chronic right frontoparietal subdural hematoma without significant mass effect. Cerebrospinal fluid analysis demonstrated elevated protein levels (180 mg/dL), a cell count of 1 cell/mm³, and glucose of 83.10 mg/dL. Refractory hypokalemia was identified and managed, but severe weakness persisted.

Electromyography and nerve conduction studies showed findings consistent with left peroneal nerve mononeuropathy, supporting the diagnosis of Guillain–Barré Syndrome. Additionally, Urinary free cortisol levels were markedly elevated at 2027.4 µg/24 hours (Reference Value: 4.3–176 µg/24 hours), with post-1 mg dexamethasone cortisol levels of 31.3 µg/dL and ACTH levels of 37.56 pg/mL, confirming ACTH-dependent Cushing’s syndrome (Table 1 – Relevant laboratory test results). Hypokalemia was attributed to hypercortisolism. Hypophyseal MRI revealed an 8 mm microadenoma on the right side of the gland (Figure 1 – T1-weighted magnetic resonance). In the context of an atypical and severe presentation, with biochemically confirmed hypercortisolism and a medium-sized pituitary lesion, petrosal sinus catheterization was considered, which further confirmed central hypercortisolism, solidifying the diagnosis of Cushing’s disease (Table 2 – Petrosal sinus catheterization results).

Treatment

The patient underwent a five-day course of intravenous immunoglobulin therapy, resulting in significant improvement in her previously described weakness. Refractory hypokalemia persisted and was managed with both intravenous and oral potassium supplementation, maintaining potassium levels at the lower end of the normal range. Following the confirmation of Cushing’s disease, transsphenoidal surgery was performed approximately 60 days after admission without immediate complications. Histopathological analysis revealed an adenoma characterized by small foci of grouped cells, loss of the reticular pattern, PAS-positive material adjacent to the nucleus, nuclear atypia, and a perinuclear ring of pale hyaline material. Immunohistochemical staining demonstrated ACTH immunoreactivity, confirming the diagnosis of an ACTH-producing Crooke’s cell adenoma. Shortly after surgery, hyperkalemia resolved completely.

Table 1. Patient's relevant laboratory test results

Laboratory	Patient's result	Reference value
Hemoglobin (g/dL)	14.1	11.2-15.7
Creatinine (mg/dL)	0.39	0.51-0.95
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)	22.0	8-23
Potassium (mmol/L)	2.07	3.5-5.1
Sodium (mmol/L)	142	136-145
TSH (uIU/mL)	0.654	0.27-4.2
Renin (pg/mL)	16.14	2.64-27.66
Aldosterone (ng/dL)	2.39	2.52-39.2
Glycosylated hemoglobin (%)	10.64%	<5.6
Prothrombin time (seg)	10.9	9-12.5
INR	0.95	
Partial thromboplastin time (seg)	27.2	25.1-36.5
ALT (U/L)	54	0-31
AST (U/L)	26.2	0-32
Free cortisol in urine 24 hours (ug/24H)	2027	4.3-176
Basal Cortisol (ug/dL)	4.8-19.1	34.1
ACTH (pg/mL)	>1500	4.7-48.8
ACTH (pg/mL)	37.56	4.7-48.8
Basal Cortisol prior to dexamethasone (ug/mL)	34.0	4.82-19.5
Basal Cortisol post dexamethasone (ug/mL)	31.4	4.82-19.5

Note. * TSH: Thyroid stimulating hormone; INR: International normalized ratio; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; ACTH: adrenocorticotropic hormone.

Source: own elaboration.

Table 2. Petrous sinus catheterization results

	Right Petrous Sinus			Left Petrous Sinus			Peripheral		
Time	ACTH (pg/ml)	Prolactin (ng/ml)	Ratio	ACTH (pg/ml)	Prolactin (ng/ml)	Ratio	ACTH (pg/ml)	Prolactin (ng/ml)	Ratio
Basal	548	69	7,9	378	65	5,8	107	39	2,7
3'	>1500	66	22,7	936	52	18	98	34	2,8
5'	>1500	72	20,8	934	45	20	84	34	2,4
10'	>1500	108	13,8	1158	56	20	125	31	4,0
15'	>1500	39	38	847	85	9,9	380	30	12,6

Note. *ACTH: adrenocorticotrophic hormone.

Source: own elaboration.

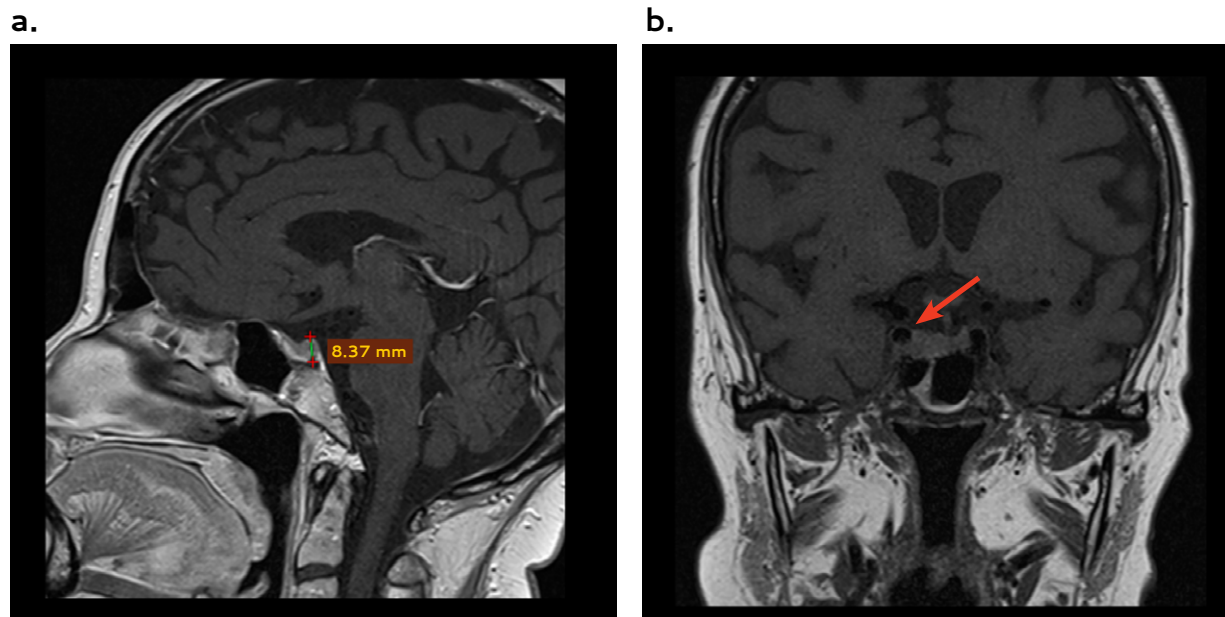


Figure 1. MRI of the sella turcica, T1 sequence

Note. Figure 1 a. T1-weighted magnetic resonance sagittal section of the sella turcica after the application of contrast medium in dynamic sequences. An 8-mm nodular lesion is observed in the right lateral portion of the sella turcica that has less enhancement than the pituitary parenchyma.

Figure 1-b. T1-weighted magnetic resonance coronal section of the sella turcica. An isointense nodular lesion is observed in the pituitary parenchyma in the sequence without contrast. In addition, there was a deviation of the pituitary infundibulum (red arrow) to the left (contralateral to the lesion).

Source: The authors.

Follow-up and outcomes

One month later, the patient underwent transsphenoidal surgery for resection of a microadenoma, which was completed without intraoperative complications. She had a positive postoperative recovery, with improvements in mobility, electrolyte balance, and mood disorder. At the time of discharge, neurological examination showed an improvement of strength, sensitivity, and proprioception.

Discussion and conclusions

Dr. Harvey Cushing first identified Cushing’s syndrome in 1932 based on clinical observations of a distinct phenotype in patients, which was subsequently linked to adenomatous growths in the pituitary gland (6). CS is an entity with a low prevalence and an incidence of 2–3 patients/million population. CS is more common in women (3:1) during the third and fourth decade of their life (7). The high prevalence of diseases that have overlapping clinical characteristics with CS, such as obesity, metabolic syndrome, diabetes, and polycystic ovary syndrome, may compromise its early diagnosis (8). It is estimated that the prevalence of undiagnosed CS is 76 people/million population, or 24,000 people worldwide (9).

Neurological and psychiatric signs and symptoms were noted in the earliest publications on Cushing’s syndrome, reflecting their presence within the spectrum of clinical manifestations (4). It has been demonstrated that several higher mental functions are impaired at the time of diagnosis (10). Affective disorders constitute the most frequent psychiatric complications of CS (4); depression can reach a prevalence of 57% – 68% of patients. In 12% of cases, depression is the first manifestation of CS (5). Our patient had a long-standing depressive disorder and a history of a suicide attempt in the year prior to the consultation. We do not rule out the possibility that her depressive symptoms were an early manifestation of Cushing’s disease.

Guillain–Barre syndrome is a polyradiculopathy that affects the function of the sensory and motor systems, and the symptoms can vary from

weakness of the limbs and cranial nerves to respiratory compromise and death. The study of the CSF shows cytological albumin dissociation (11–12). In our patient, a progressive ascending weakness was observed, with clinical examination revealing decreased strength in the lower limbs, greater than in the upper limbs, but symmetrical. Additionally, generalized hyporeflexia was documented, which could have contributed to the patient’s fall. Since the weakness persisted even with serum potassium levels within the lower limits of normal ranges, we excluded this electrolyte disturbance as the underlying cause. Also, according to Asbury’s criteria our patient presented progressive bilateral weakness of arms and legs, decreased tendon reflexes in affected limbs, progressive phase lasts of more than 4 weeks, increased protein level in cerebrospinal fluid with only one mononuclear cell, and electrodiagnostic features of motor neuropathy (13). Infectious and immunological triggers, malignancies, and pregnancy have been described as disease initiators (14). There are a few case reports documenting concomitance between CS and GBS, two from the Lahey Clinic and another from the Mayo Clinic in 1959 (15). In these case reports, a respiratory infection was documented as a precipitating factor, and CS preceded neurological compromise; in our case, it was not possible to document infection as the cause of GBS. Subsequently, a report was published in Iran in 2020 that described the case of a pregnant patient (16) with a subacute viral infection that was documented as the initiator, although pregnancy could also have played an important role.

In the patients described with concomitant GBS and CS, adrenal hyperplasia was identified. In our case, ACTH-dependent CS was confirmed, with imaging studies revealing a sellar adenoma consistent with CD. Due to the atypical and severe clinical presentation, inferior petrosal sinus sampling was performed, which further corroborated the diagnosis. This is the only reported case of this type to date. A histopathological study revealed a Crocke cell-type ACTH-producing pituitary tumor. This type of tumor is very rare, accounting for less than 1% of pituitary adenomas (17–18). Currently, no classification system exists to predict its

behavior. However, there are characteristics such as young age, severity of the disease, presence of depression, a high urinary cortisol level, and posttreatment ACTH that could increase the risk of recurrence (19). In some cases, this type of tumor may be clinically silent; however, in others, like in this patient, they can function as ACTH-producing tumors. These tumors are typically aggressive, with a high recurrence rate and a low likelihood of cure despite surgical interventions and/or radiotherapy (20). Currently, our patient remains under follow-up without evidence of relapse.

Comment

Cushing syndrome is a diagnostic challenge to clinicians given the wide range of clinical manifestations such as obesity and diabetes, and neuropsychiatric symptoms. Guillain–Barre syndrome is a polyradiculopathy that affects the function of the sensory and motor systems most of the cases are sporadic but there are a few cases reports documenting concomitance between CS and GBS.

Author’s contributions

Guillermo Guzmán: Conceptualization, Data Curation, Formal Analysis, Writing—Original Draft; Veline Martínez and Luis Escobar: Investigation, Methodology, Writing – Review & Editing; Raúl Assad and María Alejandra Urbano: Resources, Writing – Review & Editing; María Angélica Guerra: Project Administration, Validation, Writing – Review & Editing. All authors have read and approved the final manuscript, ensuring its accuracy and integrity.

Ethical Statement

This study reported data of human tissue. It was approved by the Fundación Valle del Lili’s ethics committee with the protocol number 539. Consent was necessary for the approval.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Funding

The authors wish to emphasize that this study has not received funding from any entity. No financial support has been received from external sources to underpin the conduct of this research, without financial influence from third parties.

Conflicts of interest

The authors of the text explicitly declare that there is no conflict of interest that could compromise the impartiality and validity of the article in question. This statement encompasses any financial, personal, or institutional relationship that could exert undue influence on the research and publication process.

Data availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Juan Pablo Díaz–Solórzano for providing language editing to improve the manuscript.

References

- [1] Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, Bateman K, Ferreira MLB, Cornblath DR, *et al.* Diagnosis and management of Guillain–Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2019 Nov 1;15(11):671–83. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0250-9>
- [2] Newell–Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing’s syndrome. *The Lancet.* 2006;367(9522):1605–1617. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68699-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68699-6)
- [3] Pivonello R, de Martino MC, de Leo M, Simeoli C, Colao A. Cushing’s disease: the burden of illness. *Endocrine.* 2017;56(1):10–8. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0984-8>

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

- [4] Cortez GM, Monteiro A, Agnoletto G, Bit-Ivan EN, Sauvageau E, Hanel RA. Aggressive Pituitary Tumor with Crooke’s Cells and Invasion of the Posterior Fossa. *World Neurosurgery*. 2020 Jun 1;138:138:530–534.e1. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.02.137>
- [5] Di Ieva A, Davidson JM, Syro LV, Rotondo F, Montoya JF, Horvath E, *et al.* Crooke’s Cell Tumors of the Pituitary. *Neurosurgery*. 2015 May 1;76(5):616–22. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000657>
- [6] Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Obesity research*. 1994;2(5):486–508. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x>
- [7] Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing’s syndrome. *Neuroendocrinology*. 201;92(Suppl. 1): 1–5. <https://doi.org/10.1159/000314297>
- [8] Nieman LK. Diagnosis of Cushing’s Syndrome in the Modern Era. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(2):259–73. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.001>
- [9] Penezić Z, Zarković M, Vujović S, Drezgić M. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing’s syndrome. *Endo Rev*. 2006;19(5):558–66. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>
- [10] Tiemensma J, Kokshoorn NE, Biermasz NR, Keijser BJSA, Wassenaar MJE, Middelkoop HAM, *et al.* Subtle cognitive impairments in patients with long-term cure of Cushing’s disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(6):2699–714. <https://doi.org/10.1007/s11102-013-0511-3>
- [11] de Freitas MRG, Vidal CM, Orsini M. Guillain–barré syndrome: Celebrating a century. *Arquivos de Neuro–Psiquiatria*. 2017 Aug 1;75(8):600–3. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170093>
- [12] Yuki N, Hartung H–P. Guillain–Barré Syndrome. *N Engl J Med*. 2012 Jun 13;366(24):2294–304. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1114525>
- [13] Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain–Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*. 2014;137(1):33–43. <https://doi.org/10.1093/brain/awt285>
- [14] Bressler R, Johnson ST. Cushing’s syndrome and the Guillain–Barré syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1959;50(6). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-50-6-ccli>
- [15] Moeindarbary S, Abbasi Dalooei M, Ghahremani S, Tafrishi R, Ghazanfarpour M, Fazeli F, *et al.* Guillain–Barre Syndrome following Cushing’s Syndrome in a Pregnant Woman: A Case Report. *Int J Pediatr* 2019;7(72):12. <https://doi.org/10.22038/IJP.2019.45349.3721>
- [16] Newell–Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing’s Syndrome and Pseudo–Cushing’s States. *Endo Rev*. 1998;19(5):647–672. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.5.0346>
- [17] Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S, Saeger W. Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry. *Eur J Endocrinol*. 2007 Feb;156(2):203–16. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02326>
- [18] Mete O, Lopes MB. Overview of the 2017 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2017;28(3):228–43. <https://doi.org/10.1007/s12022-017-9498-z>
- [19] di Ieva A, Davidson JM, Syro L v, Rotondo F, Montoya JF, Horvath E, *et al.* Crooke’s Cell Tumors of the Pituitary. *Neurosurgery*. 2015 May 1;76(5):616–22. <https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000000657>
- [20] Cohen IR, Stavy L, Feldman M. Glucocorticoids and cellular immunity in vitro. *J Exp Med*. 1970 Dec 1;132(6):1055–70. <https://doi.org/10.1084/jem.132.6.1055>

Página del residente

Revisión

Fisiopatología del gen *AIRE* en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura

María Alejandra Rueda Perea ¹, Cristina Isabel Coronado Silva ¹,
Jorge Andrés Fernández Franco ¹, Juan Camilo Mendoza Díaz ¹, Carlos Arturo Reverend Lizcano ¹

¹Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Rueda Perea MA, Coronado Silva CI, Fernández Franco JA, Mendoza Díaz JC, Reverend Lizcano CA. Fisiopatología del gen *AIRE* en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e877. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.877>

Recibido: 25/Enero/2024

Aceptado: 16/Noviembre/2024

Publicado: 26/Noviembre/2024

Resumen

Contexto: los conceptos concernientes al área de genética y los aspectos moleculares de las condiciones patológicas, usualmente son poco conocidas y relegadas para profesionales de dichas áreas, sin embargo, es de suma importancia su conocimiento y comprensión, ya que permite el entendimiento de los procesos fisiopatológicos que explican una enfermedad.

Objetivo: realizar una revisión narrativa acerca del gen y la proteína *AIRE* (por sus siglas en inglés) y describir su implicación biológica en la endocrinopatía múltiple autoinmune.

Metodología: revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed, Google Académico y literatura gris, utilizando los términos MeSH: "AIRE protein", "polyglandular syndrome type 1", "Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy" y por revisión de referencias bibliográficas en "bola de nieve" de los estudios seleccionados.


Resultados: el gen *AIRE*, ubicado en el cromosoma 21, codifica para la proteína *AIRE*, la cual es una pieza fundamental en el proceso de selección negativa y agonista de los linfocitos T, evitando la fuga de células autorreactivas. Cuando ocurre una variante en el par de alelos que conforman este gen, ocurre un proceso de pérdida de tolerancia inmune, desencadenando procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia primaria en el paciente y llevando al desarrollo de endocrinopatías autoinmunes, distrofias ectodérmicas e infecciones a repetición que configuran el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

Conclusiones: las variantes patogénicas del gen *AIRE* generan consecuencias de gran relevancia, como alteraciones de tipo autoinmune e inmunodeficiencias. El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, dado su amplio espectro de manifestaciones clínicas, de allí la importancia de su conocimiento e índice de sospecha.

Palabras clave: gen *AIRE*, autoinmunidad, linfocitos T, variante patogénica, tolerancia inmune, endocrinopatía autoinmune.

Destacados

- La proteína *AIRE* tiene un papel indispensable en el adecuado desarrollo de los linfocitos T en el sistema inmune.
- Las variantes patogénicas del gen *AIRE* tienen consecuencias de relevancia a nivel inmunitario, generando alteraciones de tipo autoinmune e inmunodeficiente.
- El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, dado su amplio espectro de manifestaciones clínicas, de allí la importancia de su conocimiento e índice de sospecha.

 **Correspondencia:** María Alejandra Rueda Perea, calle 10 #18-75, Sociedad de Cirugía, Hospital San José de Bogotá, Bogotá, Colombia. Correo-e: marueda@fucs.salud.edu.co

Pathophysiology of the AIRE gene in autoimmune multiple endocrinopathy, a review of the literature

Abstract

Background: The notions concerning genetics and molecular aspects of medical pathological conditions are usually unknown and relegated to professionals in these areas; however, their knowledge and understanding is of utmost importance, since it allows the understanding of the processes pathophysiologicals that explain a disease.

Purpose: To construct a narrative review about the AIRE gene and protein and describe their biological implication in autoimmune multiple endocrinopathy.

Methodology: Review of the literature in the PubMed, Google academic and gray literature databases. Using the MeSH terms: "AIRE protein", "polyglandular syndrome type 1", "Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy" and by reviewing bibliographic references in a "snowball" of the selected studies.

Results: AIRE gene located on chromosome 21, encodes the AIRE protein, which is a fundamental piece in the process of negative and agonist selection of T lymphocytes, preventing the escape of autoreactive cells. When a mutation occurs in the pair of alleles that compose this gene, a process of loss of immune tolerance occurs, triggering processes of autoimmunity and primary immunodeficiency in the patient, leading to the development of autoimmune endocrinopathies, ectodermal dystrophies and repeated infections that mend the autoimmune polyglandular syndrome type 1.

Conclusions: Pathogenic variants of the AIRE gene generate highly relevant consequences such as autoimmune alterations and immunodeficiencies. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is an entity that involves different specialties in the medical area, given its wide spectrum of clinical manifestations, hence the importance of its knowledge and index of suspicion.

Keywords: AIRE gene, Autoimmunity, T Lymphocytes, Mutation, Immune tolerance, Autoimmune endocrinopathy.

Highlights

- The AIRE protein has an indispensable role in the proper development of T lymphocytes in the immune system.
- Mutations in the AIRE gene have highly relevant consequences at the immune level, generating autoimmune and immunodeficient alterations.
- Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is an entity that involves different specialties in the medical area, given its wide spectrum of clinical manifestations, hence the importance of its knowledge and index of suspicion.

Introducción

Gen AIRE

El gen *AIRE* (por sus siglas en inglés para *autoimmune regulator*) codifica la proteína que lleva su mismo nombre, la cual es indispensable y parte fundamental en el proceso de tolerancia del sistema inmune, por su papel en la selección negativa y agonista de los linfocitos T. Este se comporta como un factor de transcripción, sin serlo auténticamente y cuando ocurren variantes patogénicas a este nivel, se produce una fuga de células autorreactivas, desencadenando procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia primaria en el paciente, con el posterior desarrollo de endocrinopatías autoinmunes, distrofias ectodérmicas y múltiples procesos infecciosos,

dando lugar al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

Esta condición pertenece al grupo de síndromes poliglandulares, sin embargo, a diferencia de los demás exponentes de este grupo, el síndrome poliglandular tipo 1 es monogénico, con presentación fenotípica heterogénea, a pesar de un genotipo idéntico. A continuación, se hará una descripción y caracterización del gen, la proteína que codifica, su estructura y función.

El gen se encuentra localizado en el cromosoma 21q22.3 y tiene una longitud de 13kb. Su secuencia codificante está compuesta por 14 exones, donde se han identificado más de 126 variantes patogénicas (1). Su transcripción se da principalmente en las células epiteliales medulares del timo y los nódulos linfáticos, y su expresión

es fuerte en células presentadoras de antígeno, como lo son las células epiteliales tímicas y las dendríticas (2). Además, este gen codifica para la proteína *AIRE*, la cual está conformada por 545 aminoácidos (1) y es multidominio, indicativo de ser reguladora transcripcional.

Finalmente, como proteína se expresa en tejidos que intervienen en el desarrollo inmune tales como timo, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea, y en células como linfocitos, polimorfonucleares y monocitos. Se localiza principalmente en el núcleo y su expresión está estrechamente regulada por otros genes y miARN (2).

Proteína *AIRE*

Estructura

Los dominios que conforman esta proteína le confieren la capacidad de comportarse como un factor de transcripción, sin serlo auténticamente. El primero de ellos, el dominio CARD o HSR, o dominio de reclutamiento de caspasa, tiene como función la homomultimerización y la compartimentación de la proteína. Cuenta con dos señales de localización nuclear (SLN, según sus siglas en inglés) que le permiten el transporte al núcleo a través de poros nucleares, mediante las importinas alfa y beta. En este proceso, el dominio SAND permite la unión de la proteína al ADN mediante la interacción con el complejo ATF7ip-MBD1, localizado en islas CpG metiladas en el genoma; además, ofrece un sitio de anclaje a otras proteínas, tales como p63, CBP y PIAS1, encargadas de unirse a histonas que pertenecen al complejo de ARN-polimerasa-II y que funcionan como activadoras de la transcripción génica y su elongación (2-3). Los dos dominios restantes, denominados PHD, son dedos de zinc del tipo homeodominio, que permiten la unión al ADN y al ARN, donde PHD1 es capaz de reconocer las marcas epigenéticas de la cromatina cerrada de las histonas H3 para regular la transcripción génica y PHD2 activa a los genes dependientes de *AIRE* (2-3), así, los cuatro motivos LXXLL son de unión al receptor nuclear y pueden comportarse como coactivadores o correpresores (2-3). La región rica en prolina se sabe que separa a los dominios PHD, sin embargo, su función no está claramente establecida (2-3).

