

Perspectiva Endocrina: La Fusión entre la Clínica y la Imagen

**Stefania Nohemí Sarango Riofrio
Liliana Jazmin Vera Vera
Daniela Camila Tapia Valarezo
Ana Lucia Aucancela Yapud
Any Josette Llangari Recalde**

Perspectiva Endocrina: La fusión entre la Clínica y la Imagen

Editorial: VELSERIS

Quito, Ecuador

Marzo 2026

ISBN: 978-9907-801-43-9

Autores

Stefania Nohemí Sarango Riofrio

Médico en (UTPL) Universidad Particular de Loja

Médico Particular

Liliana Jazmin Vera Vera

Médico Universidad Guayaquil

Médico General

Daniela Camila Tapia Valarezo

Médico Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General Consulta Privada

Ana Lucia Aucancela Yapud

Médico General Universidad Politécnica de Chimborazo

Máster en Salud Ocupacional UEES

Médico Residente en Hospital Alfredo Paulson

Any Josette Llangari Recalde

Médico General Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Médico General Consulta Privada

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.
Editado en Ecuador

Índice

Manejo del Hipertiroidismo Subclínico y la Hipofunción Tiroidea Leve	6
Stefania Nohemí Sarango Riofrio	6
Terapias Innovadoras en Diabetes Mellitus tipo 2: Actualización en el Uso de Agonistas del Receptor GLP-1 y los Inhibidores SGLT2	18
Liliana Jazmin Vera Vera	18
Neoplasias Endocrinas Múltiples	30
Daniela Camila Tapia Valarezo	30
Optimización Glucémica Perioperatoria de Alta Complejidad	42
Ana Lucia Aucancela Yapud	42
Evaluación Imagenologica de las Lesiones Suprarrenales	54
Any Josette Llangari Recalde	54

Manejo del Hipertiroidismo Subclínico y la Hipofunción Tiroidea Leve

Stefania Nohemí Sarango Riofrio

DEFINICIÓN

Las disfunciones tiroideas subclínicas constituyen un grupo de trastornos endocrinológicos caracterizados por alteraciones en los niveles séricos de tirotrópina (TSH), mientras que las concentraciones de hormonas tiroideas periféricas —tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L)— permanecen dentro de los rangos de referencia normales. Estas entidades representan un espectro de disfunción tiroidea leve que abarca dos condiciones clínicamente relevantes.

Hipertiroidismo subclínico (HiperSC): Se define bioquímicamente por la presencia de niveles séricos de TSH por debajo del límite inferior del rango de referencia ($\leq 0,4$ mUI/L), con concentraciones normales de T4L y T3L. Se clasifica en Grado I o leve (TSH entre 0,1 y 0,4 mUI/L) y Grado II o severo (TSH $< 0,1$ mUI/L). Esta distinción es clínicamente relevante, ya que los riesgos de progresión a hipertiroidismo manifiesto y de complicaciones cardiovasculares y óseas aumentan significativamente con niveles más bajos de TSH.

Hipotiroidismo subclínico (HipoSC) o hipofunción tiroidea leve: Se define por niveles elevados de TSH (generalmente entre 4,5 y 10 mUI/L) con concentraciones normales de T4L, generalmente sin síntomas asociados o con manifestaciones clínicas inespecíficas. Cuando los niveles de TSH superan las 10 mUI/L, el cuadro se considera más severo y con mayor probabilidad de progresión a hipotiroidismo manifiesto.

La importancia clínica de ambas entidades radica en tres aspectos fundamentales: la posibilidad de progresión hacia una disfunción tiroidea manifiesta, las potenciales complicaciones cardiovasculares, óseas y cognitivas asociadas, y la necesidad de individualizar las decisiones terapéuticas según el perfil de riesgo de cada paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

Hipertiroidismo subclínico

El hipertiroidismo subclínico es un trastorno frecuente cuya prevalencia varía entre el 0,7% y el 12,4% en la población general, dependiendo de la ingesta de yodo y de los criterios diagnósticos utilizados. En áreas con suficiencia de yodo, la prevalencia oscila entre el 0,7% y el 1,8%, mientras que en zonas con deficiencia leve de yodo puede alcanzar entre el 2% y el 15%.