Función

Para hablar de la función de *AIRE*, es necesario tener claro el proceso de desarrollo de las células T, ya que la expresión de receptores de antígenos de estas células juega un rol indispensable para el desarrollo inmune adaptativo, teniendo en cuenta que la diversidad de los receptores de antígenos es importante para obtener la protección necesaria contra los innumerables e impredecibles patógenos. En un primer momento, los receptores de antígenos son generados aleatoriamente por recombinación de los segmentos V, D y J, mediante la activación de los genes RAG1 y RAG2, con el fin de generar la expresión de receptores de antígeno beta y alfa, que es suficiente para proveer las señales requeridas para la expresión de correceptores CD4 y CD8 (4). Posteriormente, son seleccionados en órganos linfoides primarios como la médula ósea y el timo (4). Una vez los precursores de células T son liberados de la médula ósea, se dirigen a la corteza del timo y es aquí donde ocurren dos procesos indispensables: la generación de receptores de antígenos de células T, mediante rearrreglos del ADN, y la selección positiva. Para este último, las células de la corteza del timo expresan el timoproteosoma que contiene subunidades catalíticas timo-específicas: Psm11, Prss16, proteasas lisosómicas y catepsina L, esenciales para la producción de motivos peptídicos únicos para la selección de células CD8 y CD4 (4), las cuales permiten el proceso de reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), donde las células T reciben señales de sobrevivencia críticas y se diferencian de CD4 y CD8, dependiendo de la afinidad al CMH clase II o I, respectivamente (4). Estos linfocitos T expresan el receptor de CCR7 que reconoce ligandos CCR7, CCL19 y CCL21, altamente expresados por las células medulares del timo y es en ese momento cuando los linfocitos T serán sometidos al proceso de selección negativa, con el objetivo de eliminar aquellas células T autorreactivas (4).

Las células medulares del timo (CMT) expresan una gran cantidad de antígenos específicos de tejido (AET), algunos de ellos transferidos a las células dendríticas que normalmente solo se

encontrarían en la periferia (5). Estas células presentadoras de antígeno (CMT y células dendríticas) exponen estos péptidos y antígenos a los linfocitos T, donde aquellos que no tengan una reactividad significativa a estos péptidos, migrarán a órganos linfoides secundarios como el bazo y los nódulos linfáticos, además de circular por el organismo. Respecto a los linfocitos T que sean autorreactivos, la mayoría de ellos serán eliminados en la médula tímica (selección negativa) (4).

Ahora bien, como se mencionó previamente, no todos los linfocitos T autorreactivos son eliminados: algunos se diferencian mediante la expresión de Foxp3, convirtiéndose en células T reguladoras (Treg) y su función es el control de la tolerancia inmune periférica, mediante el proceso de selección agonista (4).

Por su parte, la proteína *AIRE* interactúa con diferentes reguladores transcripcionales para inducir la transcripción de genes específicos, por lo que no se considera un auténtico factor de transcripción, sino que participa en la inducción de la transcripción de genes que codifican para antígenos de tejidos periféricos específicos, para que estos sean presentados por las CMT y las células dendríticas a los linfocitos T, en los procesos de selección negativa y agonista. Además, esta proteína interviene en la diferenciación y función de las células epiteliales medulares del timo, como por ejemplo la expresión del ligando CCR7, que permite el paso de los linfocitos T de la zona cortical a la medular del timo.

Adicionalmente, está involucrada en la tolerancia periférica, ya que se encuentra expresada en las células del bazo y los nódulos linfáticos, y regula la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias (4, 6). Al tener en cuenta lo anterior, en ausencia de la proteína *AIRE* o en caso de su disfuncionalidad, no se producirá un porcentaje importante de los péptidos o antígenos necesarios para el proceso de selección negativa y agonista de los linfocitos T (40%) (4), lo que generará una fuga de células autorreactivas, que posteriormente se diferenciarán en Th1, Th2 y Th17. Adicionalmente, habrá un aumento de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF alfa, y una disminución de citoquinas

reguladoras como IL-4 e IL-5, provocando pérdida de tolerancia inmune y llevando, finalmente, a la producción de autoanticuerpos que atacarán diferentes órganos, generando infiltración linfocítica y llevando a fibrosis y disfunción (7). El factor transcripcional Fezf2, conformado por 455 aminoácidos, cumple una función similar a *AIRE*, ya que induce la transcripción de genes específicos que codifican para antígenos de tejidos periféricos específicos, pero diferentes a los codificados por *AIRE*. Se ha visto que este factor, a diferencia de *AIRE*, se une a cromatina abierta y que su regulador corresponde a LTβR (4).

Regulación de la expresión

Existen dos formas principales para regular la expresión de *AIRE*. La primera corresponde al sitio de unión con el ADN, ya que solo se expresa cuando la cromatina se encuentra cerrada en residuos de lisina no metilados de la histona 3 (8); y la segunda es mediante la unión a receptores de la familia TNF, subtipos CD40 y RANK, ya que al unirse a sus respectivos ligandos, los cuales se expresan predominantemente en linfocitos T, inducen la expresión de *AIRE* y la diferenciación de las CMT para la tolerancia inmune (4, 9).

Relación con miARN

Los antígenos de tejido periférico, expresados en las células epiteliales de la médula del timo, están controlados en su transcripción por *AIRE* en el compartimiento nuclear, que a su vez controla la expresión de miARN; no obstante, a nivel citoplasmático, son los miARN quienes controlan la expresión de *AIRE* y de los antígenos de tejido periférico (10).

Variantes patogénicas del gen *AIRE*

Se han identificado más de 126 variantes patogénicas del gen, distribuidas en la región codificante (11), con cuatro puntos calientes que corresponden a los exones 2, 6, 8 y 10 (1). Las variantes patogénicas descritas para cada exón, se relacionan a su vez con cada uno de los dominios previamente descritos. De esta manera, una variante patogénica en el exón 2 tendrá repercusiones en el dominio CARD y, por ende, alteración en la función de este dominio (6). La

variante patogénica más común a nivel mundial es la R257X y, en ciertas poblaciones en las que la endogamia es usual y hay incluso mayor prevalencia de esta enfermedad, se han identificado variantes patogénicas exclusivas, como ocurre con los judíos iraníes con la variante patogénica Y85C, en Cerdeña con la variante patogénica R139X y en anglosajones americanos y británicos con la variante patogénica 13 bp-del 1094-110del (2). Las diferentes variantes patogénicas de este gen configuran la presentación clínica del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, la cual tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, que implica que ambos alelos del gen deben contar con una variante patogénica y donde la correlación fenotípica es variable, incluso en pacientes con genotipos idénticos.

Se puede presentar también el fenómeno de heterocigosidad compuesta (1), es decir, no todos los pacientes afectados con este síndrome presentan variantes patogénicas homocigotas.

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA tipo 1)

Generalidades

Esta enfermedad pertenece a la familia de síndromes poliglandulares autoinmunes, caracterizados por la presencia de al menos dos insuficiencias glandulares mediadas por mecanismos inmunes que coexisten con otras entidades de tipo no endocrino (12) y de los cuales se han descrito cuatro tipos, donde el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es el descrito en esta revisión.

Este es una condición monogénica, al tener en cuenta como único compromiso al gen *AIRE*, sin embargo, existen fenotipos heterogéneos, a pesar incluso de un genotipo idéntico, es decir, sus manifestaciones clínicas pueden verse afectadas por la expresión de otros genes, por polimorfismos genéticos o incluso por factores ambientales que pueden influir en el curso clínico de la enfermedad (1).

El patrón de herencia de este síndrome es autosómico recesivo y es común la heterocigosidad compuesta (1).

Epidemiología

En Colombia no se cuenta con registros que permitan calcular incidencia o prevalencia del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. En regiones con aislamiento genético en sus poblaciones como Finlandia, Cerdeña, Noruega, Eslovenia, Irlanda y judíos iraníes, la prevalencia de esta condición es mayor (13-14). Se han reportado prevalencias de 1 caso por cada 6500 habitantes en judíos iraníes, de 1:9000 habitantes para Noruega y de 1:14 000 para los sardos, mientras que poblaciones asiáticas, como Japón, su prevalencia es tan baja como 1 caso por cada 10 000 000 habitantes (7, 11). Existe un predominio de afectación para el género femenino, oscilando en las diferentes poblaciones en una relación mujer:hombre entre 0,8:1 y 2,4:1, según distintas series (12).

Presentación clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas incluyen cuatro espectros, el primero aborda las endocrinopatías de origen autoinmune de mayor frecuencia, como la enfermedad de Addison y el hipoparatiroidismo, y con un menor porcentaje: el hipogonadismo hipergonadotrópico, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes *mellitus* tipo 1. El segundo grupo está constituido por la candidiasis mucocutánea (se presentan en más de un 90% de los pacientes) que se manifiesta en uñas, mucosa oral, genital, intestinal o esofágica. El tercer elemento incluye distrofias ectodérmicas, como hipoplasia del esmalte dental, distrofias ungueales, alopecia, calcificación de la membrana timpánica y vitiligo. Por último, en el cuarto grupo se encuentran la manifestaciones tipo misceláneas, que incluyen disfunción gastrointestinal, anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, síndromes malabsortivos, queratopatía, fiebre periódica asociada a *rash* cutáneo y neumonías a repetición (1).

Si bien el orden de presentación de estas entidades es variable, la triada de manifestaciones que se inicia con la candidiasis mucocutánea, seguida del hipoparatiroidismo y, por último, de la enfermedad de Addison, la cual es de las más descritas y frecuentes. A más temprana edad ocurren las primeras manifestaciones y la enfermedad debutará con mayor severidad al

tener en cuenta una mayor cantidad de síndromes a desarrollar con el tiempo. El pico de edad de manifestación de la primera entidad es entre el año 1 y el 12 de edad (6, 11).

Se han descrito tres estadios de la enfermedad, siendo la primera la etapa potencial, donde hay presencia de anticuerpos circulantes contra células diana, sin evidencia aún de alteración funcional. La segunda, la etapa subclínica, implica que hay infiltración mononuclear, preferentemente linfocítica, con destrucción glandular progresiva, donde ya hay evidencia de alteración en algunas pruebas funcionales, y, por último, la etapa de manifestaciones clínicas, momento en el que se corrobora la insuficiencia glandular (12).

El diagnóstico usualmente es tardío, teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones clínicas presentes en este síndrome. Como criterios diagnósticos, se establece que estén presentes al menos dos de las tres principales manifestaciones (insuficiencia adrenal, hipopituitarismo y candidiasis mucocutánea). Estos pacientes, ante la alta sospecha clínica y para realizar la confirmación diagnóstica, deben ser sometidos a la secuencia del gen *AIRE*. Si se trata de un hermano de un paciente que ya cuenta con diagnóstico de SPA tipo 1, solo requiere 1 de estas 3 manifestaciones clínicas para configurar el diagnóstico (11). En pacientes con presentaciones atípicas del síndrome, tales como hepatitis, queratopatía, rash asociado con fiebre, diarrea crónica, anemia perniciosa, entre otras, podría implementarse la medición de anticuerpos anti-interferón- ω e interferón- $\alpha 2$, al tener en cuenta una alta sensibilidad y especificidad para esta entidad (12).

Fisiopatogenia

Al tener en cuenta lo descrito de la función de la proteína *AIRE*, se puede concluir que, al ocurrir la pérdida de tolerancia inmune secundaria a la fuga de células autorreactivas, se desencadena la producción de autoanticuerpos que infiltran diferentes órganos, generando fibrosis y disfunción, lo cual explica la autoinmunidad; sin embargo: ¿qué mecanismos son los mediadores para explicar la aparición de candidiasis mucocutánea a repetición, la fiebre asociada a

rash cutáneo y las infecciones respiratorias, tipo neumonía, descritas previamente? Estos procesos infecciosos son producto de la inmunodeficiencia primaria concomitante que ocurre en estos pacientes.

Previamente, las inmunodeficiencias primarias y las enfermedades autoinmunes eran consideradas independientes e incluso entidades opuestas, no obstante, hay un mejor entendimiento de la fisiopatología que envuelve el desarrollo de células T, llevando a comprender los mecanismos comunes y la interrelación entre estos dos procesos.

Se sabe que las infecciones recurrentes influyen en la aparición de enfermedades autoinmunes por mecanismos como el mimetismo molecular, la activación del espectador y la presencia de superantígenos, entre otros (7). Por ende, la disfunción de la proteína *AIRE* (y la alteración celular inmune que genera) explica los procesos autoinmunes y de inmunodeficiencia que ocurren en estos pacientes.

Conclusión

En esta revisión se actualiza el papel de la proteína *AIRE*, como indispensable en el adecuado desarrollo de los linfocitos T y las variantes patogénicas del gen que la codifica con sus principales repercusiones, entre estas, el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, con amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Probablemente nuevos conocimientos en la dinámica regulatoria de la transcripción y traducción por los miRNAs pueda arrojar luces que permitan explicar la falta de relación genotipo-fenotipo en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

Contribuciones de los autores

María Alejandra Rueda Perea: conceptualización, análisis formal, escritura del borrador original, revisión y edición; Cristina Isabel Coronado Silva: conceptualización; Jorge Andrés Fernández Franco: conceptualización;

Juan Camilo Mendoza Díaz: conceptualización; Carlos Arturo Reverend Lizcano: escritura, revisión y edición.

Implicaciones éticas

Los autores no declaran implicaciones éticas para este artículo.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no obtuvieron financiación para el desarrollo o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados a la publicación de este artículo.


Referencias

- [1] Meyer G, Badenhop K. Autoimmune regulator (AIRE) gene on chromosome 21: Implications for autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) and more common manifestations of endocrine autoimmunity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):804–11. <https://doi.org/10.1007/BF03345516>
- [2] Kumar PG, Laloraya M, She JX. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002;31(2):321–38. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(01\)00011-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(01)00011-1)
- [3] Perniola R, Musco G. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (AIRE) protein. *Biochem Biophys Acta.* 2014;1842(2):326–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.020>
- [4] Takaba H, Takayanagi H. The mechanisms of t cell selection in the thymus. *Trends Immunol.* 2017;38(11):805–16. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.010>
- [5] Bacchetta R, Weinberg K. Thymic origins of autoimmunity—lessons from inborn errors of immunity. *Semin Immunopathol.* 2021;43(1):65–83. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00835-8>
- [6] Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE–mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.07.003>
- [7] Amaya–Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>
- [8] Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, *et al.* Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science.* 2002;298(5597):1395–401. <https://doi.org/10.1126/science.1075958>
- [9] Marx A, Yamada Y, Simon–Keller K, Schalke B, Willcox N, Ströbel P, *et al.* Thymus and autoimmunity. *Semin Immunopathol.* 2021;43(1):45–64. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00842-3>
- [10] Passos GA, Mendes–da–Cruz DA, Oliveira EH. The thymic orchestration involving Aire, miRNAs and cell–cell interactions during the induction of central tolerance. *Front Immunol.* 2015;6:352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00352>
- [11] Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103135. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103135>
- [12] Navarrete–Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2013;76(3):143–52.
- [13] Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, *et al.* Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet.* 2002;11(4):397–409. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.4.397>


- [14] Ahonen P. Autoimmunepolyendocrinopathy-candidosis-,ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. Clin Genet. 1985;27(6):535-42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1985.tb02037.x>

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**



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

Disponibles en
2 presentaciones



Jeringa prellenada:
Facilita el uso ¹³



Color rojo oscuro característico
de la Hidroxicobalamina ¹²

BEDOYECTA TRI[®] INDICACIONES: Antinauseabólico. **CONTRAINDICACIONES:** Migraña crónica. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** Contiene alcohol bencílico, por lo tanto, puede causar reacciones tóxicas y reacciones alérgicas en los infantes y niños menores de 3 años de edad. **Registro sanitario INVIMA 2008 M-010620-R1.**
REFERENCIAS: 1. Pfova NV. The role of neurotropic B vitamins in clinical practice. *Medbalskiy Sovet.* 2003;17(21):116-121. 2. Baltusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 13;2021:9563229. 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, Höller 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 IK. Role of pyridoxine in GABA synthesis and degradation in the hippocampus. *Tissue Cell.* 2019 Dec;61:72-78. 7. Altun I, Kurulog 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, Nexo E, Haagaard CW. Kinetics of Cellular Cobalamin Uptake and Conversion: Comparison of Aquo/Hydroxocobalamin to Cyanocobalamin. *Nutrients.* 2024 Jan 27;16(3):378. 11. Temova Rakuša Z, Roškar R, Hickey M, 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 4447014, Hydroxocobalamin; [cited 2024 Sept. 4]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydroxocobalamin>. 13. Sacha G, Rogers JA, Miller RL. Pre-Med 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

Huma
PHARMACEUTICAL

Historia de la Endocrinología

Paleopatología: tibias en hoja de sable, un caso de osteomalacia en un esqueleto de la necrópolis muisca de Usme

Hugo Sotomayor Tribín  ¹

¹Museo de la Academia Nacional de Medicina, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Sotomayor Tribín H. Paleopatología: tibias en hoja de sable, un caso de osteomalacia en un esqueleto de la necrópolis muisca de Usme. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e922. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.922>

Recibido: 30/Julio/2024

Aceptado: 05/Noviembre/2024

Publicado: 10/Diciembre/2024

Resumen

Propósito: presentar el caso de un esqueleto masculino adulto muisca hallado en la necrópolis de la Hacienda el Carmen, ubicada en el Parque Arqueológico y Patrimonio Cultural de Usme, afectado por osteomalacia, una enfermedad dependiente de la vitamina D que aparece en la vida adulta. Se analiza esta patología en el contexto histórico y cultural de la sociedad muisca, considerando las posibles causas de su desarrollo.


Contenido: el estudio describe a un varón de entre 25 y 30 años, con una estatura de 170 cm, significativamente superior al promedio de los muiscas de la época. El esqueleto presentó tibias en hoja de sable y el diagnóstico de osteomalacia fue confirmado mediante un examen macroscópico e imagenológico, luego de descartar la presencia de periostitis en huesos largos y cráneo. Como posibles causas, se identificaron una exposición solar limitada durante años y una dieta deficiente en calcio y fósforo, condiciones que pudieron haber influido en el desarrollo de esta enfermedad.

Contribuciones: el caso se vincula con las prácticas culturales de los muiscas, sugiriendo que el individuo podría haber sido un chamán, dado que estas figuras cumplían actividades nocturnas y seguían regímenes que restringían la exposición solar prolongada. Además, el análisis realiza aportes al campo de la paleopatología al ofrecer un estudio detallado de una enfermedad poco frecuente en poblaciones antiguas, enriqueciendo el conocimiento sobre las condiciones de vida y prácticas culturales de los muiscas.

Palabras clave: tibias en hojas de sable, periostitis, encorvamiento de huesos, vitamina D, Osteomalacia, diagnóstico diferencial, sífilis venérea terciaria.

Destacados

- Se presenta el caso de un esqueleto de un hombre joven, con tibias en hoja de sable, diagnosticado con osteomalacia, una enfermedad ósea relacionada con deficiencia de vitamina D y posible dieta insuficiente.
- El análisis sugiere que el individuo pudo haber sido un chamán, ya que su estilo de vida con aislamiento, actividad nocturna y dieta restringida podrían haber favorecido el desarrollo de osteomalacia.
- El diagnóstico de osteomalacia se confirma por la ausencia de periostitis y características de sífilis terciaria, como los dientes de Hutchinson, lo que contribuye a enriquecer la comprensión de enfermedades en poblaciones prehispanicas.

 **Correspondencia:** Hugo Armando Sotomayor Tribín, carrera 7 #69-11, Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: husotri@gmail.com

Paleopathology: Sabre-leaf tibiae, a case of osteomalacia in a skeleton from the Muisca necropolis of Usme

Abstract

Purpose: To present the case of an adult male Muisca skeleton found in the necropolis of Hacienda El Carmen, located in the Archaeological Park and Cultural Heritage of Usme, affected by osteomalacia, a vitamin D-dependent disease that develops in adulthood. The pathology is analyzed within the historical and cultural context of the Muisca society, considering its potential causes.

Content: The study describes a male individual aged between 25 and 30 years, with a height of 170 cm, significantly above the average height of the Muisca population of the time. The skeleton exhibits sabre-shaped tibiae, and the diagnosis of osteomalacia was confirmed through macroscopic and imaging examinations after ruling out periostitis in the long bones and skull. Potential causes identified include prolonged limited exposure to sunlight and a diet deficient in calcium and phosphorus, conditions that likely contributed to the development of this disease.

Contributions: The case is linked to the cultural practices of the Muisca people, suggesting that the individual might have been a shaman, as these figures performed nocturnal activities and followed regimens that restricted prolonged sun exposure. Furthermore, the analysis contributes to the field of paleopathology by providing a detailed study of a rare disease in ancient populations, enriching the understanding of the living conditions and cultural practices of the Muisca society.

Keywords: Sabre-leaf tibiae, Bones without periostitis, Vitamin D, Osteomalacia, Restricted exposure to the sun for several years, Shamans, Differential diagnosis, Tertiary stage syphilis.

Highlights

- The article presents the case of a young man's skeleton, with sabre-shaped tibiae, diagnosed with osteomalacia, a bone disease related to vitamin D deficiency and a possibly inadequate diet.
- The analysis suggests that the individual might have been a shaman, as his lifestyle, characterized by isolation, nocturnal activity, and a restricted diet, could have contributed to the development of osteomalacia.
- The diagnosis of osteomalacia is confirmed by the absence of periostitis and tertiary syphilis characteristics, such as Hutchinson's teeth, helping to enrich the understanding of diseases in pre-Columbian populations.

Introducción

Conocí el esqueleto que se presenta para este artículo, en el propio lugar donde yacía enterrado, gracias a la invitación que me hizo el profesor de arqueología de la Universidad Nacional de Colombia, José Virgilio Becerra, a la excavación que él dirigía en la Hacienda El Carmen, en la entrada de Usme, al sur de Bogotá.

El esqueleto registrado con la identificación número cuatro en la prospección arqueológica dirigida por el profesor Becerra, me llamó inmediatamente la atención por su tamaño y sus gruesas y marcadas tibiae en sable, y la ausencia de una clara periostitis en ellas y en el cráneo, características que también le habían llamado la atención al profesor Becerra. Me comprometí con el profesor a buscar la forma de hacer un estudio imagenológico lo más completo posible.

Materiales y métodos

Al examinar con más detenimiento el esqueleto en el laboratorio de Antropología Física de la Universidad Nacional de Colombia, se conceptuó que este correspondía a un sujeto masculino de entre 30 y 35 años de edad, una estatura calculada de 170 centímetros (estatura mayor a la del promedio estimado para la población indígena precolombina del altiplano cundiboyacense) y rasgos craneales perfectamente compatibles a los descritos entre los indígenas de esta región (1).

Mi primera impresión fue que existía un aumento de estrías en los bordes anteriores de las tibiae y que estas también se podían ver, en menor cantidad, en los extremos distales de ambos fémures, en especial en el izquierdo, donde estos parecían también tener un mayor grado de grosor de lo esperado; mientras que las gruesas tibiae en

sable mostraban una curvatura levemente mayor en los extremos distales.

Se analizaron unas pequeñas áreas de pérdida del material óseo de las superficies parietoparietales y del hueso frontal derecho. Tras lo cual, el primer diagnóstico que había que tener en cuenta era el de una treponematosi, en particular el de una sífilis venérea terciaria. La atención se concentró entonces en las superficies de las tibias y en las del cráneo, en busca de evidencias de lesiones compatibles de periostitis y en la inspección macroscópica de los dientes.

Fue así que se inició el estudio imagenológico: un estudio de resonancia magnética de multicortes y algunas reconstrucciones tridimensionales del cráneo, pelvis, fémures, tibias y peronés, exámenes que se realizaron en el Servicio de Imágenes Diagnósticas de la Fundación Cardioinfantil, en Bogotá, gracias a la autorización sin costo dada por el jefe del servicio, y al gran interés y colaboración de los médicos J. L. Roa y Ana María Quintero, quienes ya me habían ayudado en dos estudios paleopatológicos en los años anteriores

(2-3), en especial, uno de ellos (2) incluyó el cráneo con sífilis que aparece en la sección de discusión de este artículo.

Los radiólogos Roa, Quintero y Fontalvo conceptuaron que, desde el punto de vista radiológico, no era posible hablar de periostitis en los huesos largos ni en el cráneo, y mucho menos de caries sicca en los huesos del cráneo, además que la relación corteza-médula ósea se encontraba conservada. Por otra parte, los cambios de la superficie craneal parecían ser de origen tafonómico (cambios *post mortem*). Finalmente, se buscaron alteraciones en la mandíbula y los dientes con imágenes de reconstrucción tridimensional, y en este proceso se descartó la presencia de dientes de Hutchinson y molares de Moon, propios de la sífilis venérea terciaria.

A continuación, se presentan cinco figuras con aspectos del examen macroscópico del esqueleto del identificado como el número cuatro de la necrópolis de la Hacienda el Carmen, en Usme, Bogotá (figuras 1, 2, 3, 4 y 5).



Figura 1. Esqueleto completo

Fuente: el autor; fotografía tomada por el profesor José Virgilio Becerra.



Figura 2. Tibias en sable y dedos de los pies
Fuente: el autor; fotografía tomada por el profesor José Virgilio Becerra.



Figura 3. Fémures, tibias y pies
Fuente: el autor; fotografía tomada por el profesor José Virgilio Becerra.



Figura 4. Cráneo

Fuente: el autor.



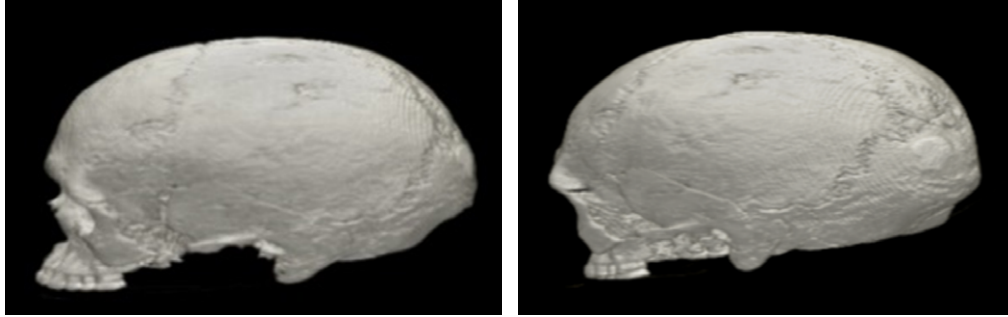
Figura 5. Excoriaciones, sin periostitis, de la superficie externa del cráneo

Fuente: el autor.

En las figuras 1, 2, 3, 4 y 5 se observan las extremidades inferiores que muestran tibias en sable con gran engrosamiento sin periostitis y fémures engrosados en sus extremos distales. En ellos no se observaron importantes alteraciones de los dedos de las manos ni de los pies y las excoriaciones en la superficie del cráneo no conformaron un caso de periostitis ni menos de caries sicca.

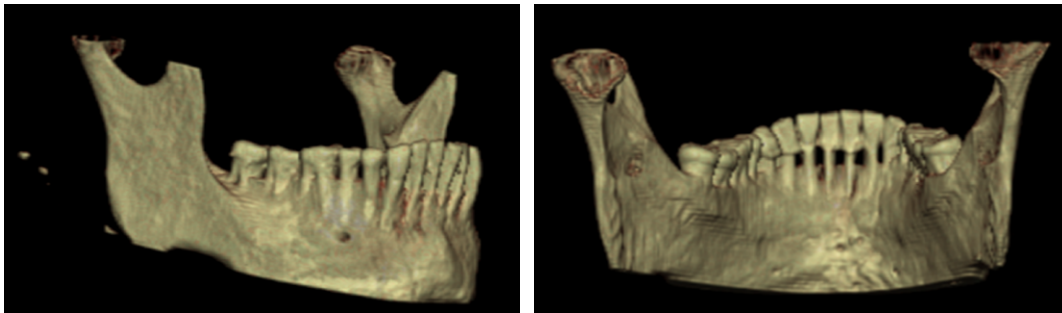
Estas imágenes se pueden contrastar con las que habíamos obtenido de la reconstrucción

tridimensional de la bóveda craneana, de la mandíbula, y de los huesos largos del sujeto hallado en la hacienda el Carmen, en el Parque Arqueológico y Patrimonio Arqueológico y Cultural de Usme (figuras 6, 7 y 8). Ante estos hallazgos radiológicos y la evidencia de las tibias en sable, estos médicos radiólogos sugirieron como un posible diagnóstico una alteración de la vitamina D, como el raquitismo y la osteomalacia.



Figuras 6. Reconstrucción tridimensional de cráneo

Fuente: el autor.



Figuras 7. Reconstrucción tridimensional de mandíbula, anterolateral y posterior

Fuente: el autor.



Figura 8. Reconstrucción tridimensional de tibias y peronés

Fuente: el autor.

Sobre las figuras 6, 7 y 8, la dentadura solo muestra atrición dentaria y muy pocas caries, pero no se revelan ni dientes de Hutchinson ni molares de Moon. Además, no hubo periostitis, ni compromiso de cavidad medular compatible con sífilis.

Discusión

El caso que se presenta aquí lo publiqué parcialmente bajo el título de: "Yacimiento arqueológico de la Hacienda el Carmen, Usme, Bogotá, Colombia. Tibias deformadas en forma de hoja de sable. Diagnóstico paleopatológico", aunque fue mostrado en el año de 2010 en el libro que editó el profesor Virgilio Becerra: "Necrópolis de Usme, lugar de comunicación con el mundo de los dioses" (4) y luego lo presenté como una ponencia en la IV Reunión de la Asociación de Paleopatología en Suramérica - PaMinSA (por sus siglas en inglés) del 2 al 5 de noviembre de 2011 en Lima, Perú (5). Esta vez sería la primera que se presenta en una revista médica colombiana de forma completa.

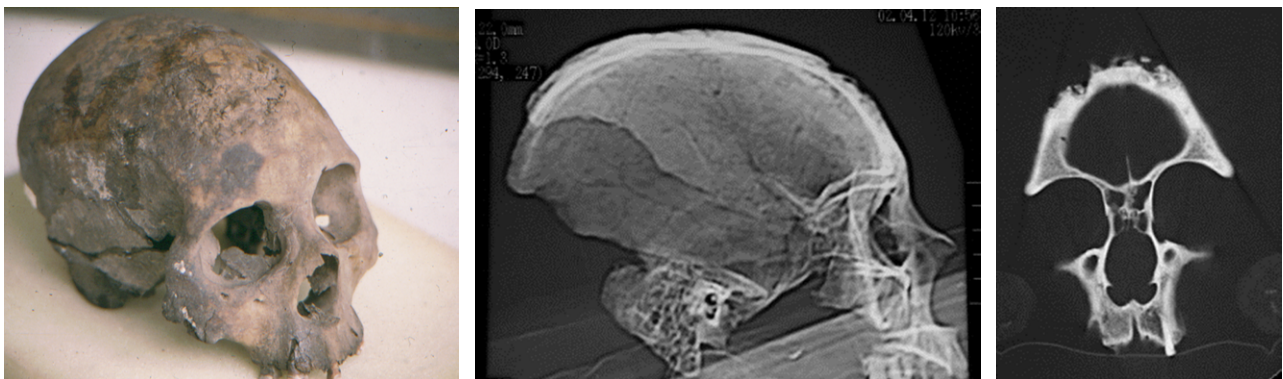
A continuación, se muestra el caso más antiguo de sífilis venérea demostrado en el mundo, con la idea de comparar sus hallazgos con el caso que motiva esta presentación: la osteomalacia.

El caso que nos sirvió de comparación fue el del esqueleto humano excavado por el profesor Gonzalo Correal Urrego, en el sitio precerámico de Aguazuque, en Soacha, Cundinamarca, a una altitud de 2640 m s. n. m., a una latitud de 40° 37' norte y 74° 15' al este de Greenwich, con una

datación de carbono 14, Gromingers de 5030 ± 40 años antes del presente, que presenta lesiones compatibles con hiperostosis, osteoperiostitis gomatosas, caries sicca y obliteración esclerótica medular. El húmero izquierdo presentó defectos cavitarios redondeados, tanto periostitis en la diáfisis como en la epífisis, donde el epicóndilo estuvo en estado de alteración avanzado debido a la formación de una exostosis. Adicionalmente, se observaron lesiones parecidas en los cúbitos, radios, fémures, tibias, peronés, calcáneos, metatarsianos, costillas y clavículas (6-7).

En estos restos se confirmó la sífilis, empleando la prueba estandarizada con anticuerpos fluorescentes anti-treponema con suero (FTA-ABS) con inmunoabsorbancia, la cual se realizó con antisueros policlonales hechos en ratones con extractos antigénicos obtenidos a partir de la parte medial del fémur derecho, el cual presentó las características típicas de la sífilis. Como control negativo, se hizo una prueba de FTA-ABS que se llevó a cabo con antisueros elaborados contra extractos antigénicos de un fragmento de la porción media de un fémur afectado de Aguazuque, Soacha, Bogotá (7).

También tuve la oportunidad de estudiar con técnicas imagenológicas el cráneo masculino que fue identificado con el código O614 A-ICNMHN y que fue estudiado con las técnicas inmunológicas de FTA-ABS por Javier Burgos, Gonzalo Correal Urrego y Carmelo Arregocés, gracias a la colaboración de los médicos Roa y Quintero (figuras 9 y 10).



Figuras 9. Cráneo de Aguazuque, Soacha, Cundinamarca, de 5030 años que presenta una lesión rugosa en la región frontal y que pasa la línea media compatible con caries sicca

Fuente: el autor.

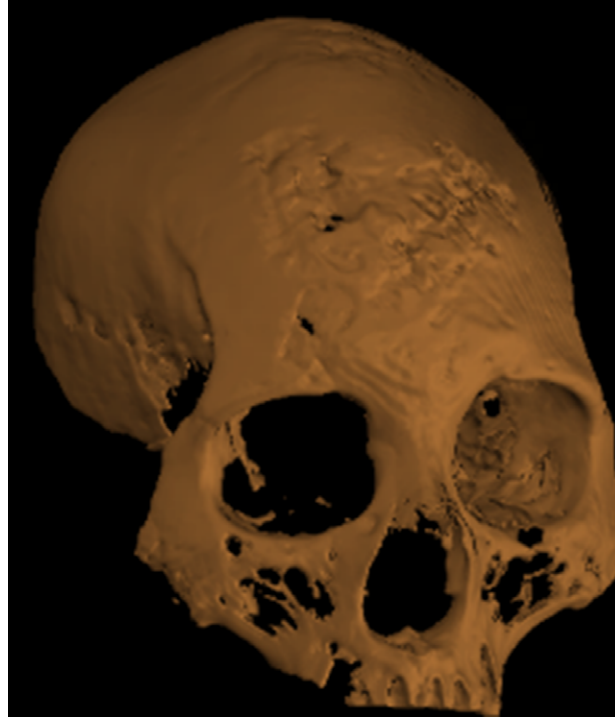


Figura 10. Reconstrucción tridimensional con técnica de SSD (Shaded Surface Display) del cráneo de Aguazuque, Soacha, Cundinamarca, de 5030 años, con caries sicca

Fuente: el autor.

En el cráneo de Aguazuque, las imágenes planares encontraron lesiones óseas líticas en "sacabocados", que comprometieron la tabla ósea externa y el diploe, localizados en el hueso frontal y el parietal derecho, respetando la tabla ósea interna, sin compromiso de las estructuras óseas faciales ni de los huesos parietales, típicas de caries sicca. Además, también se compararon las imágenes de la superficie de cráneo y su reconstrucción tridimensional del caso presentado aquí como osteomalacia y el caso de sífilis venérea terciaria mencionado.

La sífilis es una enfermedad infecciosa predominantemente de transmisión sexual, transplacentaria o producida a través de transfusiones de sangre contaminada, debido a una bacteria de la familia de los treponemas y del orden de las espiroquetas (8-9), pero ese diagnóstico diferencial, aunque se tuvo en cuenta en una larga lista de displasias esqueléticas, ninguna de ellas logró aproximarse a los datos obtenidos del caso aquí considerado (10-13).

Por otra parte, la osteomalacia y el raquitismo son enfermedades metabólicas óseas caracterizadas por la alteración de la mineralización del hueso y el cartílago epifisiario (13). Estas enfermedades aparecen como resultado de una disminución de la disponibilidad de calcio o fósforo para unirse a la hidroxiapatita del hueso o por un déficit en la absorción o activación de la vitamina D. La principal fuente de vitamina D, en la mayoría de las personas, es la exposición de la piel a la luz solar. Durante la exposición solar, los rayos UVB fotolizan el 7-hidrocolecalfierol en la epidermis para formar provitamina D3 y, una vez formada, se isomeriza creando la vitamina D3 (14).

La vitamina D juega un papel esencial en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto y en el control inmunológico y adaptativo. Además, se ha observado una relación inversa de la concentración de vitamina D3 en la piel y la edad.

La cantidad de radiación UVB que llega a la biósfera depende de la longitud de onda y la

cantidad de ozono que deben atravesar los rayos a través de la atmósfera; a su vez, esta radiación está en función de la oblicuidad y penetrancia de los rayos, y depende de la latitud, la estación climática y la hora del día biósfera.

La efectividad de la síntesis cutánea de la vitamina D₃, está determinada por la pigmentación de la piel, dado que la melanina absorbe eficientemente los rayos UVB, actuando como protector solar (14).

Es bien sabido que la deficiencia de la vitamina D (niveles menores de 12.5 nmol/l) es la causa del raquitismo adquirido en niños y de la osteomalacia y la osteoporosis en los adultos (14).

Se considera que en América Latina, en la mayor parte de su extensión, hay una exposición solar continua todo el año. En Colombia, los casos reportados de raquitismo se han correlacionado con deficiencias de calcio y no con los niveles de vitamina D. En una revisión histórica desde tiempos prehispánicos, en el área que ocuparon y ocupan los descendientes de los aztecas, tampoco se encontraron evidencias de raquitismo (14).

El raquitismo en los niños afecta las placas de crecimiento y el hueso trabecular y cortical recién formados. Como resultado, se crea una amplia zona irregular de tejido en la metafisis diafisaria, compuesta de cartílago no calcificado y tejido osteoide. Esta zona, que al comprimirse sobresale lateralmente, produciendo abombamiento de los extremos óseos y el rosario raquítrico, es la causa más frecuente de muchas deformidades del raquitismo, por el cual se producen alteraciones óseas en sitios distintos a la región epifisometafisaria y el hueso cortical preexistente es resorbido normalmente, pero es sustituido por tejido osteoide que no se mineraliza. Por otra parte, las deformaciones vertebrales, pélvicas y de las extremidades inferiores ocasionan enanismo raquítrico.

Uno de los primeros signos del raquitismo es el craneotabes, este se da debido al adelgazamiento de la lámina interna del cráneo y se descubre presionando firmemente sobre el occipucio en la parte posterior de los huesos parietales y se aprecia una sensación de pelota de ping pong. El agrandamiento palpable de las uniones condrocostales (rosario raquítrico) y el

engrosamiento de las muñecas y tobillos son otros signos precoces de alteraciones óseas (10-15).

La osteomalacia ocurre después de que las epífisis se han cerrado y tiene unas manifestaciones clínicas mucho menos prominentes que el raquitismo (11). Los pacientes con osteomalacia pueden presentar deformidades esqueléticas como la cifosis, escoliosis, deformidades de la pelvis y curvatura de los huesos largos, que recuerdan las tibias en sable de la sífilis terciaria. La mayor prevalencia de esta enfermedad se presentó en ciertas áreas del mundo de muy poca exposición solar en los inviernos y en poblaciones con dietas vegetarianas estrictas, en personas mayores de 70 años y en discapacitados (16). Al tener en cuenta su etiología, la osteomalacia pudo ser no oncogénica y oncogénica (secundaria a tumores) (14).

Las causas de la osteomalacia no oncogénica son:

1. Déficit de vitamina D por deficiencia dietaria, insuficiencia de exposición solar o malabsorción gastrointestinal.
2. Anormalidades en el metabolismo de la vitamina D.
3. Hipofosfatemia.
4. Desórdenes tubulares renales.
5. Medicamentos.
6. Misceláneos, como la osteogénesis imperfecta.

El caso que nos ocupa, aceptándolo como un ejemplo de osteomalacia, con solo las manifestaciones de tibias en sable y el leve aumento de curvatura de los extremos distales de los fémures, en especial el izquierdo, nos lleva a pensar que esta entidad se instaló en el sujeto afectado después de que él alcanzara la estatura calculada de 170 cm (mayor que la del promedio de sus congéneres muisca que vivieron entre el 600 y el 1500 d. C.) y que posiblemente esta entidad contribuyó con su muerte.

En esta línea de pensamiento, el individuo probablemente fue un chamán. Se sabe que para ser chamán entre los muisca, los aspirantes debían ingresar a las llamadas cucas desde niños (o siendo jóvenes) y permanecer allí durante alrededor de 12 años, sometidos a ayunos

continuos y a hacer sus actividades en horas de la noche.

A los sacerdotes que tenían de los ídolos para las ofrendas y sacrificios a quien respetaban mucho, llamaban ogque, y los españoles jeque, por la dificultosa pronunciación que le hallaron, y porque tiene alguna correspondencia lo uno con lo otro.... A los cuales heredaba siempre sobrino, hijo de hermana, como a los caciques... A este que había de suceder cuando era de mediana edad, lo sacaban de casa de sus padres y metían en otra apartada del pueblo llamada cuca, que era como academia o universidad donde están algunos pretendientes con otro indio viejo que les hacía ayunar con tal abstinencia, que no comía al día más que una bien tajada de mazamorra o puches de harina de maíz, sin sal ni ají, y alguno vez algún pajarillo que se llama chismia, o algunas sardinatas, que cogen en los arroyos, no más larga cada una que la primera coyuntura del dedo mayor de las mano; pero de todo muy poco. También les enseñaba las ceremonias y observaciones de los sacrificios, en que gastaban doce años... Después de los cuales le horadaban las narices y las orejas en que les ponían zarcillos y caricuris de oro... [y el] cacique les daba la vestidura del sacerdocio, concediéndole y dándole de su mano para que tarjera el poporo y mochila del hayo (17).

Estos jeques tenían su morada y habitación en los templos... No se les permitía casarse... Vivían con notable recogimiento y eran tan abstinentes, que cuando comían era muy poco y ligero. Hablaban pocas palabras y dormían menos, porque lo más de la noche lo gastaban en mascar hayo, que es yerba que [en] el Perú llaman coca... (18).

Usaron también sustancias alucinógenas para la adivinación, como sus vecinos de la cordillera oriental, y eran hablantes de las variedades de la lengua chibcha: laches, chatarreros y guanés, así como los pueblos de otras lenguas, asentados

en la Orinoquia, como fueron los Achaguas, por ejemplo, aquí comentados por el padre Rivero:

Estos polvos yopa, (*Anadenanthera peregrina* o *Piptadenia peregrina*) con los cuales ellos hacen sus adivinanzas ... comienzan a darles la yopa, cuyo uso es por las narices, tomándolo a manera de tabaco, y es de grande fortaleza, que a breve rato los priva del juicio, con la fortaleza suma hace gran llamamiento de humor a las narices y aquí entra la adivinanza y la señal de sus presagios porque si comienza la evacuación de la asquerosa viscosidad por la ventana derecha de la nariz, lo tienen por gran señal y se pronostican buenos sucesos, y si por la ventana izquierda, lo tienen por ruin presagio... si [sale] por ambas ventanas a un mismo tiempo, queda indecisa la materia (19).

Los chamanes muisca permanecían masticando hayo o hayu (*Erythroxylum novogranatense*) y hacían sus trabajos médicos bajo los efectos del yopo (*Anadenanthera peregrina*) y utilizaban tabaco (*Nicotiana tabacum*). Todos estos productos eran adquiridos a través de sus redes comerciales en los climas cálidos.

Conclusiones

El caso presentado corresponde a una osteomalacia en un chamán adulto joven que, posiblemente, se desplegó en él gracias a las condiciones de aislamiento y encierro durante sus largos años de entrenamiento, donde no recibió directamente los rayos del sol y su ejercicio lo realizaba en horas de la noche, además de tener una dieta inadecuada. Aunque las tibias en hojas de sable, una característica muy llamativa de la sífilis venérea terciaria, también son una alteración de la osteomalacia, a diferencia de aquella, esta no cursa con periostitis de los huesos largos, *caries sicca*, ni presenta dientes de Hutchinson, ni molares de Moon.

Implicaciones éticas

El autor asegura que el presente artículo no tiene implicaciones de ética en su metodología o resultados.

Declaración de fuentes de financiación

El autor declara que no recibió financiación para la redacción o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Este trabajo fue escrito por el autor varios años después de hacer su presentación en dos publicaciones no médicas: una de antropología y otra de paleopatología, reconociendo el aporte fundamental de los tres radiólogos que estudiaron las imágenes. El texto había sido publicado como una reseña titulada: "Tibias deformadas en forma de hoja de sable. Diagnóstico paleopatológico", dentro del apartado titulado: "Yacimiento arqueológico de la hacienda el Carmen. Usme, Bogotá, Colombia", en el que se incluyeron otras cinco reseñas para el libro "Necrópolis de Usme. Lugar de comunicación con el mundo de los dioses", del profesor de arqueología de la Universidad Nacional de Colombia, José Virgilio Becerra.

Este artículo también fue comentado con el título: "Ancestros prehispánicos de Bogotá", dirigido a los asistentes de una exposición organizada en el edificio de posgrados Rogelio Salmons de la Facultad de Ciencias Humanas, de la Universidad Nacional de Colombia, a mediados de 2010; y presentado en la IV reunión de la Asociación de Paleopatología en Sudamérica – PAMinSA IV, que se llevó a cabo en Lima, Perú, del 2 al 5 de noviembre de 2011, con el título: "Un caso de tibias en forma de hoja de sable de difícil diagnóstico paleopatológico".

Agradecimientos

Este trabajo no hubiera sido posible sin la participación desinteresada y activa del médico radiólogo J. L. Roa y la médica radióloga Ana María Quintero, y el papel de asesor

que cumplió el maestro en radiología, Justo Fontalvo Iglesias.















Referencias

- [1] Rodríguez Cuenca, JV. Las enfermedades en las condiciones de vida prehispánica de Colombia. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2006.
- [2] Roa JL, Quintero AM. Compromiso craneal en sífilis venérea: estudio tomográfico computarizado de un cráneo prehispánico. XXI Congreso Interamericano de Radiología y XXVII Congreso Colombiano de Radiología. Cartagena de Indias, Colombia; 2002.
- [3] Roa JL, Quintero AM. Escanografía, arqueología y paleopatología. XXI Congreso Interamericano de Radiología y XXVII Congreso Colombiano de Radiología. Cartagena de Indias, Colombia; 2002.
- [4] Sotomayor Tribín H. Caso compatible con osteomalacia o deficiencia de vitamina D, tibias deformadas en forma de hoja de sable: diagnóstico paleopatológico. Estudio realizado por Hugo Sotomayor Tribín en el yacimiento arqueológico de la Hacienda el Carmen Usme, Bogotá, Colombia. Universidad Nacional de Colombia; 2010.
- [5] Sotomayor Tribín, H. Programa & resúmenes de la IV Reunión de la Asociación de Paleopatología en Sudamérica. Lima, Perú; 2019.
- [6] Correal Urrego, G. Aguazuque: evidencias de cazadores, recolectores y plantadores en la altiplanicie de la Cordillera Oriental. Bogotá: Fundación de Investigaciones Arqueológicas Nacionales, Banco de la República; 1989.
- [7] Burgos JD, Correal Urrego G, Arregocés C. Treponematosi en restos óseos precerámicos de Colombia. Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. 1994;19(73): 237-41.

- [8] Sotomayor Tribín HA. *Arqueomedicina de Colombia prehispánica*. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 1999.
- [9] Correal Urrego G, Sotomayor Tribín HA, Vallejo Romo C. *Colombia prehispánica. Paleopatología y Arqueomedicina*. 2024.
- [10] Aufderheide AC, Rodríguez-Martín C. *The Cambridge encyclopedia of human paleopathology*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 1998.
- [11] Ortner DJ, Putschar WG. *Identification of pathological conditions in human skeletal remains*. Washington D. C., Estados Unidos: Smithsonian Institution Press; 1985.
- [12] Spranger L, Wiedemann H. *Bone dysplasias: An atlas of constitutional disorders of skeletal development*. Filadelfia: W. B. Saunders Company; 1974.
- [13] Steinbock RT. Rickets and osteomalacia. En Kiple Kennet F, editor. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press; 1999. p. 978-80.
- [14] Iglesias Gamarra, A. *Enfermedades metabólicas del hueso*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1992. Cap. II (Vol.2), Mineralización ósea; p. 43- 55.
- [15] Wells C. *Bones, bodies and diseases*. Londres: Reino Unido: Thames & Hudson; 1964.
- [16] Iglesias Gamarra A, Restrepo Suarez JF, Toro Gutiérrez CE. *Historia de la vitamina D*. Barranquilla, Colombia: Universidad Simón Bolívar; 2008.
- [17] Pedro Simón. *Noticias históricas de las conquistas de Tierra Firme en las Indias Occidentales*. Bogotá, Colombia: Casa Editorial de Medardo Rivas; 1982.
- [18] Fernández Piedrahita L. *Historial general de las conquistas del Nuevo Reino de Granada*. Colombia: Ministerio de Educación Nacional, Instituto Colombiano de Cultura Hispánica, Editorial Kelly; 1973.
- [19] Rivero J. *Historia de las misiones de los llanos de Casanare y los ríos Orinoco y Mesta*. Bogotá, Colombia: Empresa Nacional de Publicaciones; 1956.
- [20] Sotomayor Tiribín HG. *Momias prehispánicas de Colombia: un estudio*. La Habana, Cuba: Editorial Gente Nueva; 2010.