Es más prevalente en mujeres, personas de edad avanzada y fumadores. La causa más frecuente es el sobretratamiento con levotiroxina sódica (causa exógena), seguida de la enfermedad de Graves-Basedow y el bocio multinodular tóxico (causas endógenas). Aproximadamente el 50% de los pacientes retornan espontáneamente a la normalidad, mientras que cerca del 8% progresa a hipertiroidismo manifiesto en el primer año y hasta el 26% a los cinco años de seguimiento.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico afecta aproximadamente al 4-10% de la población adulta mundial, con una prevalencia que se incrementa notablemente con la edad, alcanzando cifras superiores al 20% en personas mayores de 60 años. Es significativamente más frecuente en mujeres que en hombres (relación 4:1), y presenta mayor prevalencia en la raza blanca y en regiones con ingesta excesiva de yodo.

Aproximadamente el 2,5% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico progresan anualmente a hipotiroidismo manifiesto, siendo esta progresión más probable en pacientes con anticuerpos anti-TPO positivos y con niveles de TSH más elevados.

Datos epidemiológicos

En Ecuador, los datos epidemiológicos específicos sobre disfunción tiroidea subclínica son limitados. Estudios nacionales han demostrado que el hipotiroidismo afecta aproximadamente al 8% de la población adulta ecuatoriana. En cuanto al hipertiroidismo, investigaciones reportan una prevalencia mayor en mujeres (81%) frente a hombres (19%), con mayor incidencia en la provincia de Pichincha (25,9%), siendo más prevalente en mujeres adultas de 50 a 65 años.

Un estudio en el Centro de Especialidades del IESS en La Libertad, Santa Elena, encontró que el hipotiroidismo subclínico constituyó el 70,8% de los casos de hipotiroidismo primario, predominando en el sexo femenino. El tamizaje metabólico neonatal, implementado desde 2011 por el Ministerio de Salud Pública, constituye la única acción sistemática de detección tiroidea a nivel nacional, pero se limita al hipotiroidismo congénito en recién nacidos.

Tabla 1. Comparación epidemiológica entre hipertiroidismo subclínico e hipotiroidismo subclínico

Característica	HiperSC	HipoSC
Prevalencia global	0,7% - 12,4%	4% - 10%
Predominio por sexo	Mujeres	Mujeres (4:1)
Grupo etario	50-65 años	>60 años
TSH sérica	<0,4 mUI/L	4,5-10 mUI/L
T4L / T3L	Normales	Normales
Causa más frecuente	Sobretratamiento L-T4	Tiroiditis Hashimoto
Progresión anual	~8%	~2,5%

Fuente: Elaboración propia basada en referencias 1-10.

FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatología del hipertiroidismo subclínico

La fisiopatología del hipertiroidismo subclínico se fundamenta en la relación logarítmico-lineal entre los niveles séricos de TSH y las hormonas tiroideas periféricas. Pequeñas variaciones en la concentración de T4L producen cambios proporcionalmente mucho mayores en los niveles de TSH, lo que explica por qué la TSH suprimida puede ser la primera y única manifestación bioquímica de un exceso tiroideo incipiente.

Causas endógenas: Incluyen la enfermedad de Graves-Basedow, donde los anticuerpos estimulantes del receptor de TSH (TSI) activan de forma autónoma la síntesis hormonal; el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico, en los que mutaciones activadoras del receptor de TSH generan producción hormonal independiente; y la tiroiditis subaguda en su fase destructiva, que libera hormona tiroidea preformada.

Causas exógenas: La más frecuente es la administración de dosis suprafisiológicas de levotiroxina sódica, ya sea intencional (terapia supresora en cáncer tiroideo diferenciado) o inadvertida (sobredosificación en tratamiento sustitutivo). En adultos mayores, la disminución del aclaramiento plasmático de hormonas tiroideas puede contribuir a esta condición.

A nivel cardiovascular, el exceso sutil de hormonas tiroideas incrementa la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica y la demanda de oxígeno, favoreciendo arritmias supraventriculares, particularmente fibrilación auricular. A nivel óseo, las hormonas tiroideas potencian la actividad resorptiva del osteoclasto, disminuyendo la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, especialmente en hueso cortical.