Consenso

Consenso colombiano de tumores neuroendocrinos intestinales y síndrome carcinoide

Luis Felipe Fierro Maya ¹, Claudia P. Córdoba Carreño ^{2, 3}, Andrés A. Cuéllar-Cuéllar ¹,
Helena Facundo Navia ⁴, Andrés Flórez Romero ^{5, 6}, Angélica M. González Clavijo ^{1, 7},
Deyanira González Devia ⁵, Oscar A. Guevara Cruz ^{4, 8, 9}, Julián G. Rojas Camacho ¹⁰,
Leonardo J. Rojas Melo ^{11, 12}, Alejandro Román González ^{13, 14}, Alfredo E. Romero Rojas ¹⁵,
Jesús O. Sánchez Castillo ^{16, 17}, Mireya Tapiero García ¹

¹Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

²Servicio de Radiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia

³Unidad de Imágenes Diagnósticas, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

⁴Unidad de Gastroenterología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

⁵Servicio de Endocrinología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia

⁶Servicio de Endocrinología, Clínica Oncológica Colsubsidio 127, Bogotá, D. C., Colombia

⁷Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

⁸Servicio de Cirugía Gastrointestinal, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC), Bogotá, D. C., Colombia

⁹Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C, Colombia

¹⁰Servicio de Medicina Nuclear, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia

¹¹Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia

¹²Servicio de Endocrinología, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer (CTIC), Bogotá, D. C., Colombia

¹³Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia


¹⁴Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

¹⁵Unidad de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

¹⁶Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

¹⁷Servicio de Oncología Clínica, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia

Cómo citar: Fierro Maya LF, Córdoba Carreño CP, Cuéllar-Cuéllar AA, Navia HF, Flórez Romero A, González Clavijo AM, *et al.* Consenso colombiano de tumores neuroendocrinos intestinales y síndrome carcinoide. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e896. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.896>

 **Correspondencia:** Luis Felipe Fierro Maya, calle 1 #9-85, Unidad de Endocrinología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia. Correo-e: ffierro@cancer.gov.co

Recibido: 05/Junio/2024

Aceptado: 01/Noviembre/2024

Publicado: 11/Diciembre/2024

Resumen

Contexto: los tumores neuroendocrinos (TNE) intestinales se desarrollan a partir de células especializadas del sistema endocrino difuso y pueden tener la capacidad de liberar, de manera excesiva, serotonina y otros péptidos vasoactivos, ocasionando síntomas que en conjunto se denominan síndrome carcinoide. Los TNE intestinales son heterogéneos en su biología y en su curso clínico, por lo que su diagnóstico histopatológico ofrece retos para los patólogos y las imágenes que se requieren para la estadificación y el seguimiento tienen particularidades técnicas, sumado a una disponibilidad limitada de algunas de ellas. Además, por su baja incidencia, se disminuyen las posibilidades de sospecha clínica en centros de atención primaria, ocasionando a menudo un retraso en el diagnóstico. Todos estos factores hacen que la ruta para el diagnóstico y las decisiones sobre el tratamiento sean complejas.

Objetivo: definir los criterios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con TNE intestinales secretores en Colombia.

Metodología: se realizó un consenso tipo Delphi modificado. Para ello, se escogió un panel de médicos colombianos, expertos en el manejo de las neoplasias neuroendocrinas, donde los resultados fueron analizados y discutidos y, a partir de la consecución de consensos, se resumieron las conclusiones de las recomendaciones en los diferentes aspectos relacionados con los TNE intestinales secretores.

Resultados: se obtuvieron recomendaciones para el abordaje del paciente con TNE intestinales y síndrome carcinoide en Colombia, incluyendo la sospecha clínica, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento.

Conclusiones: en Colombia, es importante disminuir la variabilidad en la práctica clínica diaria, así como fortalecer el conocimiento del personal médico, desde el escenario de atención primaria hasta la atención de mayor nivel, respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con TNE intestinales y síndrome carcinoide, con el objetivo de brindar un manejo oportuno y adecuado de la enfermedad.

Palabras clave: tumores neuroendocrinos, síndrome carcinoide, diagnóstico, tratamiento, consenso, Colombia.

Destacados

- Los pacientes con síndrome carcinoide deben ser atendidos por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo de tumores neuroendocrinos.
- El síndrome carcinoide tiene un gran impacto clínico en la calidad de vida de los pacientes.
- Es fundamental la detección temprana de las alteraciones cardíacas asociadas al síndrome carcinoide mediante el ecocardiograma transtorácico y la determinación en sangre de los niveles de NT-proBNP.
- Los análogos de somatostatina son la primera línea de manejo para el control de los síntomas relacionados con la secreción hormonal, pero hay casos refractarios que requieren de tratamientos multimodales en un grupo multidisciplinario.

Colombian Consensus of Intestinal Neuroendocrine Tumors and Carcinoid Syndrome

Abstract

Background: Intestinal neuroendocrine tumors (NET) develop from specialized cells of the diffuse endocrine system, and may have the ability to excessively release serotonin and other vasoactive peptides, causing symptoms that are collectively called carcinoid syndrome. Intestinal NETs are heterogeneous in their biology and clinical course, histopathological diagnosis offers challenges for pathologists and the images required for staging and follow-up have technical particularities, added to the limited availability of some of them. Furthermore, due to its low incidence, the possibilities of clinical suspicion in primary care centers are reduced, often causing a delay in diagnosis. All of these factors make the path to diagnosis and treatment decisions complex.

Purpose: To define the criteria for the diagnosis, treatment, and follow-up of secretory intestinal NETs in Colombia.

Methodology: A modified Delphi-type consensus was performed. A panel of Colombian medical experts in the management of neuroendocrine pathologies was chosen. The

Highlights

- Patients with carcinoid syndrome should be managed in a multidisciplinary team with experience in neuroendocrine tumor therapy.
- Carcinoid syndrome has a great clinical impact on patients' quality of life.
- Early detection of cardiac alterations associated with carcinoid syndrome through transthoracic echocardiography and determination of NT-proBNP levels in blood is essential.

results were analyzed and discussed, and based on reaching consensus, the conclusions of the recommendations within different aspects related to secretory intestinal NETs were summarized.

Results: Recommendations were obtained for the management of patients with secretory intestinal NETs and carcinoid syndrome in Colombia, including clinical suspicion, diagnosis, treatment, and follow-up.

Conclusions: In Colombia, it is important to reduce variability in daily clinical practice, as well as strengthening the knowledge of healthcare professionals, from the primary care setting to referral care, regarding the diagnosis, treatment and follow-up of patients with secretory intestinal NETs and carcinoid syndrome, with the aim of providing timely and adequate management of the disease.

Keywords: Neuroendocrine Tumors, Carcinoid Syndrome, Diagnosis, Therapeutics, Consensus, Colombia.

- Somatostatin analogues are the first line of management to control symptoms related to hormone secretion, but there are refractory cases that require multimodal treatments in multidisciplinary groups.

Introducción

La incidencia de los tumores neuroendocrinos (TNE) ha aumentado durante los últimos años, principalmente por los avances en las técnicas de diagnóstico y los cambios demográficos de la población. En países desarrollados, actualmente se diagnostican en estadios tempranos en una mayor proporción frente a las décadas anteriores y hay más casos en adultos mayores (1). Los TNE del intestino delgado, estómago y apéndice son los sitios primarios más frecuentes (2-3). Como en otros tumores, el pronóstico depende principalmente de su estadio y grado histológico (2, 4-7).

Los TNE son tumores heterogéneos originados en el sistema neuroendocrino difuso, con un comportamiento biológico y clínico variado. Usualmente son de curso indolente en comparación con otras neoplasias epiteliales, pero pueden llegar a ser agresivos y resistentes a las diferentes terapias. Los TNE intestinales y el síndrome carcinoide (SC) representan una entidad clínica desafiante en el panorama médico actual. A pesar de la creciente prevalencia, siguen siendo un reto diagnóstico y terapéutico para las diferentes especialidades médicas.

El SC ocurre en aproximadamente el 20-30% de los pacientes con TNE intestinales, principalmente en aquellos con metástasis hepáticas o cuando hay compromiso tumoral en sitios que evaden la inactivación hepática de la serotonina (8). Este síndrome es causado por la

secreción excesiva de serotonina y taquiquininas y otros compuestos biológicamente activos, incluyendo prostaglandinas e histamina (9), y se caracteriza por diarrea de características secretoras, enrojecimiento facial y dolor cólico abdominal, pero también puede acompañarse de otros síntomas como el broncoespasmo, la sudoración y la pérdida de peso. Adicionalmente, como consecuencia de la secreción de serotonina y el factor de crecimiento transformante beta, entre otros, puede producirse una reacción de fibrosis en el mesenterio llamada reacción desmoplásica y también una reacción similar en las válvulas cardíacas derechas con regurgitación tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar, lo que se conoce como enfermedad cardíaca carcinoide (10), que suele ocurrir en pacientes con niveles séricos muy elevados de serotonina (6). En los casos de comunicación interauricular o interventricular, puede observarse compromiso de la válvula aórtica o mitral.

El SC no solo afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes con TNE intestinales secretores (11), sino también negativamente su supervivencia (2, 9). Los TNE intestinales y el SC representan una entidad clínica desafiante en el panorama médico actual, entre otras cosas, por la amplia variedad de manifestaciones clínicas y la heterogeneidad biológica y clínica que dificulta su diagnóstico y tratamiento (12-13).

Hay pocas líneas de tratamiento y no hay evidencia contundente sobre la secuencia óptima del mismo, además, hay un vacío de información

sobre el papel de biomarcadores predictivos, más allá del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) y la cromogranina A (CgA) (12, 14). Es importante consolidar el conocimiento actual y proponer recomendaciones prácticas basadas en la evidencia, con el fin de orientar a los profesionales de la salud hacia un enfoque coherente y eficaz. La colaboración entre endocrinólogos, oncólogos, cirujanos, patólogos, médicos nucleares y radiólogos es esencial para desarrollar estrategias de diagnóstico precisas y elegir las opciones terapéuticas adaptadas a las características individuales de cada paciente, teniendo en cuenta que se han comprobado mejores resultados cuando los pacientes son tratados por equipos multidisciplinarios (15).

En Colombia, hay limitantes socioeconómicas y demográficas que pueden llevar a que los pacientes con TNE intestinales tengan dificultades en el acceso oportuno a los servicios de salud con especialistas en este campo, retrasos en la realización de estudios complementarios y en la adquisición de medicamentos para el tratamiento. Además de las disparidades en la atención clínica de los pacientes con TNE intestinales y SC, dependiendo del tipo de centro de atención médica, en relación con los recursos disponibles y con la experiencia de los médicos tratantes. Por otra parte, el retraso en el diagnóstico es una de las principales limitantes en el éxito de los tratamientos (16).

Este consenso contribuye a mejorar la sospecha diagnóstica de esta condición poco frecuente y la remisión oportuna de los pacientes a centros especializados o grupos multidisciplinarios, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes afectados.

Materiales y métodos

Objetivos

General

Unificar los criterios diagnósticos de tratamiento y seguimiento de los TNE intestinales

y del SC, con un enfoque multidisciplinario para los pacientes atendidos en Colombia.

Específicos

1. Definir las características clínicas de sospecha diagnóstica y las pruebas bioquímicas para confirmar el diagnóstico del SC.
2. Establecer la ruta para el estudio por imágenes transversales y funcionales para los pacientes con SC, incluyendo la localización del tumor primario, la estadificación de la enfermedad y la detección de complicaciones como la cardiopatía carcinoide.
3. Unificar los criterios de diagnóstico histopatológico en los pacientes con TNE intestinales.
4. Establecer recomendaciones para la elección de las opciones de tratamiento, abarcando el control de la secreción hormonal y el control tumoral, basados en los análisis de eficacia y seguridad, y su intención paliativa o curativa de las diferentes estrategias terapéuticas:
 - a. Cirugía
 - b. Tratamiento farmacológico
 - c. Terapia con radionucleidos
 - d. Terapias locoregionales
 - e. Cuidado de soporte
5. Definir las metas del tratamiento y brindar recomendaciones para el seguimiento a largo plazo de los pacientes con TNE intestinales secretores.

Metodología

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) desarrolló un consenso de expertos empleando la metodología Delphi modificada (15–18). Para el reporte se siguieron las guías CREDES (19) y ACCORD (20), y las figuras 1 y 2 muestran el proceso global del desarrollo del consenso.

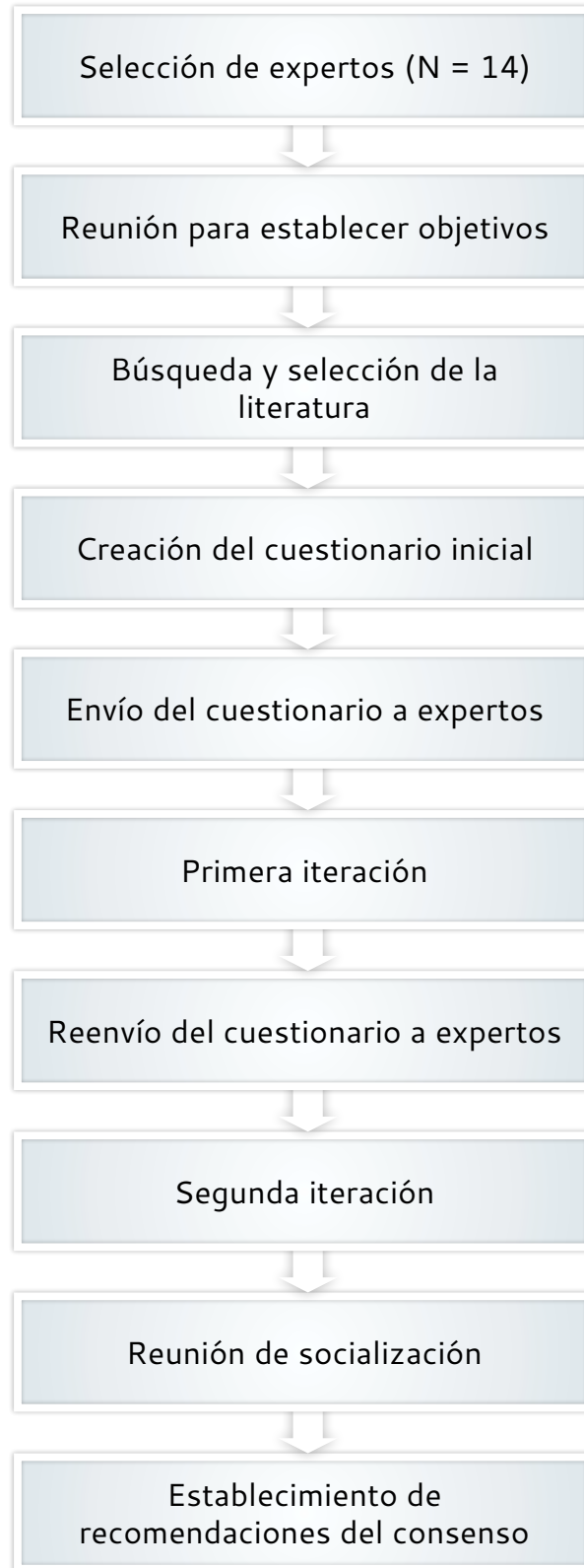


Figura 1. Proceso de consenso por el método Delphi modificado

Fuente: elaboración propia.

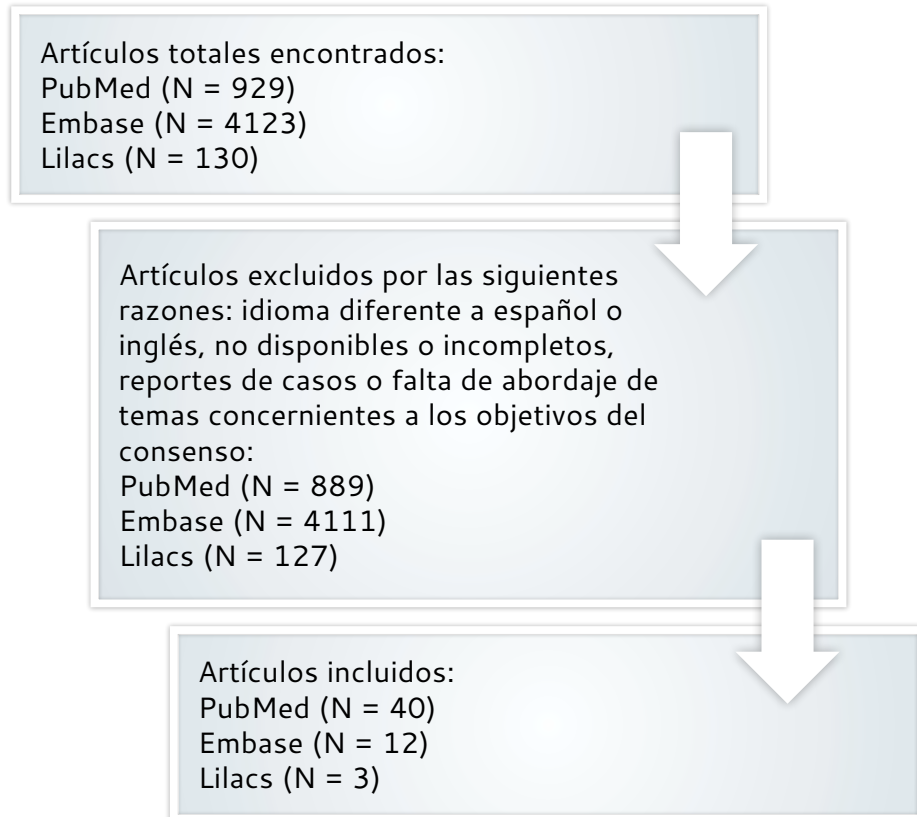


Figura 2. Proceso de selección de la literatura

Fuente: elaboración propia.

Los detalles del proceso de búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos se resumen en el anexo 1.

Resultados

Los participantes del consenso evaluaron y contestaron las preguntas realizadas mediante un cuestionario electrónico. Posteriormente, se realizó una retroalimentación controlada de los resultados, preservando el anonimato de las respuestas.

En la primera ronda se presentaron una serie de afirmaciones a analizar y se informaron los resultados a los participantes del consenso (anexos 2 y 3). En esta primera ronda de iteración, 14 expertos respondieron el cuestionario, concluyendo con el rechazo de la afirmación sobre la utilidad de cuantificar en plasma la enolasa específica neuronal (NSE, según sus siglas en

inglés) en suero para el diagnóstico y seguimiento de los TNE intestinales grado 3.

Se requirió de una segunda ronda de iteración para la discusión a mayor profundidad de los puntos a incluir en el presente consenso, con la participación de 12 expertos (anexo 4). Un acuerdo importante fue la adopción de la clasificación de la OMS 2022 (7) para el diagnóstico histopatológico.

Se llevaron a cabo modificaciones de las afirmaciones por parte del coordinador del consenso en una reunión virtual (anexo 5) y, finalmente, se hicieron las recomendaciones de acuerdo con las respuestas obtenidas y se presentaron en una reunión grupal final de socialización de las 31 afirmaciones validadas por consenso.

Recomendaciones de expertos

A continuación, se presentan las 31 recomendaciones finales que se desarrollaron

en cinco subtítulos para detallar cada una de las recomendaciones, de acuerdo con los objetivos inicialmente establecidos.

Características clínicas de sospecha diagnóstica y pruebas bioquímicas para confirmar el diagnóstico del síndrome carcinoide

1. Ante un paciente con características clínicas que hagan sospechar síndrome carcinoide, como diarrea secretora o episodios de enrojecimiento facial, se debe evaluar la excreción urinaria en 24 horas del 5-HIAA, que es el metabolito de la serotonina.
 - Debe tenerse en cuenta que algunos alimentos y medicamentos pueden alterar los niveles de 5-HIAA en orina, los cuales deben evitarse tres días antes y durante la recolección de la muestra, estos son:
 - Alimentos: banano, kiwi, piña, plátano, ciruela, tomate, aguacate, aceituna negra, espinaca, brócoli, coliflor, berenjena, melón, dátiles, higos, pomelo y melón.
 - Medicamentos: acetaminofén, guayacolato de glicerilo, metocarbamol, clorpromazina, heparina, imipramina, isoniazida, levodopa, inhibidores de la monoaminoxidasa, metildopa y antidepresivos tricíclicos.
2. Para el diagnóstico bioquímico del síndrome carcinoide, actualmente no se recomienda determinar los niveles de serotonina en sangre, por su falta de estandarización en los laboratorios.
3. La concentración de cromogranina A (CgA) en plasma o suero tiene una correlación con la carga tumoral en los tumores neuroendocrinos intestinales, sean o no secretores, por lo que se relaciona con el pronóstico, sin embargo, no es un marcador específico y no se recomienda su uso para el diagnóstico.

4. Todos los pacientes con TNE intestinales secretores deben ser interrogados y examinados por síntomas y signos físicos de falla cardíaca, incluyendo fatiga, disnea, presión venosa yugular elevada, soplos cardíacos, hepatomegalia, edema periférico o ascitis, como abordaje diagnóstico de cardiopatía carcinoide.
5. En todo paciente con síndrome carcinoide, se recomienda realizar una evaluación con ecocardiografía al momento del diagnóstico, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardíaca derecha, en búsqueda de las características de la enfermedad cardíaca carcinoide, que incluyen engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide que conduce a insuficiencia tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar. En caso de foramen oval permeable o comunicación interventricular, se deben evaluar apropiadamente las válvulas mitral y aórtica.
6. En el paciente con síndrome carcinoide, es útil determinar los valores plasmáticos de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) al diagnóstico y cada seis meses, como estrategia para tamización de cardiopatía carcinoide, con un punto de corte de NT-proBNP de 235–260 pg/ml (8).

Estudio por imágenes transversales y funcionales, para la localización del tumor primario y la estadificación de la enfermedad

7. Los estudios de imagen para la localización del tumor primario en pacientes con sospecha de TNE intestinales incluyen la enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN), en los casos en que no sean detectados por imágenes convencionales de tomografía computarizada o resonancia, o por estudios funcionales de medicina nuclear (*PET-CT* con 68Ga-DOTA-péptido o gammagrafía –*SPECT CT* con octreotida).
8. El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor

primario, por ser un estudio operador dependiente, con menor sensibilidad que los estudios de TAC y RMN.

9. La TAC o la RMN con contraste intravenoso, con adquisición temprana de imágenes (fase arterial), se recomiendan para la estratificación y el seguimiento de los TNE intestinales, debido a su buena sensibilidad y amplia disponibilidad.
10. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (*PET-CT*, según sus siglas en inglés) con 68Ga-DOTA-péptido para localizar y estadificar los TNE intestinales debido a su alta sensibilidad de detección de lesiones, incluso aquellas menores a un (1) centímetro. En caso de no disponibilidad de *PET-CT* con 68Ga-DOTA-péptido, se recomienda realizar una gammagrafía con tomografía computarizada por emisión de fotón único (*SPECT-CT*, según sus siglas en inglés) con octreotida radiomarcada.
11. Se recomienda utilizar *PET* con 18F-fluorodesoxiglucosa (*PET-FDG*, según sus siglas en inglés) para la estadificación de TNE intestinales con Ki-67 mayor al 10 % y en neoplasias neuroendocrinas pobremente diferenciadas (carcinomas neuroendocrinos), o en aquellos pacientes con TNE con lesiones tumorales que no expresan el receptor 2 de la somatostatina (*SSR2*, según sus siglas en inglés) o con rápida progresión.
 - Se consideró el rápido crecimiento cuando ocurre la progresión de la enfermedad en un tiempo menor a seis meses.
12. Se recomienda utilizar la clasificación *TNM* (siglas de las palabras en inglés: *tumor, node y metastasis*) de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS, según sus siglas en inglés) en lugar de la octava edición del sistema de estadificación *TNM* del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para la estratificación de los pacientes con TNE intestinales (2).

Recomendaciones para el diagnóstico histopatológico

13. Para el diagnóstico histopatológico en pacientes con TNE intestinales, se recomienda adoptar la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2022 (9).

Recomendaciones para la elección de las opciones de tratamiento

a. Cirugía

14. Se recomienda que, de ser posible y bajo la orientación de un grupo quirúrgico con experiencia, se lleve a cabo la resección del tumor primario, de ganglios linfáticos y de fibrosis mesentérica, con el objetivo de prevenir complicaciones locorregionales (obstrucción intestinal, isquemia mesentérica y otras), incluso en estadios avanzados de la enfermedad.
15. Se recomienda la citorreducción quirúrgica paliativa cuando la carga tumoral puede reducirse al menos en un 70 %, con el objetivo de control hormonal.
16. En pacientes con TNE intestinales llevados a cirugía, se recomienda realizar exploración intestinal en búsqueda de lesiones focales en el intestino que no fueron identificadas en exámenes preoperatorios.
 - En todo paciente con SC que vaya a ser intervenido quirúrgicamente, se recomienda realizar profilaxis para crisis carcinoide mediante la infusión de octreotida de acción corta a dosis de 50 a 100 mcg/hora, que iniciará 12 horas antes del procedimiento y se mantendrá al menos por 24 horas (2).
17. En el caso de pacientes con cardiopatía carcinoide, se recomienda dar tratamiento farmacológico para falla cardíaca y valorar si existen indicaciones para cirugía de reemplazo valvular o de valvuloplastia, preferiblemente antes de llevar a los pacientes a procedimientos de citorreducción.

b. Tratamiento farmacológico

18. El pilar principal del tratamiento del paciente con SC debe ser el uso de análogos de somatostatina (AS) de larga duración, como octreotida y lanreotida, con administración cada cuatro semanas.
- Octreotida está disponible en formulaciones de liberación prolongada que se administran por vía intramuscular, a dosis de 20 o 30 mg, cada cuatro semanas. La dosis antiproliferativa recomendada es de 30 mg cada 28 días. Debido a que el fármaco alcanza un nivel terapéutico a los 14 días de la primera inyección y los pacientes con síntomas de SC muy intensos deben recibir simultáneamente octreotida de acción corta, por vía subcutánea, a dosis de 100 µg cada 8 horas por 14 días (8).
 - Lanreotida está disponible como una formulación de depósito de 60 mg, 90 mg y 120 mg, para aplicación subcutánea profunda cada cuatro semanas. La dosis antiproliferativa recomendada es de 120 mg cada cuatro semanas y la concentración del fármaco alcanza un estado estable el primer día, lo que elimina la necesidad de octreotida de acción corta concomitante (8).
19. Se recomienda el uso de loperamida para el tratamiento de la diarrea en pacientes con SC. La dosis máxima diaria no debe exceder de 16 mg al día.

Tratamiento del síndrome carcinoide refractario: el síndrome carcinoide refractario se define por síntomas de SC recurrentes o persistentes y niveles de 5-HIAA urinario crecientes o persistentemente altos, a pesar del uso de dosis máximas de AS. El SC refractario se puede dividir en no agresivo o agresivo, según la carga de síntomas (<4 o ≥4 deposiciones/día, o <5 o ≥5 episodios de sofocos/día, respectivamente) junto con la estabilidad de la enfermedad (estable o progresiva), carga tumoral (<50% o ≥50% de afectación hepática) o la presencia de enfermedad cardíaca carcinoide (8).

20. Cuando los síntomas del síndrome carcinoide no se controlan con las medidas de manejo sintomático y la administración de AS de larga duración, se puede adicionar octreotida de acción corta, a una dosis de 100 µg cada 6 a 8 horas subcutáneo (8). También se puede lograr un mejor control sintomático aumentando la dosis de los análogos de acción larga, por ejemplo, lanreotida de 120 mg cada dos o tres semanas, u octreotida de 40 o 60 mg cada cuatro semanas (21).

c. Terapia con radionucleidos

21. En pacientes con TNE intestinales secretores con compromiso metastásico, con alta expresión de SSR2 que no logren control del síndrome carcinoide con las medidas mencionadas previamente o que tengan progresión de la enfermedad, se debe considerar la terapia con péptidos radiomarcados. En Colombia, se tiene experiencia con lutecio 177-dota péptido, disponible en algunas instituciones de alta complejidad. El uso de esta terapia está sustentada por la evidencia proveniente del estudio fase 3: Netter 1 (22), en el que se logró una tasa de supervivencia libre de progresión a 20 meses del 65% y una tasa de respuesta objetiva (respuesta parcial y respuesta completa) del 18% en el grupo de tratamiento con lutecio Lu 177-dotatato, con una actividad de 200 mCi por cada ciclo, para un total de cuatro ciclos (800 mCi). Las dosis utilizadas de lutecio Lu 177-dota péptido pueden variar en los pacientes dependiendo de su condición clínica.
22. Alternativas no disponibles o no aprobadas en Colombia para el manejo de SC:
- El telotristat de etilo está aprobado en diversos países (excluido Colombia) para el tratamiento del SC refractario, en combinación con AS. En un estudio fase 3 (23), se logró una tasa de control de la diarrea mayor al 30% en al menos el 42% de los pacientes y una reducción de 5-HIAA respecto al basal de 40 mg/24 horas (23).

- Pasireotida, un análogo de somatostatina, no mostró superioridad sobre octreotida para el control de los síntomas de SC en un ensayo clínico de fase III, razón por la cual el estudio fue interrumpido luego del primer análisis interino (24). La pasireotida no se encuentra aprobada en Colombia para el uso en pacientes con tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos.
- Interferón (IFN) alfa es un agente que fue probado en las décadas de los 80 y 90 en pequeños estudios no controlados, en monoterapia o en combinación con análogos de somatostatina y quimioterapia, con una probabilidad de controlar los síntomas en un 45–63% de los pacientes con SC (25), sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado, interferón alfa en adición a octreotida no mostró superioridad frente a octreotida en monoterapia (26). Actualmente, la comercialización de IFN está limitada en Colombia.
- Everólimus, un inhibidor de mTOR, está aprobado como tratamiento antitumoral de segunda o tercera línea en pacientes con TNE intestinales que hayan tenido progresión, o como tratamiento de primera línea en aquellos tumores que no tienen expresión de receptores de somatostatina (27). En el estudio de fase III RADIANT 2 (28), everólimus, en combinación con octreotida, mostró una mayor reducción en los niveles de 5-HIAA y cromogranina versus octreotida en monoterapia, sin embargo, su eficacia en el control de síntomas de síndrome carcinoide no fue estudiada.

d. Terapias locorregionales

23. En pacientes con síndrome carcinoide que no logran el control de síntomas con las medidas de manejo sintomático

y análogos de somatostatina, se recomienda considerar la opción de terapias locorregionales hepáticas.

24. La repetición de una terapia locorregional está recomendada siempre y cuando la reserva funcional hepática se encuentre preservada y no haya cardiopatía carcinoide severa.
25. La resección de lesiones hepáticas es efectiva y puede ser considerada como alternativa para tratar el síndrome carcinoide. Al igual que otras intervenciones hepáticas, debe evaluarse la reserva funcional hepática y que no haya cardiopatía carcinoide severa.
 - En caso de valvulopatía carcinoide severa, se recomienda priorizar el tratamiento de la valvulopatía antes de realizar terapias regionales hepáticas de embolización o cirugía y ofrecer manejo concomitante por cardiología.

e. Cuidados de soporte

26. Se recomienda valorar el estado nutricional de los pacientes y ofrecer tratamiento experto para la suplencia de vitaminas y otros nutrientes que se disminuyen por el SC.
27. Los pacientes con TNE, especialmente aquellos con compromiso retroperitoneal o con gran reacción desmoplásica pueden experimentar dolor abdominal crónico. Se recomienda consultar con especialistas en tratamiento del dolor y cuidado paliativo para mejorar su calidad de vida.

Metas del tratamiento y recomendaciones para el seguimiento

28. Es recomendable que las decisiones sobre el tratamiento del paciente con diagnóstico de TNE intestinales sean discutidas en una junta multidisciplinaria de especialistas en TNE.
29. La periodicidad del seguimiento bioquímico e imagenológico del paciente con TNE intestinal secretor debe individualizarse, teniendo en cuenta las características de la enfermedad, del paciente y del entorno (tabla 1).

- En pacientes con TNE intestinales G1 y G2 con Ki-67 bajo (<5%), tratados con cirugía R0/R1, se recomienda realizar imágenes (TAC o RMN) cada 6 meses.
- En pacientes con TNE G2 con Ki-67 >5% y en los de grado 3, el seguimiento posquirúrgico (resección R0/R1) se recomienda cada 3 meses.
- Se recomienda que la vigilancia sea más estrecha en los primeros 3-5 años después de la resección y, posteriormente, cada 12-24 meses, por al menos 10 años, excepto para los grados 3, para quienes se recomienda mantener un seguimiento estrecho permanente (29-30).
- En los casos de enfermedad metastásica se puede seguir la misma pauta de seguimiento cada 6 meses en los tumores con Ki-67 > 5%. En aquellos con Ki-67 < 5% o con alta carga de enfermedad, el seguimiento debe ser más estrecho, con una frecuencia de seguimiento sugerida de cada 3 meses.

Tabla 1. Seguimiento de pacientes con TNE intestinales secretores de acuerdo con el estadio del tumor

1A. Seguimiento TNEs Intestino Delgado Funcionales R0/R1

Grado histológico	Clínico	5 HIAA en orina de 24 horas	TAC o RNM de abdomen	PET/CT Galio-68, HYNIC-TOC, Octreoscan*	PET/CT FDG-18	Otras imágenes específicas***	NT-ProBNP	Ecocardiograma transtorácico
G1	C/ 3-6 m	C/ 3-6 m	C/ 3-6 m	Inicio, si expresión de receptores de SST al año o C/M (en progresión de enfermedad, previo a definir terapia con Lutecio),	Solo indicado en caso de: - Rápida progresión (< 6 m) - Detección de lesiones en estudios anatómicos sin sobre SSTR	Solo si sospecha compromiso órgano específico	C/ 6-12 m	C/6-12 m: 5-HIAA > 58 mg/24h o NT-Pro BNP ≥ 260 pg/ml
G2					Considerar si: - Ki-67 > 10% - Previo a definir terapia con Lutecio			

G3		C/ 3 m y C/M	Inicio, repetir en caso de progresión solo si hay expresión de receptores de SST en imagen inicial	nicio, luego C/M	
----	--	--------------	--	------------------	--

Nota. 5 HIAA: ácido 5 hidroxindolacético; C/M: según criterio médico; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; m: meses; mts: metástasis; PET: tomografía con emisión de positrones; QX: quirúrgico; RNM: resonancia nuclear magnética; SC: síndrome carcinoide; SST: somatostatina; TNEs: tumores neuroendocrinos; TAC: tomografía axial computarizada; *Según disponibilidad; **Progresión de la enfermedad sugestiva de enfermedad desdiferenciada; ***imágenes convencionales (TAC o RNM) a criterio del médico, de acuerdo con localización de la enfermedad metastásica, p. ej. TAC de tórax, RNM cerebral o de columna, etc.

Fuente: elaboración propia.

El seguimiento es a largo plazo, los intervalos se pueden ampliar a 1-2 años a medida que aumenta la duración del seguimiento (>5 años),

excepto en G3 NEN, donde los intervalos más cortos.

1B. Seguimiento TNEs intestino delgado con enfermedad residual o metastásica

Grado histológico	5 HIAA orina 24 horas	TAC o RNM de abdomen	PET/CT Galio-68, HYNIC-TOC/ SPECT CT, Octreoscan/ SPECT CT*	PET/CT FDG-18	Otras imágenes específicas***	NT-ProBNP	Ecocardiograma transthorácico
G1 y G2 (Ki-67 < 5%)	Basal, C/6-12 m	C/6-12 m	Al diagnóstico y a los 2 años. Posteriormente C/M	Solo indicado en caso de: -Rápida progresión (<6 m) - Progresión sin expresión o expresión heterogénea de SSTR - Ki-67 > 10%	Solo si sospecha compromiso órgano específico	Inicio, posterior si sospecha de ICC, valvulopatía o 5HIAA > 58 mg/24h	Al diagnóstico o en caso de: NT-Pro BNP ≥ 260 pg/ml, 5-HIAA > 58 mg/24h, sospecha de ICC o valvulopatía
G2 (Ki-67 ≥ 5%)	Basal, C/ 3-6 m	C/3-6 m	Al diagnóstico y al año. Posteriormente C/M				

G3	Basal, C/ 3 m	C/3 m	Al diagnóstico y si hay sobre expresión de receptores al momento de sospecha de recurrencia	Basal y en sospecha de recurrencia	
----	---------------	-------	---	------------------------------------	--

Nota. 5 HIAA: ácido 5 hidroxindolacético; C/M: según criterio médico; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; m: meses; mts: metástasis; PET: tomografía con emisión de positrones; QX: quirúrgico; RNM: resonancia nuclear magnética; SSTR: receptores somatostatina; SC: síndrome carcinoide; TNEs: tumores neuroendocrinos; TAC: tomografía axial computarizada; *Según disponibilidad; **Progresión de la enfermedad sugestiva de enfermedad desdiferenciada; ***Imágenes convencionales (TAC o RNM) a criterio del médico, de acuerdo con la localización de la enfermedad metastásica, p. ej. TAC de tórax, RNM cerebral o de columna, etc.

Fuente: elaboración propia.

- 30. El seguimiento bioquímico con 5-HIAA debe hacerse cada 3 meses para los casos aún no controlados y cada 6 meses en aquellos con buen control.
- 31. Se recomienda mantener el tratamiento con AS en pacientes con SC, independientemente del control tumoral u hormonal, a menos que exista contraindicación para continuarlo, pues al retirarlo se puede ocasionar una exacerbación de los síntomas.

Discusión

Los pacientes con TNE intestinales y SC representan desafíos únicos en términos de diagnóstico y manejo clínico. Este consenso busca establecer pautas estandarizadas para mejorar la atención a pacientes con esta patología, reconociendo su relevancia clínica y la necesidad de un enfoque consensuado.

Con respecto a las recomendaciones propuestas en este consenso sobre el diagnóstico, lo que se busca es sensibilizar a los médicos para incluir el SC como un diagnóstico diferencial, lo que permitiría una detección más temprana y un inicio de tratamiento más oportuno. Los síntomas

de sospecha diagnóstica más relevantes son el enrojecimiento de la piel sin sudoración (*flushing* seco) (8), la diarrea de características secretoras y el dolor abdominal tipo cólico (31), sobre todo cuando estos síntomas son desencadenados por el consumo de ciertos alimentos y bebidas ricos en aminoácidos aromáticos, principalmente triptófano, el precursor de la serotonina (2, 32). Dentro del estudio de dichos pacientes, se destaca la importancia de cuantificar los niveles en orina de 24 horas de 5-HIAA (8). Al estudiarse inicialmente, las modalidades de imagen preferidas de elección para diagnóstico y estadificación son las de TAC o de RMN de abdomen con contraste en fase arterial, dadas sus características de rendimiento diagnóstico y disponibilidad, y cuando se ha confirmado el diagnóstico, a todos los pacientes con TNE intestinales se les deben realizar estudios funcionales de medicina nuclear, especialmente PET-CT con 68Ga-DOTA-péptido o, como alternativa, una gammagrafía con octreotida radiomarcada (8). Hubo consenso en realizar tamización periódica de enfermedad cardiaca carcinoide en estos pacientes con la medición en sangre de NT-proBNP y la realización de ecocardiografía transtorácica (33-34).

Con respecto al diagnóstico y la clasificación histopatológica, se consensuó que la clasificación de la OMS del año 2022 debe ser empleada (7) y, para la estratificación pronóstica, los expertos recomiendan basarse en la clasificación TNM de la ENETS (2).

Se revisaron las diferentes estrategias terapéuticas recomendadas a nivel internacional y que se puedan aplicar en Colombia, por lo que el consenso propone, como pilar principal del tratamiento para el control de la secreción hormonal, el uso de análogos de somatostatina, sin embargo, se debe evaluar la opción de manejo quirúrgico con intención curativa o paliativa, así como las terapias locorregionales a nivel hepático. El tratamiento con terapia de péptidos radiomarcados con radionucleidos (*PRRT*, según sus siglas en inglés) debe considerarse como segunda o tercera línea de manejo, en aquellos pacientes con fuerte expresión de receptores de somatostatina y se debe priorizar la evaluación y el manejo del compromiso valvular severo, antes de tratamientos quirúrgicos o terapias locorregionales hepáticas, o incluso antes de *PRRT* (8).

Las recomendaciones propuestas para el seguimiento están dirigidas a facilitar la detección de progresión de la enfermedad, permitiendo ajustes en el tratamiento de manera oportuna. Es importante reconocer que la frecuencia del seguimiento varía según las características histológicas, de imágenes y clínicas, por tanto, la monitorización de los pacientes se debe individualizar (29–30). Finalmente, es recomendable que las decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con TNE intestinales secretores sean discutidas en una junta multidisciplinaria de especialistas en TNE (35).

Las limitaciones del presente estudio incluyen las inherentes a la metodología seleccionada, que abarca la ausencia de calificación de la evidencia y del peso de las recomendaciones.

Conclusiones

Si bien la incidencia de TNE intestinales secretores es baja, la evolución de larga duración permite que la prevalencia sea mayor, lo que

implica la necesidad de mantener un nivel de sospecha clínica para mejorar su detección, pues es una condición que afecta significativamente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados. Es claro que los TNE intestinales representan un desafío tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, por lo cual se recomienda su manejo en grupos multidisciplinarios con experiencia en neoplasias neuroendocrinas, con el objetivo de impactar en el pronóstico y en la calidad de vida del paciente de manera favorable.

Contribución de los autores

Luis Felipe Fierro Maya: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Claudia P. Córdoba Carreño: escritura del borrador original, revisión y edición; Andrés A. Cuéllar Cuéllar: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Helena Facundo Navia: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Andrés Flórez Romero: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Angélica M. González Clavijo: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Deyanira González Devia: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Oscar A. Guevara Cruz: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Julián G. Rojas Camacho: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Leonardo J. Rojas Melo: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Alejandro Román González: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Alfredo E. Romero Rojas: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Jesús O. Sánchez Castillo: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición; Mireya Tapiero García: conceptualización, escritura del borrador original, revisión y edición.

Implicaciones éticas

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

Declaración de fuentes de financiación

El desarrollo de este consenso fue financiado por la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE). El contenido y las conclusiones son responsabilidad exclusiva de los autores y de la ACE.

Los participantes de este consenso recibieron honorarios de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, sin embargo, para evitar la influencia de conflictos de intereses, se tomaron las siguientes medidas: se les pidió a los participantes que desglosaran potenciales conflictos antes de dar inicio a su participación en el consenso; se les solicitó mantener una actitud transparente y ética a lo largo del proceso, y no se incluyeron participantes que tuvieran una relación laboral directa con alguna entidad farmacológica.

Agradecimientos

Los autores del consenso expresan su agradecimiento a la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Además, agradecen por el apoyo en la planeación y desarrollo del proyecto a la compañía Neurobusiness®.

Referencias

- [1] Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, *et al.* Tumores neuroendocrinos: un desafío transversal. *Rev Méd Chile.* 2021;149(6):888-98. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000600888>
- [2] Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, Ćwikła JB, *et al.* Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix – update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2022;73(3):549-83. <https://doi.org/10.5603/EPa2022.0052>
- [3] Krishnan M, Tuma F. Intestinal carcinoid cancer. En: StatPearls [internet]. Treasure Island, Florida: StatPearls Publishing; 2023 [citado 2023 nov. 16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448121/>
- [4] Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, Boeck S, Grossman A, Nölting S, *et al.* Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):404-15. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30401-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30401-1)
- [5] Clift AK, Kidd M, Bodei L, Toumpanakis C, Baum RP, Oberg K, *et al.* Neuroendocrine neoplasms of the small bowel and pancreas. *Neuroendocrinology.* 2020;110(6):444-76. <https://doi.org/10.1159/000503721>
- [6] Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):471-87. <https://doi.org/10.3322/caac.21493>
- [7] Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-54. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>
- [8] Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, *et al.* European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(7):e13146. <https://doi.org/10.1111/jne.13146>
- [9] Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol.* 2020;2020:8341426. <https://doi.org/10.1155/2020/8341426>
- [10] Fierro-Maya LF, Prieto C, Garavito-G G, González-C AM, Muleth Y, Carreño JA. Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado. *Rev Colomb Cancerol.* 2018;22(3):105-11. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- [11] Wolin EM, Benson III AB. Systemic treatment options for carcinoid syndrome: a systematic review. *Oncology*. 2019;96(6):273–89. <https://doi.org/10.1159/000499049>
- [12] Cuyle PJ, Geboes K, Carton S, Casneuf V, Decaestecker J, De Man M, *et al.* Current practice in approaching controversial diagnostic and therapeutic topics in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm management. Belgian multidisciplinary expert discussion based on a modified Delphi method. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(4):643–53.
- [13] Ma X, Ding Y, Li W, Li Q, Yang H. Diagnosis and management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by nuclear medicine: update and future perspective. *Front Oncol*. 2022;12:1061065. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1061065>
- [14] Scott AT, Howe JR. Management of small bowel neuroendocrine tumors. *J Oncol Pract*. 2018;14(8):471–82. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00135>
- [15] Romero-Collado A. Elementos esenciales para elaborar un estudio con el método (e)Delphi. *Enferm Intensiva*. 2021;32(2):100–4. <https://doi.org/10.1016/j.enfie.2020.09.003>
- [16] Shang Z. Use of Delphi in health sciences research: a narrative review. *Medicine*. 2023;102(7):e32829. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032829>
- [17] Donohoe H, Stollefson M, Tennant B. Advantages and limitations of the e-Delphi technique: implications for health education researchers. *Am J Health Educ*. 2012;43(1):38–46. <http://dx.doi.org/10.1080/19325037.2012.10599216>
- [18] García Valdés M, Suárez Marín M. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. *Rev Cubana Salud Pública*. 2013;39(2):253–67.
- [19] Jünger S, Payne SA, Brine J, Radbruch L, Brearley SG. Guidance on Conducting and REporting DElphi Studies (CREDES) in palliative care: recommendations based on a methodological systematic review. *Palliat Med*. 2017;31(8):684–706. <https://doi.org/10.1177/0269216317690685>
- [20] van Zuuren EJ, Logullo P, Price A, Fedorowicz Z, Hughes EL, Gattrell WT. Existing guidance on reporting of consensus methodology: a systematic review to inform ACCORD guideline development. *BMJ Open*. 2022;12(9):e065154. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065154>
- [21] Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, Duh MS, Goldman J, Sahai V, *et al.* Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenterretrospectivechartreviewstudy. *Oncologist*. 2014;19(9):930–6. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0120>
- [22] Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, *et al.* Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35(1):14–23. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.69.2780>
- [23] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, *et al.* Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125–35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1607427>
- [24] Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, *et al.* Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5075–86. <https://doi.org/10.2147/dddt.s84177>
- [25] Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(3):R145–56. <https://doi.org/10.1530/erc-18-0495>

- [26] Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, *et al.* Octreotide versus octreotide plus interferon- α in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(8):761–71. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00481-7](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00481-7)
- [27] Lee L, Ito T, Jensen RT. Everolimus in treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, side-effects, resistance and factors affecting its place in the treatment sequence. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):909–28. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1476492>
- [28] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Hörsch D, Winkler RE, *et al.* Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2011;378(9808):2005–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61742-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61742-x)
- [29] Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, *et al.* Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844–60. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
- [30] Singh S, Moody L, Chan DL, Metz DC, Strosberg J, Asmis T, *et al.* Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1597–604. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2428>
- [31] Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, *et al.* Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(30):4537–56. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i30.4537>
- [32] de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: update on the pathophysiology and treatment. *Clinics.* 2018;73(supl. 1):e490s. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e490s>
- [33] Baron T, Bergsten J, Albåge A, Lundin L, Sörensen J, Öberg K, *et al.* Cardiac imaging in carcinoid heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(11):2240–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.12.030>
- [34] Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasińska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? *Kardiologia Pol.* 2022;80(10):990–1001. <https://doi.org/10.33963/KPa2022.0222>
- [35] Trikalinos NA, Hammill C, Liu J, Navale P, Winter K, Chatterjee D, *et al.* Preliminary experience with a new institutional tumor board dedicated to patients with neuroendocrine neoplasms. *Abdom Radiol.* 2022;47(12):4096–102. <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03707-x>

Anexo 1. Algoritmos y resultados de la búsqueda sistemática en bases de datos

Base de datos	Algoritmos de búsqueda	Artículos seleccionados
PubMed	("Carcinoid Tumor*" [Mesh] NOT Lung NOT Kidney NOT Ovar* NOT Rect* NOT Ear NOT Append* NOT Bronch* NOT Pancrea* NOT Mediastinum NOT Thym*) OR ("Carcinoid Tumor*" NOT Lung NOT Kidney NOT Ovar* NOT Rect* NOT Ear NOT Append* NOT Bronch* NOT Pancrea* NOT Mediastinum NOT Thym*) OR ("Malignant Carcinoid Syndrome"[Mesh] NOT Lung NOT Kidney NOT Ovar* NOT Rect* NOT Ear NOT Append* NOT Bronch* NOT Pancrea* NOT Mediastinum NOT Thym*) OR ("Malignant Carcinoid Syndrome" NOT Lung NOT Kidney NOT Ovar* NOT Rect* NOT Ear NOT Append* NOT Bronch* NOT Pancrea* NOT Mediastinum NOT Thym*) OR ("Midgut NET*" NOT Rect* NOT Append* NOT Pancrea*) OR ("Gastrointestinal Carcinoid Tumor*" NOT Rect* NOT Append* NOT Pancrea*) OR ("Intestinal Neuroendocrine Tumor*" NOT Rect* NOT Append* NOT Pancrea*) AND ("Clinical Laboratory Techniques"[Mesh] OR "Diagnostic Imaging"[Mesh] OR "Carcinoid Tumor/diagnosis"[Mesh] OR "Carcinoid Heart Disease"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Diagnostic" OR "Symptoms" OR "Functional imaging" OR "Molecular diagnosis" OR "Histopathological diagnosis") OR ("Neoplasm Staging" [Mesh] OR "Stage" OR "TNM") OR ("Palliative Care"[Mesh] OR "Carcinoid Tumor/surgery"[Mesh] OR "Carcinoid Tumor/radiotherapy*" [Mesh] OR "Drug Therapy"[Mesh] OR "Efficacy" OR "Safety" OR "Treatment" OR "Supportive care" OR "Surgical") OR ("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Long-term care"[Mesh] OR "Progressive Patient Care"[Mesh] OR "Follow Up" OR "After Treatment" OR "Biochemical Control" OR "Symptom Control" OR "Outcome*") [5 years, ENG/SPA, Humans, Free Full Text, Abstract Available]	40
Lilacs	(Carcinoid Tumor* AND NOT Lung AND NOT Kidney AND NOT Ovar* AND NOT Rect* AND NOT Ear AND NOT Append* AND NOT Bronch* AND NOT Pancrea* AND NOT Mediastinum AND NOT Thym*) OR (Malignant Carcinoid Syndrome AND NOT Lung AND NOT Kidney AND NOT Ovar* AND NOT Rect* AND NOT Ear AND NOT Append* AND NOT Bronch* AND NOT Pancrea* AND NOT Mediastinum AND NOT Thym*) OR (Midgut NET* NOT Rect* NOT Append* AND NOT Pancrea*) OR (Gastrointestinal Carcinoid Tumor* AND NOT Rect* AND NOT Append* AND NOT Pancrea*) OR (Intestinal Neuroendocrine Tumor* AND NOT Rect* AND NOT Append* AND NOT Pancrea*) AND (Clinical Laboratory Techniques OR Diagnostic Imaging OR Carcinoid Heart Disease OR Practice Guidelines OR Diagnostic OR Symptoms OR Functional imaging OR Molecular diagnosis OR Histopathological diagnosis) OR (Neoplasm Staging OR Stage OR TNM) OR (Palliative Care OR Drug Therapy OR Radiotherapy OR Efficacy OR Safety OR Treatment OR Supportive care OR Surgical) OR (Treatment Outcome OR Long-term care OR Progressive Patient Care OR Follow Up OR After Treatment OR Biochemical Control OR Symptom Control OR Outcome*) [5 years, ENG/SPA, Full Text]	3

Embase	('carcinoid'/dm OR 'carcinoid syndrome'/dm OR 'gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor'/dm OR 'small intestine tumor'/dm) AND ('cohort analysis'/de OR 'human'/de OR 'meta analysis'/de OR 'practice guideline'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('diagnosis'/lnk OR 'drug therapy'/lnk OR 'radiotherapy'/lnk OR 'surgery'/lnk OR 'therapy'/lnk) AND ('article'/it OR 'review'/it) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [abstracts]/lim AND [medline]/lim NOT CASE NOT SERIES NOT ENDONASAL NOT ANIMAL NOT EXPERIMENTAL [Free Article]	12
--------	--	----

Fuente: elaboración propia.