Fisiopatología del hipotiroidismo subclínico

En el hipotiroidismo subclínico, la fisiopatología se centra en una falla incipiente de la glándula tiroides para mantener una producción hormonal adecuada. El eje hipotálamo-hipófisis-tiroides compensa esta deficiencia mediante la elevación de los niveles de TSH, lo que permite mantener temporalmente las concentraciones de T4L y T3L dentro del rango normal.

La causa más frecuente es la tiroiditis crónica autoinmune (enfermedad de Hashimoto), donde los anticuerpos anti-TPO y anti-Tg provocan destrucción progresiva del parénquima tiroideo mediante infiltración linfocitaria y apoptosis de los tirocitos. Otras causas incluyen la tiroiditis posparto, el tratamiento previo con yodo radiactivo o cirugía tiroidea, la deficiencia o exceso de yodo, y el uso de fármacos como amiodarona, litio o interferones.

A nivel cardiovascular, la hipofunción tiroidea leve se asocia con disfunción endotelial, aumento de la resistencia vascular periférica, alteraciones del perfil lipídico (elevación de colesterol LDL y triglicéridos) e incremento del riesgo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, especialmente cuando la TSH supera las 10 mUI/L.

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo subclínico

La mayoría de los pacientes con hipertiroidismo subclínico se encuentran asintomáticos o con síntomas muy leves. Cuando están presentes, las manifestaciones más frecuentes incluyen:

- Palpitaciones y taquicardia sinusal
- Temblor fino distal en manos y dedos
- Ansiedad, irritabilidad y nerviosismo
- Intolerancia al calor y sudoración excesiva
- Pérdida de peso involuntaria leve
- Dificultad para la concentración
- Debilidad muscular proximal leve

Las complicaciones más relevantes son de tipo cardiovascular (fibrilación auricular, especialmente en >65 años con TSH <0,1 mUI/L) y óseo (disminución de densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, con aumento del riesgo de fractura de cadera hasta tres veces y fractura vertebral hasta cuatro veces mayor).

Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico frecuentemente cursa de manera asintomática o con síntomas sutiles. Las manifestaciones más comunes incluyen:

- Fatiga y astenia de leve a moderada

- Ganancia ponderal leve no explicada
- Intolerancia al frío
- Estreñimiento
- Piel seca y cabello quebradizo
- Síntomas depresivos y alteraciones del ánimo
- Deterioro cognitivo leve (especialmente en adultos mayores)
- Irregularidades menstruales y problemas de fertilidad
- Mialgias y artralgias inespecíficas

A nivel cardiovascular se asocia con aumento del riesgo de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular, particularmente cuando la TSH supera las 10 mUI/L, además de alteraciones del perfil lipídico con elevación de colesterol total y LDL.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico del hipertiroidismo subclínico

El diagnóstico es fundamentalmente bioquímico y requiere un enfoque sistemático:

Paso 1 – Confirmación bioquímica: Determinación de TSH sérica ($<0,4$ mUI/L). Si la TSH está baja, solicitar T4L y T3L, cuyos valores deben ser normales para confirmar el carácter subclínico.

Paso 2 – Confirmación de persistencia: Repetir la determinación en 2-3 meses para descartar alteraciones transitorias (enfermedades agudas, fármacos supresores de TSH como glucocorticoides, dopamina u octreotida).

Paso 3 – Diagnóstico etiológico: Anticuerpos TRAb/TSI para enfermedad de Graves, anti-TPO, y gammagrafía tiroidea con Tc-99m o I-131 para distinguir entre enfermedad de Graves (captación difusa), adenoma/bocio multinodular tóxico (captación focal) y tiroiditis (captación disminuida).

Paso 4 – Evaluación de complicaciones: ECG para detección de arritmias, densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas y adultos mayores, evaluación cardiovascular según contexto clínico.

Diagnóstico del hipotiroidismo subclínico

El diagnóstico se establece mediante:

Criterio bioquímico: TSH elevada (4,5-10 mUI/L) con T4L normal. Confirmar persistencia repitiendo en 6-12 semanas, dado que hasta un tercio de las elevaciones iniciales pueden normalizarse espontáneamente.