Anexo 2. Preguntas del consenso y resultados (primera iteración)

Afirmación	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil	% de respuesta	Resultado
1. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye ruborización paroxística de la piel y telangiectasias.	8,07	0,73	8	0,75	100	Consenso
2. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye diarrea secretora usualmente acompañada de dolor abdominal.	8,36	0,93	9	1	92,86	Consenso
3. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica de enfermedad cardíaca carcinoide incluye engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide que conduce a insuficiencia tricuspídea y estenosis de la válvula pulmonar.	7,29	1,98	8	1	85,71	Consenso

4. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye broncoespasmo paroxístico.	6,93	1,82	7	2,75	64,29	Consenso
5a. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [alcohol].	7,57	2,14	8,5	1,75	78,57	Consenso
5b. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [comidas picantes o ricas en tiramina (queso, vino tinto, aguacate, chocolate)].	7,86	2,03	9	1	85,71	Consenso
5c. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [estrés].	7,5	1,79	8	2	78,57	Consenso
5d. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [medicamentos (inhibidores de la recaptación de serotonina)].	7,64	1,86	8,5	2	78,57	Consenso
6. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la concentración de cromogranina A (CgA) en plasma o suero.	6,5	3,06	8	6	64,29	Consenso
7. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil evaluar la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).	8,93	0,27	9	0	100	Consenso

8. La medición plasmática de 5-HIAA como parte del diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide es una alternativa efectiva a la orina, sin embargo, su disponibilidad es limitada.	7,14	2,48	8	2	78,57	Consenso
9. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, actualmente no se recomienda determinar niveles de serotonina en sangre.	8,21	1,84	9	0	85,71	Consenso
10. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).	6,93	2,89	8,5	4,25	71,43	Consenso
11. Los estudios de imagen para el diagnóstico y la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores incluyen enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN).	7,79	1,76	9	2,5	71,43	Consenso
12. El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores, ya que su uso es limitado por ser un estudio operador dependiente que solamente suele detectar lesiones secundarias como adenopatías o fibrosis mesentérica.	7,86	2,54	9	0,75	85,71	Consenso

13. La tomografía trifásica con contraste intravenoso es un método de imagen que se recomienda para localizar y estadificar TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, ya que es bastante utilizado debido a su amplia disponibilidad.	8,43	0,85	9	1	92,86	Consenso
14. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con ⁶⁸ Ga-DOTA para localizar y estadificar TNE intestinales secretores con lesiones tumorales menores de 1 centímetro en pacientes colombianos, debido a su alta sensibilidad de detección.	7,57	1,28	8	1,75	78,57	Consenso
15. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸ F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) para la estadificación de TNE intestinales, secretores de alto grado o pobremente diferenciados en pacientes colombianos.	8,29	0,73	8	1	100	Consenso
16. Para el estadiaje de TNE intestinales secretores en pacientes colombianos se recomienda que una gammagrafía de receptores de somatostatina (SRI) se realice en correlación con una TAC/RMN multifásica, como alternativa al PET Galio 68 DOTA, cuando no esté disponible.	8,64	0,50	9	1	100	Consenso

17. Se recomienda determinar el pronóstico de los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con base en las clasificaciones de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), en lugar del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).	7,64	2,27	9	2	85,71	Consenso
18. Todos los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores deben ser interrogados y examinados por síntomas y signos físicos, incluyendo fatiga, disnea, presión venosa yugular elevada, soplos cardiacos, hepatomegalia, edema periférico o ascitis, como abordaje diagnóstico de cardiopatía carcinoide.	8,93	0,27	9	0	100	Consenso
19. Se debe realizar un ecocardiograma ante la elevación de 5-HIAA, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardiaca derecha.	7,79	2,55	9	0	78,57	Consenso
20a. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [tanto el índice mitótico como el índice proliferativo Ki-67 sirven como factores pronósticos].	8,5	1,60	9	0	92,86	Consenso
20b. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consta de un esquema general para evaluar el grado tumoral].	7,79	2,52	9	1	85,71	Consenso

<p>20c. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [se deben clasificar en tres grados según la agresividad histopatológica: grado 1 (bajo, bien diferenciado), grado 2 (intermedio, bien diferenciado) y grado 3 (alto, poco diferenciado), con base en la apariencia, las tasas mitóticas y el comportamiento (invasión de otros órganos o invasión vascular)].</p>	6,14	3,08	7	4,75	50	Consenso
<p>21. Se recomienda que, en el caso de un paciente colombiano con TNE intestinales secretores multifocales, la valoración del índice proliferativo Ki-67 se realice en el tumor de mayor tamaño o en el de mayor invasión local, así como determinar el índice Ki-67 por separado en el tejido del tumor primario, las metástasis regionales y las metástasis a distancia (si aplica).</p>	6,71	2,87	8	3,75	64,28	Consenso
<p>22. Además del Ki-67 y el índice mitótico, durante la evaluación microscópica e histopatológica de TNE intestinales secretores en un paciente colombiano, se deben tomar en cuenta la invasión mesentérica, la invasión perineural y linfovascular, así como la inmunohistoquímica para cromogranina A y sinaptofisina.</p>	7,29	2,61	8	1,75	78,57	Consenso

23. Como parte de la evaluación macroscópica histológica en TNE intestinales secretores de un paciente colombiano, se deben evaluar el tamaño tumoral, el número de lesiones primarias, el número de ganglios, los depósitos mayores de 2 centímetros en el mesenterio y los márgenes quirúrgicos.	7,29	2,33	8	0,75	78,57	Consenso
24. Es útil cuantificar la enolasa específica neuronal (NSE, según sus siglas en inglés) en suero para el diagnóstico y seguimiento de los TNE intestinales secretores, grado 3, en pacientes colombianos.	4,57	3,48	3,5	7,25	35,71	Rechazo
25. Es recomendable analizar la 5-HIAA en orina en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en dos recolecciones de 24 horas, debido a la importante variabilidad de esta.	7,29	2,61	8	1,75	78,57	Consenso
26. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, las mediciones de cromogranina A suelen ser mayores con relación a la severidad de la enfermedad, así como la presencia de síndrome carcinoide o metástasis hepáticas.	6,14	2,54	6,5	2,75	50	Disenso
27. Para la detección de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda utilizar un nivel de corte de NT-proBNP de 235–260 pg/ml, debido a su alta sensibilidad y especificidad.	6,93	2,27	7,5	3,25	71,43	Consenso

28. Se recomienda que, de ser posible, en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, se lleve a cabo la resección del tumor primario, ganglios linfáticos y fibrosis mesentérica en todos los estadios tumorales.	7,5	1,29	7,5	1,75	78,57	Consenso
29. Se recomienda la citorreducción paliativa del tumor en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores cuando la masa tumoral puede reducirse al menos 90%.	5,93	3,36	7	6,5	64,28	Consenso
30. Se recomienda realizar laparotomía exploradora diagnóstica para la búsqueda de lesiones focales en el intestino, no identificadas en exámenes preoperatorios, en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores sintomáticos o con metástasis hepáticas.	3,5	2,85	2	3,75	14,29	Rechazo
31. En el caso de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda la administración de medicamentos para falla cardíaca, así como valorar si existen indicaciones para cirugía cardíaca.	7,5	2,21	8	1	78,57	Consenso
32. El pilar principal del tratamiento del paciente colombiano con síndrome carcinoide debe ser el uso de análogos de somatostatina (SSA) de larga duración, como octreotida y lanreotida, con administración cada 4 semanas.	8,64	0,63	9	0,75	100	Consenso

33. El uso de loperamida y telotristat de etilo es recomendable en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores para el control de la diarrea.	6,93	2,30	7,5	2,5	71,43	Consenso
34. Cuando los síntomas del síndrome carcinoide en el paciente colombiano son moderados o graves, la administración de SSA de larga duración debe ser combinada con octreotida de acción corta.	8,21	0,80	8	1	100	Consenso
35. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en periodo de generalización de la enfermedad con progresión durante el tratamiento SSA y con alta expresión de receptores de somatostatina, se recomienda la terapia con análogos de somatostatina marcados con isótopos (terapia con radionúclidos de receptores de péptidos).	8	1,30	8,5	1,75	85,71	Consenso
36. La terapia con ¹⁷⁷ Lu DOTATATE es una opción terapéutica para pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con enfermedad metastásica o inoperable.	8,57	0,85	9	0,75	92,86	Consenso
37. En pacientes colombianos con síndrome carcinoide, sobre todo refractario, se recomienda la terapia de embolización hepática transarterial para controlar los síntomas.	7,36	2,17	8	2	85,71	Consenso
38. La resección hepática es efectiva para tratar el síndrome carcinoide, pero no se recomienda si la cardiopatía carcinoide es grave y en esta situación, se debe realizar el reemplazo de la válvula antes.	7,36	2,20	8	2,5	71,43	Consenso

39. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, se recomienda asesoramiento nutricional para mejorar el estado nutricional y evitar los alimentos que puedan desencadenar los síntomas carcinoides.	8,36	0,84	8,5	1	92,86	Consenso
40. Es imperativo que cada decisión sobre el tratamiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores sea dinámica, siguiendo una evaluación multidisciplinaria especializada e individualizada.	9	0	9	0	100	Consenso
41. El seguimiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores, así como los estudios de laboratorio e imagen deben planificarse con base al grado de diferenciación y extensión de la enfermedad.	8,64	0,63	9	0,75	100	Consenso
42a. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [la determinación de la NT-proBNP debe repetirse mínimo cada 12 meses].	7,86	2,14	9	1	85,71	Consenso
42b. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [si existe progresión de la enfermedad, el seguimiento y monitoreo debe llevarse a cabo más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 meses)].	8	1,66	9	1,75	92,86	Consenso
43. Se recomienda continuar el mismo tratamiento en pacientes colombianos con síndrome carcinoide, cuyos síntomas se encuentren controlados.	8,29	1,14	9	1	92,86	Consenso

44a. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [terapia de citorreducción/ cambio de tratamiento sistémico].	7,64	1,78	8	1,5	92,86	Consenso
44b. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [aumento de la dosis de los SSA de larga duración].	6,93	2,73	8	0	78,57	Consenso
44c. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [acortamiento del intervalo de administración de los SSA de larga duración].	7,79	1,76	8	0,75	92,86	Consenso
45. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, la repetición de terapia locorregional está recomendada, siempre y cuando la función hepática se encuentre preservada y en ausencia de cardiopatía carcinoide severa.	8,14	1,56	8,5	1	92,86	Consenso
46a. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática del síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [monitoreo del alivio de los síntomas mensualmente (primeros 2-3 meses) y, una vez logrado, a intervalos de 4 a 6 meses].	8,14	1,61	9	1	92,86	Consenso

46b. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática del síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [evaluación de pruebas bioquímicas e imagen cada 4–6 meses].	7,86	1,61	8	1	85,71	Consenso
---	------	------	---	---	-------	----------

Fuente: elaboración propia.

Anexo 3. Comentarios de primera iteración

En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye ruborización paroxística de la piel y telangiectasias

Resumen de comentarios:

Se debe aclarar qué es un “flushing” seco.

No olvidar diarrea crónica. Manifestaciones de S carcinoide atípico.

“Flushing” seco.

El “flushing” es seco, no húmedo.

Características de la ruborización: localización (cabeza, cuello, tronco superior), factores precipitantes. Telangiectasias en síndrome carcinoide crónico.

Creo que sobra telangiectasias, ya es muy tarde.

En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye diarrea secretora usualmente acompañada de dolor abdominal

Resumen de comentarios:

No siempre acompañado de dolor abdominal.

Características adicionales de la diarrea: generalmente en ayunas.

La sensibilidad y especificidad de la clínica de diarrea en cualquier paciente no es buena; incluso en TNE, que se ha reportado que puede ser multifactorial, incluyendo pacientes con resecciones intestinales y productores de serotonina.

En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica de enfermedad cardíaca carcinoide incluye engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide, que conduce a insuficiencia tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar

Resumen de comentarios:

Estenosis o insuficiencia válvula pulmonar.

Estos signos corresponden a una complicación del síndrome carcinoide llamada cardiopatía carcinoide, que está presente en un 20–50% de los pacientes.

Estoy de acuerdo en que el compromiso de lado derecho es el más común, pero se debe dejar claro que también puede existir compromiso de válvulas izquierdas.

No es muy frecuente el compromiso de la válvula pulmonar directo ni secundario más la falla cardíaca.

Válvula pulmonar: más frecuente regurgitación que estenosis.

La palabra clínicamente no aplica; esa descripción corresponde a imágenes, que puede incluir ecocardiograma, resonancia o tomografía cardíaca.

En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye broncoespasmo paroxístico

Resumen de comentarios:

Frecuencia del 15%.

El broncoespasmo es mediado por histamina y se presenta en solamente un 5% de los pacientes.

No es frecuente.

Manifestación poco frecuente (15%) de los casos.

En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir:

Alcohol

Comidas picantes o ricas en tiramina (queso, vino tinto, aguacate, chocolate)

Estrés

Medicamentos (inhibidores de la recaptación de serotonina)

Resumen de comentarios:

La evidencia de medicamentos inhibidores de recaptación de serotonina como desencadenante de síntomas procede de reportes de caso.

La sensibilidad y especificidad de la clínica no es buena.

En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la concentración de cromogranina A (CgA) en plasma o suero

Resumen de comentarios:

Como parte del estudio.

La cromogranina A es útil para el diagnóstico de TNE, como marcador no específico.

Indirectamente la cromogranina A acompaña a 5-HIAA.

La cromogranina A es importante como seguimiento en todas las neoplasias neuroendocrinas, no es útil en el contexto de síndrome carcinoide. Se debe realizar diagnóstico de s carcinoide con ac 5 OH indol acético.

La cromogranina es útil para el seguimiento no para diagnóstico y no es específico de síndrome carcinoide.

Baja utilidad como diagnóstico, alta tasa de falsos positivos y negativos. Útil como marcador pronostico.

En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil evaluar la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)

Resumen de comentarios:

Se debe discutir si en este punto es necesario aclarar la dieta que se debe hacer para la recolección de la muestra.

La piedra angular.

La medición plasmática de 5-HIAA como parte del diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide es una alternativa efectiva a la orina, sin embargo, su disponibilidad es limitada

Resumen de comentarios:

Depende de la zona del país.

Además de poca disponibilidad, hay poca estandarización.

Debemos verificar si existe en Colombia un laboratorio que lo procese, si no hay, no sé si valga la pena colocar esta recomendación.

Revisar con los laboratorios y las ciudades la posibilidad de esta prueba.

En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, actualmente no se recomienda determinar niveles de serotonina en sangre

Resumen de comentarios:

Hay dificultades en la estandarización de la prueba.

¿Pregunta cascarita?

En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)

Sin comentarios

Los estudios de imagen para el diagnóstico y la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores incluyen enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN)

Resumen de comentarios:

Cuando no se cuenta con medicina nuclear.

No como examen inicial.

No debería ser la primera opción, pero es una opción.

Falta comentar en 5 H-IAA en plasma que no está disponible, también amerita discutir sobre el nET TEST. Bevere M *et al.* Dianosticis 2023 Augu 31;13(17).

El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores, ya que su uso es limitado por ser un estudio operador dependiente que solamente suele detectar lesiones secundarias como adenopatías o fibrosis mesentérica

Resumen de comentarios:

La ultrasonografía puede ser útil para detectar metástasis hepáticas y tiene ventajas en su bajo costo y mayor.

Sugiero aclarar que se refiere al ultrasonido transabdominal.

Pero el primer abordaje suele ser una ecografía, se encuentran una lesión metastásica y se inicia el estudio.

La tomografía trifásica con contraste intravenoso es un método de imagen que se recomienda para localizar y estadificar TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, ya que es bastante utilizado debido a su amplia disponibilidad

Resumen de comentarios:

100% de acuerdo con el beneficio del TAC Abdominal en tres fases, pero no por su amplia disponibilidad, sino por su capacidad para la detección de lesiones hepáticas metastásicas.

Falta capacitación de muchos centros de radiología.

Sugiero aclarar que es tomografía abdomino-pélvica computarizada y retirar la afirmación de la amplia disponibilidad como causa de su elección.

Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 68Ga-DOTATOC para localizar y estadificar TNE intestinales secretores con lesiones tumorales menores de 1 centímetro en pacientes colombianos, debido a su alta sensibilidad de detección

Resumen de comentarios:

Excepto para menores de 5 mm.

Estoy 100% de acuerdo con que el PET Galio debe ser realizado para estadificación de TNE intestinal, pero se debe aclarar que no es por el tamaño de la lesión primaria, sino que debe ser realizado en la estadificación de neoplasias neuroendocrinas intestinales bien diferenciadas.

La pregunta parece confusa. Entre más pequeña la lesión, menos sensible.

No solo en tumores menores de 1 cm, se deben realizar imágenes para receptores de somatostatina a todos los pacientes con TNE bien diferenciados, para localización y estadificación.

Es importante aclarar que el péptido que utilizamos en Colombia para diagnóstico actualmente es el NOC, el aprobado actualmente por la FDA y por la EMA es el TATE y el TOC es el que estamos usando actualmente para tratamiento, por lo que sería conveniente, y de forma global, escribir *PET-CT68Ga-DOTA-péptido*. Asimismo, referir su utilidad como previo a la terapia con lutecio.

En todos para estadificación y definir futuras líneas de manejo.

Sugiero revisar la manera de presentar esta afirmación, pues la indicación no es el tamaño menor a 1 cm y considero adecuado mencionar la buena diferenciación de la lesión.

Debe ser utilizado en la estadificación primaria de tumores neuroendocrinos bien diferenciados. No esperar a tener un *PET-CT* con galio para iniciar estudios de biopsia, función e ir planteando un tratamiento.

Útil para estadificar en todos los pacientes, independiente del tamaño (considero retirar el término de menores de 1 cm). Disponibilidad también de DOTANOC y DOTATE.

Retiraría el tamaño, se re-estadifica cuando es posible.

Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) para la estadificación de TNE intestinales secretores de alto grado o pobremente diferenciados en pacientes colombianos

Resumen de comentarios:

Es útil en TNE grado histológico 2, con índice de proliferación Ki-67 de 10% o más.

Sería importante realizarlo en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, en especial a quienes se está considerando para realizar terapia con lutecio. También, debemos discutir cuál va a ser el corte de Ki-67 para definir alto grado.

En esta pregunta sería un poco más específico y diría: en paciente con Ki-67 > 10% o en aquellos en los que el comportamiento biológico y progresión no se relacione con su grado histológico.

Sugiero definir claramente lo que consideramos como alto grado.

Considerar en Ki-67 entre 10-20% y en todos los que sean mayores del 20% (opinión de expertos).

Para el estadiaje de TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, se recomienda que una gammagrafía de receptores de somatostatina (SRI) se realice en correlación con una TAC/ RMN multifásica, como alternativa al PET Galio 68 DOTA, cuando no esté disponible

Resumen de comentarios:

Se prefiere una gama cámara con la opción de adquirir imágenes por *SPECT-CT*.

Se recomienda determinar el pronóstico de los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, con base en las clasificaciones de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), en lugar del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Resumen de comentarios:

AJCC está más ampliamente difundida.

Falta una clara correlación entre estadiaje y diferentes terapias específicamente.

Debe existir unificación de criterios en el grupo multidisciplinario en el uso de la clasificación.

Todos los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores deben ser interrogados y examinados por síntomas y signos físicos, incluyendo fatiga, disnea, presión venosa yugular elevada, soplos cardiacos, hepatomegalia, edema periférico o ascitis como abordaje diagnóstico de cardiopatía carcinoide.

Sin comentarios.

Se debe realizar un ecocardiograma ante la elevación de 5-HIAA, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardiaca derecha

Resumen de comentarios:

Se debe tener imagen basal, determinar comunicaciones derechas e izquierdas.

En forma paralela a ProBNP.

Ecocardiograma realizado por cardiólogo con experiencia.

Realizar solo si es mayor a cinco veces el punto de corte superior.

La palabra correcta en español es ecocardiografía. Creo que el algoritmo debe ser NT-ProBNP y si es elevado hacer ecocardiografía, el costo es barato y es PBS.

Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores.

Tanto el índice mitótico como el índice proliferativo Ki-67 sirven como factores pronósticos.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consta de un esquema general para evaluar el grado tumoral.

Se deben clasificar en tres grados según la agresividad histopatológica: grado 1 (bajo, bien diferenciado), grado 2 (intermedio, bien diferenciado) y grado 3 (alto, poco diferenciado), con base en la apariencia, las tasas mitóticas y el comportamiento (invasión de otros órganos o invasión vascular)

Resumen de comentarios:

La clasificación OMS 2022 contempla 3 grados histológicos (1, 2 y 3) dentro de los TNE bien diferenciados.

En cuanto al esquema de la OMS, el nombre adecuado es: "Protocolo de examinación para tumores neuroendocrinos de intestino delgado". En cuanto a los "grados de agresividad", se debe describir como "grado de diferenciación (tumores neuroendocrinos bien diferenciados grado 1, grado 2 y grado 3) y carcinoma neuroendocrino (pobrementemente diferenciado); esto en base a la morfología celular, el Ki-67 y el índice mitótico, no en el comportamiento de invasión a otros órganos, pues todos tienen potencial metastásico".

No por invasión a otros órganos o invasión vascular.

En el apartado 1, el Ki-67 y el índice mitótico es un factor pronóstico y de clasificación. En el apartado tres se clasifican grado 1, 2 y 3, según el Ki-67 y el índice mitótico. La invasión a órganos o invasión vascular tiene que ver con la clasificación TNM (ENETS).

Me parece que podríamos revisar la redacción y precisión de términos en las afirmaciones de este ítem.

El grado 3 no es necesariamente poco diferenciado. Se debe separar el índice de proliferación de la diferenciación.

Se recomienda que, en el caso de un paciente colombiano con TNE intestinales secretores multifocales, la valoración del índice proliferativo Ki-67 se realice en el tumor de mayor tamaño o en el tumor de mayor invasión local, así como determinar el índice Ki-67 por separado en el tejido del tumor primario, las metástasis regionales y las metástasis a distancia (si aplica)

Resumen de comentarios:

No es posible en todo el país y se debe seleccionar solo para la primera bx y repetirlo cada vez que se tenga tejido.

El Ki-67 se realiza tanto en la lesión primaria como en las metastásicas (cuando ha sido llevado a manejo quirúrgico), en un gran porcentaje de pacientes solo se cuenta con biopsia hepática y se toma el mayor valor para realizar la clasificación del tumor.

La biopsia inicial se hace según facilidad, puede ser por tamaño, acceso fácil.

Es cierto que hallazgos de imágenes podrían sugerir el sitio de biopsia, sobre todo en casos en los que se disponga inicialmente de PET 18FDG.

El Ki-67 que se tiene en cuenta es el de mayor índice para definir el grado tumoral.

Me parece que la afirmación puede inducir a procedimientos no indicados y riesgosos.

Cada vez que se obtenga una muestra de tejido, se debe realizar el Ki-67, algunos pacientes solo tienen biopsia de las lesiones metastásicas hepáticas y no se logra biopsia del tumor primario, se deben manejar con el Ki más alto obtenido, pero no es necesario realizar biopsia de todos los sitios de lesión por la dificultad para la toma.

Se debe evaluar en todos los cortes y se reporta, por lo menos, el mayor valor; se debe realizar manual y automatizado.

Solamente si está disponible material para realizarlo.

Además del Ki-67 y el índice mitótico, durante la evaluación microscópica e histopatológica de TNE intestinales secretores en un paciente colombiano, se deben tomar en cuenta la invasión mesentérica, la invasión perineural y linfovascular, así como la inmunohistoquímica para cromogranina A y sinaptofisina

Resumen de comentarios:

Esto es obligatorio y va incluido en el protocolo de evaluación del espécimen.

No tienen que ser secretores para hacer inmunohistoquímica CgA y sinaptofisina son mandatorios, inclusive antes de los índices de división celular.

El Ki-67 y el índice mitótico establecen el grado tumoral; la invasión mesentérica, perineural y linfovascular establecen T en la clasificación TNM (ENETS) y la cromogranina A y la sinaptofisina son importantes para establecer la estirpe neuroendocrina en los estudios de inmunohistoquímica.

Es obligatorio.

Como parte de la evaluación macroscópica histológica en TNE intestinales secretores de un paciente colombiano, se deben evaluar el tamaño tumoral, el número de lesiones primarias, el número de ganglios, los depósitos mayores de 2 centímetros en el mesenterio y los márgenes quirúrgicos

Resumen de comentarios:

Esto va incluido de forma obligatoria en el protocolo de evaluación del espécimen.

Esto es mandatorio en la macro de todos los tejidos de cualquier tumor, incluyendo TNE. Desacuerdo con el tamaño de 2 cm como límite.

Es importante para establecer TNM (ENETS) y tipo de resección R0, R1 o R2.

Es obligatorio.

Sugiero revisar la redacción de la primera frase: "evaluación macroscópica e histológica".

Es útil cuantificar la enolasa específica neuronal (NSE) en suero para el diagnóstico y seguimiento de los TNE intestinales secretores, grado 3, en pacientes colombianos

Resumen de comentarios:

No está disponible en Colombia.

Baja disponibilidad, además de correlación con niveles de NSE y alto grado de división celular.

No es útil en ningún caso de neoplasias neuroendocrinas.

Podría no ser costo-efectivo.

Es recomendable analizar la 5-HIAA en orina en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, en dos recolecciones de 24 horas, debido a la importante variabilidad de esta

Resumen de comentarios:

Tener en cuenta la dieta previa.

No en forma rutinaria, eso aumenta los costos. En algunas oportunidades sí podrá repetirse, como en valores limítrofes o no específicos (< 30 mg/24 h).

Previa dieta y restricción de los medicamentos que puedan alterarlo.

En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, las mediciones de cromogranina A suelen ser mayores con relación a la severidad de la enfermedad, así como la presencia de síndrome carcinoide o metástasis hepáticas

Resumen de comentarios:

Los valores "pueden" estar elevados en pacientes con mayor carga tumoral, pero NO diferencian o NO se elevan más por la presencia de síndrome carcinoide.

Es un marcador de seguimiento y se asocia a progresión y volumen tumoral, pero no se asocia a presencia de síndrome carcinoide.

Confieso que no entiendo la recomendación que queremos dar con esta afirmación.

No diferencias con o sin síndrome carcinoide.

Podría agregarse algo de la especificidad de esta prueba.

Para la detección de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda utilizar un nivel de corte de NT-proBNP de 235-260 pg/ml, debido a su alta sensibilidad y especificidad

Resumen de comentarios:

El punto de corte puede variar según el método analítico usado.

Considero mejor poner cuál es límite superior para considerar presencia de corazón carcinoide.

Encuentro un poco confuso decir "nivel de corte" y dar un rango.

Se debe hacer seguimiento con NT-proBNP.

Se recomienda que, de ser posible, en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, se lleve a cabo la resección del tumor primario, ganglios linfáticos y fibrosis mesentérica en todos los estadios tumorales

Resumen de comentarios:

Cuando el primario es pequeño y asintomático es controvertido.

En estados avanzados (metastásicos), la decisión de cirugía del primario se debe discutir en una junta multidisciplinaria.

El manejo quirúrgico se debe evaluar en cuanto a riesgo/beneficio, teniendo en cuenta: enfermedad localizada vs. enfermedad a distancia (y en este caso, la carga tumoral); el grado de compromiso mesentérico y el riesgo de obstrucción, en caso de NO ser llevado a cirugía.

Podría requerir cirugía valvular cardiaca previa a la resección del tumor.

Riesgosa la afirmación "de ser posible". Quizá mejor recomendar que sean siempre evaluados por un grupo quirúrgico, parte de un grupo experto...

Solo de ser posible técnicamente, evaluando riesgo/beneficio, carga tumoral.

Con metástasis irresecables, hay que hacer consideraciones individuales.

Se recomienda la citorreducción paliativa del tumor en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores cuando la masa tumoral puede reducirse al menos 90 %

Resumen de comentarios:

NANET considera 70%, pero también reducción parcial para manejar síntomas de tumor funcional que no responde a otras estrategias.

Decisión que debe tomarse en junta médica.

En algunas ocasiones, la citorreducción es por: riesgo de obstrucción a nivel hepático, para control SX carcinoide refractario; por lo que es algo arbitrario poner un porcentaje, depende mucho del contexto del paciente.

Evaluación previa de la capacidad funcional residual para decidir Qx.

Encuentro inadecuado afirmar que la indicación de cirugía paliativa es un porcentaje, que resulta ya difícil de determinar. La paliación se refiere a aliviar síntomas y es necesario evaluarla caso a caso.

Debe evaluarse individualmente cada paciente, por riesgo, control de síndrome carcinoide y comorbilidades del paciente.

También se ha demostrado impacto con reducción del 70%.

Podría realizarse citorreducción evaluando riesgo-beneficio.

De acuerdo con citorreducción, pero el porcentaje puede ser menor.

Requiere consideraciones.

Se recomienda realizar laparotomía exploradora diagnóstica para la búsqueda de lesiones focales en el intestino, no identificadas en exámenes preoperatorios, en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores sintomáticos o con metástasis hepáticas

Resumen de comentarios:

No es la estrategia primaria, aunque se puede hacer cuando se lleva a cirugía por otro motivo.

De nuevo, dependiendo del contexto del paciente, no siempre es una necesidad detectar la lesión primaria.

No cuando se está en enfermedad avanzada con primario localizado. Cuando el primario no ha sido localizado, sí probablemente.

Exámenes como PET con Ga 68 son capaces de identificar lesiones intestinales de pequeño tamaño a nivel intestinal.

No siempre se encuentra el tumor primario.

No hay utilidad diagnóstica en la enfermedad metastásica. En caso de lesión no identificada con imágenes preoperatorias no se podría decir que es un TNE intestinal secretor.

Evaluando riesgo-beneficio.

Sería discutible en metástasis hepáticas irresecables, realizar consideraciones individuales.

En el caso de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda la administración de medicamentos para falla cardiaca, así como valorar si existen indicaciones para cirugía cardiaca

Resumen de comentarios:

Según el estado de la falla cardiaca.

La administración de medicamentos para falla dependerá del grado de compromiso.

Además del análogo de somatostatina.

Sugiero evaluación por cardiología y por cirugía cardiovascular si está indicado.

Evaluando riesgo-beneficio, en manejo conjunto con cardiooncología.

En este caso, la falla cardiaca típicamente es derecha, donde depende del volumen, por ende, los medicamentos no serían útiles, excepto furosemida. Pienso que es más importante definir si requiere cirugía o no para su pronóstico.

El pilar principal del tratamiento del paciente colombiano con síndrome carcinoide debe ser el uso de análogos de somatostatina (SSA) de larga duración como octreotida y lanreotida, con administración de cada 4 semanas

Resumen de comentarios:

Se debe aclarar la dosis antiproliferativa: octreotida de 30 mg SC cada 28 días, lanreotida de 120 mg SC cada 28 días. Aclarar la necesidad de dosis inicial de octreotida de acción corta, cuando la opción de tratamiento va a ser el octreotida LAR.

Y tratamientos enfocados a disminuir la carga tumoral.

Algunos pacientes pueden requerir más dosis al mes, teniendo en cuenta que no tenemos telotristat.

Se puede usar también a criterio del tratamiento lanreotida q15 días (Clarinet Forte).

El uso de loperamida y telotristat de etilo es recomendable en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores para el control de la diarrea

Resumen de comentarios:

Que no responden al manejo con análogos.

La respuesta es válida solamente para loperamida, teniendo en cuenta que telotristat no está disponible en Colombia.

La indicación debe explicar el paso a paso del manejo del Sx carcinoide refractario (escalar en dosis de análogo de acción prolongada, adicionar análogo de acción corta, descartar otras causas de diarrea, loperamida, colestiramina). En Colombia, a la fecha no hay disponibilidad de telotristat.

Baja disponibilidad.

El telotristat no se encuentra en el momento disponible en Colombia, sin embargo, se debe establecer la recomendación para su uso. Estos medicamentos deben ser usados solo si no hay control con análogos de somatostatina.

No los pondría juntos. Telotristat no está disponible en Colombia.

Sugiero reformular la afirmación con relación a "manejo de la diarrea", sin afirmar que en todos deba usarse loperamida y entiendo que el telotristat no está en Colombia aún.

No disponibilidad de telotristat en Colombia.

No tenemos telotristat; más bien se debe documentar con elastasa pancreática en materia fecal, calprotectina fecal, optimizar el manejo dietario antidiarreico y revisar otras causas de diarrea concomitante.

Se debe mencionar que a la fecha telotristat es de difícil consecución en Colombia.

Requeriría más detalle de las indicaciones de telotristat.

Cuando los síntomas del síndrome carcinoide en el paciente colombiano son moderados o graves, la administración de SSA de larga duración debe ser combinada con octreotida de acción corta

Resumen de comentarios:

Cuando no responden al manejo con solo análogos de larga duración

Puede en algunos casos adicionar el de corta acción, sobre todo en forma transitoria. En preQx de otras indicaciones o mientras se da otro tipo de tratamiento y con medición de 5-HIAA, previa a la adición del de corta acción.

Pero se debe revisar cuáles son los síntomas.

En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en periodo de generalización de la enfermedad con progresión durante el tratamiento SSA y con alta expresión de receptores de somatostatina, se recomienda la terapia con análogos de somatostatina marcados con isótopos (terapia con radionúclidos de receptores de péptidos)

Resumen de comentarios:

La literatura lo considera como segunda línea y está en curso la comparación con everólimus. También se debe tener en cuenta la disponibilidad.

Dependiendo del tamaño de las lesiones y de ausencia de contraindicación para PRRT lutecio.

Nuevamente, igual que en el diagnóstico, pondría que la terapia aceptada por las agencias regulatorias es con 177Lu DOTATATE, sin embargo, para tratamiento en Colombia usamos el TOC. De esta forma lo dejaría genérico como 177Lu DOTA-PEPTIDO.

Se debe considerar también everólimus.

Debería mencionar qué PRRT específicamente.

La terapia con 177Lu DOTATATE es una opción terapéutica para pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con enfermedad metastásica o inoperable

Resumen de comentarios:

Lutecio DOTA TATE es marca registrada de alto costo. La opción de mejor acceso y menor costo es Lutecio DOTA TOC.

Paciente en progresión con enfermedad metastásica – inoperable.

Pero debemos considerar el everólimus, incluso puede ser costo-efectivo. Actualmente el costo de los genéricos de everólimus son bajos y de fácil entrega.

Luego de progresión a análogos.

En pacientes colombianos con síndrome carcinoide, sobre todo refractario, se recomienda la terapia de embolización hepática transarterial para controlar los síntomas

Resumen de comentarios:

Depende de si corresponden a la mayor carga tumoral y a la funcionalidad hepática, viabilidad del otro lóbulo hepático.

Si es viable.
Sugiero revisar la afirmación "sobre todo refractario".
Verificar contraindicaciones, dependiente del patrón de enfermedad metastásica hepática.
Depende del tipo de compromiso, del tamaño de las lesiones, del riesgo de falla hepática, de la disponibilidad y la experiencia del centro.
Sugiero agregar en la redacción "para las metástasis hepáticas".
La resección hepática es efectiva para tratar el síndrome carcinoide, pero no se recomienda si la cardiopatía carcinoide es grave y en esta situación, se debe realizar el reemplazo de la válvula antes
Resumen de comentarios:
Creo que debe evaluarse cada caso con respecto al riesgo quirúrgico y anestésico según la severidad de la cardiopatía, así como la magnitud y el riesgo de la resección hepática necesaria.
Depende del tipo de compromiso, del tamaño de las lesiones, del riesgo de falla hepática, de la disponibilidad y la experiencia del centro.
En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, se recomienda asesoramiento nutricional para mejorar el estado nutricional y evitar los alimentos que puedan desencadenar los síntomas carcinoides
Resumen de comentarios:
Corregir la deficiencia de niacina y mejorar la nutrición en los que tienen diarrea no controlada.
Además, se debe evaluar si hay indicación de reposición de nicotinamida y vitaminas A, D, K, E y B12.
Pero una valoración nutricional específica.
La restricción dietaria de alimentos ricos en serotonina no tiene evidencia. La optimización del manejo y una evaluación objetiva de la diarrea puede ser más eficaz.
Es imperativo que cada decisión sobre el tratamiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores sea dinámica, siguiendo una evaluación multidisciplinaria especializada e individualizada
Sin comentarios

El seguimiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores, así como los estudios de laboratorio e imagen deben planificarse con base en el grado de diferenciación y extensión de la enfermedad

Resumen de comentarios:

Y órganos o sistemas comprometidos, así como las comorbilidades.

Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente:

La determinación de la NT-proBNP debe repetirse mínimo cada 12 meses.

Si existe progresión de la enfermedad, el seguimiento y monitoreo debe llevarse a cabo más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 meses).

Resumen de comentarios:

ProBNP se monitoriza según severidad de IC.

Si hay enfermedad cardíaca carcinoide mínimo cada 6 meses

Depende de lo que se denomine monitoreo y de las opciones terapéuticas realizadas y las que tengamos disponibles, si no tenemos muchas opciones en el momento por realizar, no tiene sentido evaluarlo cada 3 meses objetivamente, solo una buena consulta médica.

Se recomienda continuar el mismo tratamiento en pacientes colombianos con síndrome carcinoide, cuyos síntomas se encuentren controlados.

Resumen de comentarios:

Siempre y cuando una enfermedad avanzada sea catalogada como "enfermedad estable" por RECIST y esta enfermedad estable sea la mejor respuesta lograda con el tratamiento.

No entiendo.

En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente:

Terapia de citorreducción/cambio de tratamiento sistémico.

Aumento de la dosis de los SSA de larga duración.

Acortamiento del intervalo de administración de los SSA de larga duración.

Resumen de comentarios:
La citorreducción y el cambio de terapia no es la primera opción.
El cambio de tratamiento va más orientado a cuando la enfermedad va en progresión.
Sugiero incluir en la primera afirmación "evaluar citorreducción".
También debemos considerar cuidado paliativo, es un marcador de buena atención médica.
En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, la repetición de terapia locorregional está recomendada, siempre y cuando la función hepática se encuentre preservada y en ausencia de cardiopatía carcinoide severa
Resumen de comentarios:
Depende de cuál sea el objetivo de este tratamiento locorregional, dado que no controla la enfermedad sistémica, se debe tener claro el objetivo de repetirla.
Sugiero incluir que el estado funcional del paciente lo permita y amerite.
Se debe hacer una evaluación volumétrica hepática.
La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática de síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera:
Monitoreo del alivio de los síntomas mensualmente (primeros 2-3 meses) y, una vez logrado, a intervalos de 4 a 6 meses.
Evaluación de pruebas bioquímicas e imagen cada 4-6 meses.
Resumen de comentarios:
Evaluación bioquímica cada 3 meses.
Creo que falta discutir otras opciones de tratamiento: ya tenemos cx, embolización análogos, PRRT, pero creo que deben mencionar inhibidores de MTOR (en particular en progresión a SSA con PET galio negativo y que la evidencia de ITK en este escenario es más pobre y que no hay disponibilidad de IFN en nuestro medio).

Fuente: elaboración propia.

Anexo 4. Preguntas del consenso y resultados (segunda iteración)

Afirmación	Promedio	Desviación estándar	Mediana	Rango intercuartil	% de respuesta	Resultado
1. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye ruborización paroxística de la piel y telangiectasias.	7,83	0,72	8	0	100	Consenso
2. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye diarrea secretora usualmente acompañada de dolor abdominal.	8,5	0,67	9	1	100	Consenso
3. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica de enfermedad cardíaca carcinoide incluye engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide que conduce a insuficiencia tricuspídea y estenosis de la válvula pulmonar.	7,83	0,39	8	0	100	Consenso
4. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye broncoespasmo paroxístico.	6,91	1,56	7	0,5	75	Consenso
5a. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [alcohol].	8	1,28	8	1	83,33	Consenso
5b. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [comidas picantes o ricas en tiramina (queso, vino tinto, aguacate, chocolate)].	8,42	0,90	9	1	91,67	Consenso

5c. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [estrés].	8,17	0,83	8	1	91,67	Consenso
5d. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [medicamentos (inhibidores de la recaptación de serotonina)].	8,17	0,94	8	1	91,67	Consenso
6. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la concentración de cromogranina A (CgA) en plasma o suero.	7,08	2,54	8	2	75	Consenso
7. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil evaluar la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).	8,93	0,29	9	0	100	Consenso
8. La medición plasmática de 5-HIAA como parte del diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide es una alternativa efectiva a la orina, sin embargo, su disponibilidad es limitada.	7,14	1,96	8	1,25	75	Consenso
9. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, actualmente no se recomienda determinar niveles de serotonina en sangre.	8,21	1,73	9	0	91,67	Consenso

10. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).	6,93	2	9	1	91,67	Consenso
11. Los estudios de imagen para el diagnóstico y la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores incluyen enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN).	8,25	1,36	9	1	83,33	Consenso
12. El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores, ya que su uso es limitado por ser un estudio operador dependiente que solamente suele detectar lesiones secundarias como adenopatías o fibrosis mesentérica.	8,75	0,62	9	0	100	Consenso
13. La tomografía trifásica con contraste intravenoso es un método de imagen que se recomienda para localizar y estadificar TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, ya que es bastante utilizado debido a su amplia disponibilidad.	8,75	0,45	9	0,25	100	Consenso

14. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con ⁶⁸ Ga-DOTATOC para localizar y estadificar TNE intestinales secretores con lesiones tumorales menores de 1 centímetro en pacientes colombianos, debido a su alta sensibilidad de detección.	7,75	1,05	8	1,25	91,67	Consenso
15. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones con ¹⁸ F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) para la estadificación de TNE intestinales secretores de alto grado o pobremente diferenciados en pacientes colombianos.	8,42	0,51	8	1	100	Consenso
16. Para el estadiaje de TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, se recomienda que una gammagrafía de receptores de somatostatina (SRI) se realice en correlación con una TAC/RMN multifásica, como alternativa al PET Galio ⁶⁸ DOTA, cuando no esté disponible.	8,75	0,45	9	0,25	100	Consenso
17. Se recomienda determinar el pronóstico de los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con base en las clasificaciones de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), en lugar del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).	8,75	0,62	9	0	100	Consenso

18. Todos los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores deben ser interrogados y examinados por síntomas y signos físicos, incluyendo fatiga, disnea, presión venosa yugular elevada, soplos cardiacos, hepatomegalia, edema periférico o ascitis, como abordaje diagnóstico de cardiopatía carcinoide.	9	0	9	0	100	Consenso
19. Se debe realizar un ecocardiograma ante la elevación de 5-HIAA, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardiaca derecha.	8,33	2,31	9	0	91,67	Consenso
20a. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [tanto el índice mitótico como el índice proliferativo Ki-67 sirven como factores pronósticos].	8,67	1,15	9	0	91,67	Consenso
20b. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consta de un esquema general para evaluar el grado tumoral].	7,83	2,59	9	0,25	83,33	Consenso

<p>20c. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [se deben clasificar en tres grados según la agresividad histopatológica: grado 1 (bajo, bien diferenciado), grado 2 (intermedio, bien diferenciado) y grado 3 (alto, poco diferenciado) en base a la apariencia, las tasas mitóticas, el comportamiento (invasión de otros órganos o invasión vascular)].</p>	5,67	2,99	6,5	4	50	Disenso
<p>21. Se recomienda que, en el caso de un paciente colombiano con TNE intestinales secretores multifocales, la valoración del índice proliferativo Ki-67 se realice en el tumor de mayor tamaño o en el tumor de mayor invasión local, así como determinar el índice Ki-67 por separado en el tejido del tumor primario, las metástasis regionales y las metástasis a distancia (si aplica).</p>	6,25	3,14	8	5,5	50	Consenso
<p>22. Además del Ki-67 y el índice mitótico, durante la evaluación microscópica e histopatológica de TNE intestinales secretores en un paciente colombiano, se deben tomar en cuenta la invasión mesentérica, la invasión perineural y linfovascular, así como la inmunohistoquímica para cromogranina A y sinaptofisina.</p>	7,75	2,22	8	1	91,67	Consenso

23. Como parte de la evaluación macroscópica histológica en TNE intestinales secretores de un paciente colombiano, se deben evaluar el tamaño tumoral, el número de lesiones primarias, el número de ganglios, los depósitos mayores de 2 centímetros en el mesenterio y los márgenes quirúrgicos.	7,75	2,30	8,5	1	83,33	Consenso
24. Es útil cuantificar la enolasa específica neuronal (NSE) en suero para el diagnóstico y seguimiento de los TNE intestinales secretores, grado 3, en pacientes colombianos.	3,17	2,82	2	3,25	16,67	Rechazo
25. Es recomendable analizar la 5-HIAA en orina en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en dos recolecciones de 24 horas, debido a la importante variabilidad de esta.	6,75	3,05	8	2,75	75	Consenso
26. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, las mediciones de cromogranina A suelen ser mayores con relación a la severidad de la enfermedad, así como la presencia de síndrome carcinoide o metástasis hepáticas.	5,67	2,71	6,5	4	50	Disenso
27. Para la detección de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda utilizar un nivel de corte de NT-proBNP de 235–260 pg/ml, debido a su alta sensibilidad y especificidad.	6,75	2,34	8	3	66,67	Consenso

28. Se recomienda que, de ser posible, en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, se lleve a cabo la resección del tumor primario, ganglios linfáticos y fibrosis mesentérica en todos los estadios tumorales.	7,17	1,47	7	2,25	66,67	Consenso
29. Se recomienda la citorreducción paliativa del tumor en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, cuando la masa tumoral pueda reducirse al menos 90%.	6,58	2,77	7	1,5	75	Consenso
30. Se recomienda realizar laparotomía exploradora diagnóstica para la búsqueda de lesiones focales en el intestino, no identificadas en exámenes preoperatorios, en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores sintomáticos o con metástasis hepáticas.	3,5	2,78	2	3,25	16,67	Rechazo
31. En el caso de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda la administración de medicamentos para falla cardíaca, así como valorar si existen indicaciones para cirugía cardíaca.	7,5	2,11	8	0	91,67	Consenso
32. El pilar principal del tratamiento del paciente colombiano con síndrome carcinoide debe ser el uso de análogos de somatostatina (SSA) de larga duración como octreotida y lanreotida, con administración cada cuatro semanas.	8,83	0,39	9	0	100	Consenso

33. El uso de loperamida y telotristat de etilo es recomendable en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores para el control de la diarrea.	6,58	1,83	7	2,25	75	Consenso
34. Cuando los síntomas del síndrome carcinoide en el paciente colombiano son moderados o graves, la administración de SSA de larga duración debe ser combinada con octreotida de acción corta.	8	1,21	8	1,25	91,67	Consenso
35. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en periodo de generalización de la enfermedad con progresión, durante el tratamiento SSA y con alta expresión de receptores de somatostatina, se recomienda la terapia con análogos de somatostatina marcados con isótopos (terapia con radionúclidos de receptores de péptidos).	8,25	0,87	8	1	91,67	Consenso
36. La terapia con ¹⁷⁷ Lu DOTATATE es una opción terapéutica para pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con enfermedad metastásica o inoperable.	8,75	0,45	9	0,25	100	Consenso
37. En pacientes colombianos con síndrome carcinoide, sobre todo refractario, se recomienda la terapia de embolización hepática transarterial para controlar los síntomas.	7,83	1,19	8	2	91,67	Consenso

38. La resección hepática es efectiva para tratar el síndrome carcinoide, pero no se recomienda si la cardiopatía carcinoide es grave y, en esta situación, se debe realizar el reemplazo de la válvula antes.	7,08	2,27	8	3,25	66,67	Consenso
39. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, se recomienda asesoramiento nutricional para mejorar el estado nutricional y evitar los alimentos que puedan desencadenar los síntomas carcinoide.	8,42	0,90	9	1	91,67	Consenso
40. Es imperativo que cada decisión sobre el tratamiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores sea dinámica, siguiendo una evaluación multidisciplinaria especializada e individualizada.	9	0	9	0	100	Consenso
41. El seguimiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores, así como los estudios de laboratorio e imagen, deben planificarse con base en el grado de diferenciación y extensión de la enfermedad.	9	0	9	0	100	Consenso
42a. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [la determinación de la NT-proBNP debe repetirse mínimo cada 12 meses].	8,25	1,49	9	1	91,67	Consenso

42b. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [si existe progresión de la enfermedad, el seguimiento y monitoreo debe llevarse a cabo más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 meses)].	8,67	0,65	9	0,25	100	Consenso
43. Se recomienda continuar el mismo tratamiento en pacientes colombianos con síndrome carcinoide, cuyos síntomas se encuentren controlados.	8,67	0,49	9	1	100	Consenso
44a. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [terapia de citorreducción/cambio de tratamiento sistémico].	7,92	0,51	8	0	100	Consenso
44b. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [aumento de la dosis de los SSA de larga duración].	8,08	0,51	8	0	100	Consenso
44c. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [acortamiento del intervalo de administración de los SSA de larga duración].	8,17	0,39	8	0	100	Consenso

<p>45. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, la repetición de terapia locorregional está recomendada, siempre y cuando la función hepática se encuentre preservada y en ausencia de cardiopatía carcinoide severa.</p>	8,25	1,42	9	1	91,67	Consenso
<p>46a. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática del síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [monitoreo del alivio de los síntomas mensualmente (primeros 2-3 meses) y, una vez logrado, a intervalos de 4-6 meses].</p>	8,5	0,52	8,5	1	100	Consenso
<p>46b. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática del síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [evaluación de pruebas bioquímicas e imagen cada 4-6 meses].</p>	8,33	0,49	8	1	100	Consenso

Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Afirmaciones del consenso, modificaciones a afirmaciones por parte del coordinador del consenso y resultados

Afirmación original	Modificación	Resultado
1. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye ruborización paroxística de la piel y telangiectasias.	Se retiró "colombiano".	Consenso
2. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye diarrea secretora usualmente acompañada de dolor abdominal.	Se retiró "colombiano".	Consenso
3. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica de enfermedad cardíaca carcinoide incluye engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide, que conduce a insuficiencia tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar.	Se cambió por: En el paciente con síndrome carcinoide, los hallazgos ecocardiográficos de enfermedad cardíaca carcinoide incluyen engrosamiento fibrótico y retracción de la válvula tricúspide que conduce a insuficiencia tricúspide y estenosis de la válvula pulmonar.	Consenso
4. En el paciente colombiano con síndrome carcinoide, clínicamente, la sospecha diagnóstica incluye broncoespasmo paroxístico.	Se retiró "colombiano".	Consenso
5a. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [alcohol].	Se cambió por: los factores que desencadenan los síntomas del síndrome carcinoide pueden incluir: [alcohol].	Consenso
5b. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [comidas picantes o ricas en tiramina (queso, vino tinto, aguacate, chocolate)].	Se cambió por: los factores que desencadenan los síntomas del síndrome carcinoide pueden incluir: [comidas picantes o ricas en tiramina (queso, vino tinto, aguacate, chocolate)].	Consenso
5c. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [estrés].	Se cambió por: los factores que desencadenan los síntomas del síndrome carcinoide pueden incluir: [estrés].	Consenso
5d. En el paciente colombiano, los factores que desencadenan la aparición del síndrome carcinoide pueden incluir: [medicamentos (inhibidores de la recaptación de serotonina)].	Se cambió por: los factores que desencadenan los síntomas del síndrome carcinoide pueden incluir: [medicamentos (inhibidores de la recaptación de serotonina)].	Consenso
6. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la concentración de cromogranina A (CgA) en plasma o suero.	Se retiró "colombiano".	Consenso
7. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil evaluar la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA).	Se retiró "colombiano".	Consenso

8. La medición plasmática de 5-HIAA como parte del diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide es una alternativa efectiva a la orina, sin embargo, su disponibilidad es limitada.	Se eliminó.	Consenso
9. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, actualmente no se recomienda determinar niveles de serotonina en sangre.	Se retiró "colombiano" y quedó como número 8.	Consenso
10. En el diagnóstico bioquímico del paciente colombiano con sospecha de síndrome carcinoide, es útil determinar la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).	Se cambió por: 9. En el paciente con síndrome carcinoide, es útil determinar los valores plasmáticos de la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) como estrategia para tamización de cardiopatía carcinoide.	Consenso
11. Los estudios de imagen para el diagnóstico y la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores incluyen enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN).	Se cambió por: 10. Los estudios de imagen para la localización del tumor primario en pacientes con sospecha de TNE intestinales secretores incluyen enterografía por tomografía axial computarizada (TAC) o por resonancia magnética nuclear (RMN), en los casos en que no sean detectados por estudios funcionales de medicina nuclear (PET-CT con galio 68-dota octreotida o gammagrafía SPECT-CT con octreotida).	Consenso
12. El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor primario en pacientes colombianos con sospecha de TNE intestinales secretores, ya que su uso es limitado por ser un estudio operador dependiente que solamente suele detectar lesiones secundarias, como adenopatías o fibrosis mesentérica.	Se cambió por: 11. El ultrasonido no se recomienda para establecer la localización del tumor primario en pacientes con sospecha de TNE intestinales secretores, ya que su uso es limitado por ser un estudio operador dependiente, con menor sensibilidad que los estudios de TAC y RMN.	Consenso
13. La tomografía trifásica con contraste intravenoso es un método de imagen que se recomienda para localizar y estadificar TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, ya que es bastante utilizado debido a su amplia disponibilidad.	Se cambió por: 12. La TAC con contraste intravenoso de tres fases es un método de imagen que se recomienda para localizar y estadificar TNE intestinales secretores, debido a su amplia disponibilidad.	Consenso
14. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 68Ga-DOTATOC para localizar y estadificar TNE intestinales secretores con lesiones tumorales menores de 1 centímetro en pacientes colombianos, debido a su alta sensibilidad de detección.	Se cambió por: 13. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) con 68Ga-DOTA-péptido para localizar y estadificar TNE intestinales secretores debido a su alta sensibilidad de detección, sobre todo, en pacientes con lesiones tumorales menores de 1 centímetro.	Consenso

15. Se recomienda utilizar la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) para la estadificación de TNE intestinales secretores de alto grado o pobremente diferenciados en pacientes colombianos.	Se cambió por: 14. Se recomienda utilizar PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG) para la estadificación de TNE intestinales secretores con Ki-67 mayor al 10-15% y en TNE pobremente diferenciados (carcinomas neuroendocrinos).	Consenso
16. Para el estadiaje de TNE intestinales secretores en pacientes colombianos, se recomienda que una gammagrafía de receptores de somatostatina (SRI) se realice en correlación con una TAC/RMN multifásica, como alternativa al PET Galio 68 DOTA, cuando no esté disponible.	Se cambió por: 15. Para el estadiaje de TNE intestinales secretores, como alternativa al PET Galio 68 DOTA, se recomienda realizar una gammagrafía + SPECT con octreotida radiomarcada.	Consenso
17. Se recomienda determinar el pronóstico de los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, con base en las clasificaciones de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) en lugar del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).	Se cambió por: 16. Se recomienda determinar el pronóstico de los pacientes con TNE intestinales secretores, con base en la clasificación TNM de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), en lugar la octava edición del sistema de estadificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC).	Consenso
18. Todos los pacientes colombianos con TNE intestinales secretores deben ser interrogados y examinados por síntomas y signos físicos, incluyendo fatiga, disnea, presión venosa yugular elevada, soplos cardiacos, hepatomegalia, edema periférico o ascitis, como abordaje diagnóstico de cardiopatía carcinoide.	Se retiró "colombiano" y quedó como número 17.	Consenso
19. Se debe realizar un ecocardiograma ante la elevación de 5-HIAA, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardiaca derecha.	Se cambió por: 18. En pacientes con síndrome carcinoide, se debe realizar un ecocardiograma como tamización para cardiopatía carcinoide, incluso en ausencia de síntomas de cardiopatía carcinoide o de falla cardiaca derecha.	Consenso
20a. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [tanto el índice mitótico como el índice proliferativo Ki-67 sirven como factores pronósticos].	Se cambió por: 19. Para el diagnóstico histopatológico en pacientes con TNE intestinales secretores, se recomienda adoptar la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Consenso
20b. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consta de un esquema general para evaluar el grado tumoral].	Se eliminó.	Consenso

<p>20c. Con respecto al diagnóstico histopatológico en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores: [se deben clasificar en tres grados según la agresividad histopatológica: grado 1 (bajo, bien diferenciado), grado 2 (intermedio, bien diferenciado) y grado 3 (alto, poco diferenciado) con base en la apariencia, las tasas mitóticas o el comportamiento (invasión de otros órganos o invasión vascular)].</p>	Se eliminó.	Disenso
<p>21. Se recomienda que, en el caso de un paciente colombiano con TNE intestinales secretores multifocales, la valoración del índice proliferativo Ki-67 se realice en el tumor de mayor tamaño o en el tumor de mayor invasión local, así como determinar el índice Ki-67 por separado en el tejido del tumor primario, las metástasis regionales y las metástasis a distancia (si aplica).</p>	Se eliminó.	Consenso
<p>22. Además del Ki-67 y el índice mitótico, durante la evaluación microscópica e histopatológica de TNE intestinales secretores en un paciente colombiano, se deben tomar en cuenta: la invasión mesentérica, la invasión perineural y linfovascular, así como la inmunohistoquímica para cromogranina A y sinaptofisina.</p>	Se eliminó.	Consenso
<p>23. Como parte de la evaluación macroscópica histológica en TNE intestinales secretores de un paciente colombiano, se deben evaluar el tamaño tumoral, el número de lesiones primarias, el número de ganglios, los depósitos mayores de 2 centímetros en el mesenterio y los márgenes quirúrgicos.</p>	Se eliminó.	Consenso
<p>24. Es útil cuantificar la enolasa específica neuronal (NSE) en suero para el diagnóstico y seguimiento de los TNE intestinales secretores, grado 3, en pacientes colombianos.</p>	Se eliminó.	Rechazo
<p>25. Es recomendable analizar la 5-HIAA en orina en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en dos recolecciones de 24 horas, debido a la importante variabilidad de esta.</p>	Se eliminó.	Consenso
<p>26. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, las mediciones de cromogranina A suelen ser mayores con relación a la severidad de la enfermedad, así como la presencia de síndrome carcinoide o metástasis hepáticas.</p>	Se eliminó.	Disenso

27. Para la detección de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda utilizar un nivel de corte de NT-proBNP de 235–260 pg/ml, debido a su alta sensibilidad y especificidad.	Se eliminó.	Consenso
28. Se recomienda que, de ser posible, en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, se lleve a cabo la resección del tumor primario, ganglios linfáticos y fibrosis mesentérica en todos los estadios tumorales.	Se cambió por: 20. Se recomienda que, de ser posible, en pacientes con diagnóstico de TNE intestinales secretores, se lleve a cabo la resección del tumor primario, ganglios linfáticos y fibrosis mesentérica, incluso en estadios avanzados de la enfermedad.	Consenso
29. Se recomienda la citorreducción paliativa del tumor en pacientes colombianos con diagnóstico de TNE intestinales secretores, cuando la masa tumoral pueda reducirse al menos 90%.	Se retiró "colombiano" y quedó como número 21.	Consenso
30. Se recomienda realizar laparotomía exploradora diagnóstica para la búsqueda de lesiones focales en el intestino, no identificadas en exámenes preoperatorios, en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores sintomáticos o con metástasis hepáticas.	Se cambió por: 22. En pacientes con TNE intestinales secretores llevados a cirugía con intención curativa o paliativa, se recomienda realizar exploración intestinal en búsqueda de lesiones focales en el intestino, no identificadas en exámenes preoperatorios.	Rechazo
31. En el caso de cardiopatía carcinoide en pacientes colombianos, se recomienda la administración de medicamentos para falla cardíaca, así como valorar si existen indicaciones para cirugía cardíaca.	Se cambió por: 23. En el caso de pacientes con cardiopatía carcinoide, se recomienda dar tratamiento farmacológico para falla cardíaca y valorar si existen indicaciones para cirugía de reemplazo valvular o de valvuloplastia.	Consenso
32. El pilar principal del tratamiento del paciente colombiano con síndrome carcinoide debe ser el uso de análogos de somatostatina (SSA) de larga duración como octreotida y lanreotida, con administración de cada cuatro semanas.	Se retiró "colombiano" y quedó como número 24.	Consenso
33. El uso de loperamida y telotristat de etilo es recomendable en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores para el control de la diarrea.	Se cambió por: 25. El uso de loperamida es recomendable en pacientes colombianos con TNE intestinales secretores para el control de la diarrea.	Consenso
34. Cuando los síntomas del síndrome carcinoide en el paciente colombiano son moderados o graves, la administración de SSA de larga duración debe ser combinada con octreotida de acción corta.	Se cambió por: 26. Cuando los síntomas del síndrome carcinoide no se controlan con las medidas de manejo sintomático y la administración de SSA de larga duración pasa a dosis estándar, se puede adicionar octreotida de acción corta.	Consenso

<p>35. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores en periodo de generalización de la enfermedad con progresión durante el tratamiento SSA y con alta expresión de receptores de somatostatina, se recomienda la terapia con análogos de somatostatina marcados con isótopos (terapia con radionúclidos de receptores de péptidos).</p>	<p>Se cambió por: 27. En pacientes con TNE intestinales secretores en estado avanzado con progresión de la enfermedad durante el tratamiento SSA y con alta expresión de receptores de somatostatina, se recomienda considerar la terapia con análogos de somatostatina marcados con radioisótopos (Lutecio 177 -DOTA péptido).</p>	<p>Consenso</p>
<p>36. La terapia con ¹⁷⁷Lu DOTATATE es una opción terapéutica para pacientes colombianos con TNE intestinales secretores con enfermedad metastásica o inoperable.</p>	<p>Se eliminó.</p>	<p>Consenso</p>
<p>37. En pacientes colombianos con síndrome carcinoide, sobre todo refractario, se recomienda la terapia de embolización hepática transarterial para controlar los síntomas.</p>	<p>Se cambió por: 28. En pacientes con síndrome carcinoide, que no logran control de síntomas con las medidas de manejo sintomático y análogos de somatostatina, se recomienda considerar la opción de embolización de metástasis hepáticas por vía transarterial.</p>	<p>Consenso</p>
<p>38. La resección hepática es efectiva para tratar el síndrome carcinoide, pero no se recomienda si la cardiopatía carcinoide es grave y, en esta situación, se debe realizar el reemplazo de la válvula antes.</p>	<p>Se cambió por: 29. La resección hepática es efectiva para tratar el síndrome carcinoide, pero no se recomienda si hay valvulopatía carcinoide severa y, en esta situación, se debe realizar primero el reemplazo valvular.</p>	<p>Consenso</p>
<p>39. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores se recomienda asesoramiento nutricional para mejorar el estado nutricional y evitar los alimentos que puedan desencadenar los síntomas carcinoideos.</p>	<p>Se retiró "colombianos" y quedó como número 30.</p>	<p>Consenso</p>
<p>-</p>	<p>Se añadió: 31. En pacientes con TNE intestinales secretores, se recomienda consultar con especialistas en tratamiento del dolor y cuidado paliativo para mejorar la calidad de vida de los pacientes.</p>	
<p>40. Es imperativo que cada decisión sobre el tratamiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores sea dinámica, siguiendo una evaluación multidisciplinaria especializada e individualizada.</p>	<p>Se cambió por: 32. Es imperativo que cada decisión sobre el tratamiento del paciente con diagnóstico de TNE intestinales secretores sea discutida en una junta multidisciplinaria de especialistas en TNE.</p>	<p>Consenso</p>
<p>41. El seguimiento del paciente colombiano con diagnóstico de TNE intestinales secretores, así como los estudios de laboratorio e imagen deben planificarse con base en el grado de diferenciación y extensión de la enfermedad.</p>	<p>Se retiró "colombiano" y quedó como número 33.</p>	<p>Consenso</p>

42a. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [la determinación de la NT-proBNP debe repetirse mínimo cada 12 meses].	Se retiró "colombiano" y quedó como número 34a.	Consenso
42b. Como recomendación, en pacientes colombianos con cardiopatía carcinoide, se debe realizar lo siguiente: [si existe progresión de la enfermedad, el seguimiento y monitoreo debe llevarse a cabo más frecuentemente (por ejemplo, cada 3 meses)].	Se retiró "colombiano" y quedó como número 34b.	Consenso
43. Se recomienda continuar el mismo tratamiento en pacientes colombianos con síndrome carcinoide, cuyos síntomas se encuentren controlados.	Se retiró "colombianos" y quedó como número 35.	Consenso
44a. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [terapia de citorreducción/cambio de tratamiento sistémico].	Se retiró "colombianos" y quedó como número 36a.	Consenso
44b. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [aumento de la dosis de los SSA de larga duración].	Se cambió por: 36b. Aumento de la dosis o acortamiento del intervalo de administración de los SSA de larga duración.	Consenso
44c. En pacientes colombianos, cuyos síntomas de síndrome carcinoide no se encuentren controlados, se recomienda lo siguiente: [acortamiento del intervalo de administración de los SSA de larga duración].	Se eliminó y fusionó con 36b.	Consenso
45. En pacientes colombianos con TNE intestinales secretores, la repetición de la terapia locorregional está recomendada, siempre y cuando la función hepática se encuentre preservada y en ausencia de cardiopatía carcinoide severa.	Se retiró "colombianos" y quedó como número 37.	Consenso
46a. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática de síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [monitoreo del alivio de los síntomas mensualmente (primeros 2-3 meses) y, una vez logrado, a intervalos de 4-6 meses].	Se retiró "colombianos" y quedó como número 38a.	Consenso

46b. La mayoría de los pacientes colombianos desarrollarán progresión sintomática de síndrome carcinoide bajo tratamiento con SSA, por lo que se debe monitorear activamente el estado del paciente de la siguiente manera: [evaluación de pruebas bioquímicas e imagen cada 4-6 meses].	Se retiró "colombianos" y quedó como número 38b.	Consenso
--	--	----------

Fuente: elaboración propia.

NUEVA FÓRMULA MEJORADA AHORA CON MIO-INOSITOL



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



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

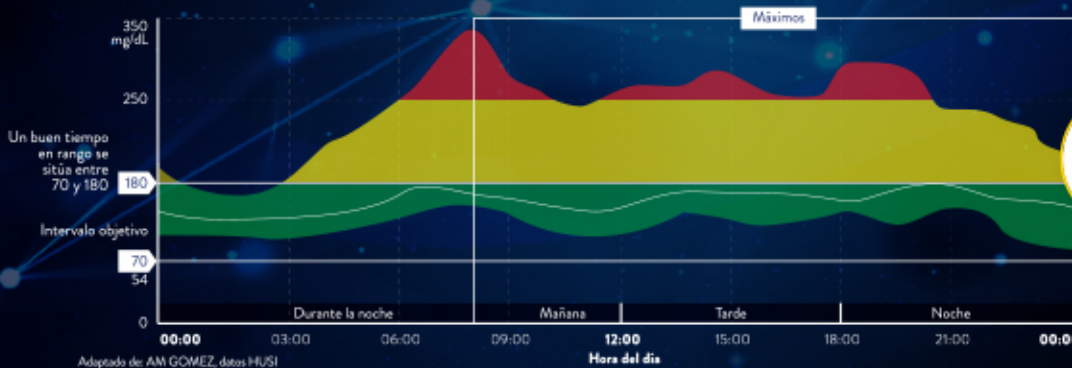


AYUDA A PREVENIR EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES:^{3,4}

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

INTERVENCIÓN CON GLUCERNA® DURANTE 4 SEMANAS

PATRONES DE GLUCOSA EN SANGRE (14 DÍAS)

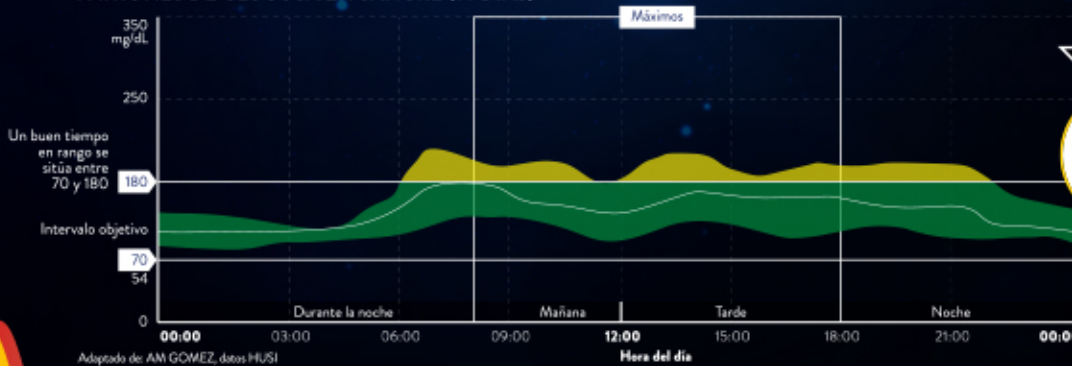


TIEMPO EN RANGO 60,5% DÍA



Resultados previos a la suplementación con Glucerna®

PATRONES DE GLUCOSA EN SANGRE (14 DÍAS)



TIEMPO EN RANGO 75,3% DÍA



Resultados después de haber suplementado con Glucerna®

MEJORÓ

REFERENCIAS: 1. Fratelli F, et al. Effect of inositol stereoisomers at different dosages in gestational diabetes: an open-label, parallel, randomized controlled trial. *Acta Diabetol.* 2018 Aug;55(8):805-12. 2. Prazak B, et al. The Efficacy of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:9320523. Stratton, I. M., et al (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 321(7258), 405-412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405> 4. Noronha, J. C., et al (2022). Is There a Role for Diabetes Specific Nutrition Formulas as Meal Replacements in Type 2 Diabetes?. *Frontiers in endocrinology*, 13, 874968. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.874968> Glucerna® es nutrición especializada para personas con diabetes o hiperglicemia que presentan condiciones médicas asociadas y que no alcanzan sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Pólv. RSA-001023-2016 líquido RSA-003778-2017.

MATERIAL DIRIGIDO EXCLUSIVAMENTE A PROFESIONALES DE LA SALUD EN COLOMBIA.

Celebremos juntos los 10 AÑOS DE JARDIANCE®



JARDIANCE® celebra una década transformando la vida de millones de pacientes en todo el mundo. Durante estos 10 años, ha salvado múltiples vidas al tratar a pacientes con:



Diabetes mellitus
Tipo 2 (DM2)¹.



Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFr) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFep)¹.

Mejorando su calidad de vida y reduciendo riesgos graves para su salud.



Como parte de los inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 (iSGLT2), JARDIANCE® ha demostrado ser mucho más que un controlador de glucosa. **Su capacidad para proteger el sistema cardiovascular y la función renal lo ha convertido en un tratamiento integral para pacientes con condiciones crónicas y complejas**, adaptándose a diferentes niveles de función renal.

Este tratamiento, ofrece una solución continua durante todo el mes, proporcionando a los pacientes los beneficios de JARDIANCE® día tras día para mejorar su salud y bienestar.

Diez años después, JARDIANCE® sigue siendo un referente en el cuidado de la salud, con la mirada puesta en un futuro donde más personas puedan beneficiarse de sus innovaciones y vivir vidas más largas y plenas.

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

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

NOTAS: DM2: diabetes mellitus tipo 2; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ICFr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFep: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir JARDIANCE® 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 # 7 - 15. Oficina 1401, Piso 14, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-104977.

Jardiance®
(empagliflozina)*

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.

Retractaciones. 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](#)