Estudio etiológico: Anticuerpos anti-TPO (positivos en Hashimoto), ecografía tiroidea, exclusión de causas transitorias (tiroiditis subaguda, fármacos como amiodarona o litio, deficiencia de yodo).

Evaluación complementaria: Perfil lipídico completo, evaluación cardiovascular, y en mujeres en edad reproductiva, valoración de la función reproductiva.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de las disfunciones tiroideas subclínicas

Parámetro	HiperSC	HiperSC	HipoSC
TSH (mUI/L)	0,1 - 0,4	<0,1	4,5 - 10
T4 Libre	Normal	Normal	Normal
T3 Libre	Normal	Normal	Normal
Riesgo	Bajo	Alto	Moderado
Riesgo	Bajo-	Alto	Moderado-Alto

Fuente: Elaboración propia basada en las guías ATA 2016 y ETA 2024.

TRATAMIENTO

Tratamiento del hipertiroidismo subclínico

El manejo debe ser individualizado, considerando la etiología, el grado de supresión de TSH, la edad del paciente y las comorbilidades. Las guías de la American Thyroid Association (ATA) 2016 y la European Thyroid Association (ETA) establecen las siguientes recomendaciones:

Hipertiroidismo subclínico exógeno: Ajustar la dosis de levotiroxina para restaurar los niveles normales de TSH, salvo en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado que requieran supresión intencional.^{1,7}

Hipertiroidismo subclínico endógeno – Indicaciones de tratamiento:

- Pacientes >65 años con TSH <0,1 mUI/L (Grado II): tratamiento recomendado
- Pacientes <65 años con TSH <0,1 mUI/L y comorbilidades (cardiopatía, osteoporosis, menopausia sin tratamiento hormonal, síntomas de hipertiroidismo): tratamiento recomendado
- Pacientes <65 años asintomáticos con TSH <0,1 mUI/L sin factores de riesgo: considerar tratamiento
- TSH entre 0,1-0,4 mUI/L (Grado I) en <65 años sin factores de riesgo: observación cada 6-12 meses
- TSH entre 0,1-0,4 mUI/L (Grado I) en ≥65 años o con factores de riesgo: considerar tratamiento

Opciones terapéuticas:

- Fármacos antitiroideos: metimazol a dosis bajas (5-10 mg/día). Propiltiouracilo en el primer trimestre del embarazo o intolerancia al metimazol
- Yodo radiactivo (I-131): especialmente en bocio multinodular tóxico y adenoma tóxico
- Cirugía (tiroidectomía): en bocios grandes con síntomas compresivos o sospecha de malignidad
- Tratamiento sintomático: betabloqueantes para síntomas adrenérgicos; bifosfonatos en complicaciones óseas

En la tiroiditis subaguda, el hipertiroidismo subclínico suele ser transitorio y autolimitado, sin requerir tratamiento específico más allá de AINE o corticosteroides en casos graves.

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

La decisión de tratar el hipotiroidismo subclínico es un tema de debate. Las recomendaciones se basan en el nivel de TSH, la edad, los síntomas y factores de riesgo:

Indicaciones claras de tratamiento con levotiroxina:

- TSH >10 mUI/L: tratamiento recomendado en todos los pacientes, independientemente de síntomas
- Mujeres embarazadas o que planifican embarazo: tratamiento con TSH >2,5 mUI/L (primer trimestre) o >3,0 mUI/L (segundo y tercer trimestre), especialmente con anti-TPO positivos
- Pacientes con síntomas atribuibles a hipotiroidismo, bocio, anti-TPO positivos o riesgo cardiovascular elevado

Considerar tratamiento:

- TSH entre 4,5-10 mUI/L en <65 años con síntomas sugestivos, dislipidemia o anti-TPO positivos
- Pacientes jóvenes con TSH persistentemente elevada y factores de riesgo de progresión

Observación sin tratamiento:

- Pacientes >65-70 años con TSH entre 4,5-10 mUI/L: la evidencia no respalda beneficio clínico significativo y existe riesgo de sobretratamiento iatrogénico
- Pacientes asintomáticos con TSH levemente elevada sin factores de riesgo: seguimiento cada 6-12 meses

Esquema de tratamiento con levotiroxina: Dosis inicial de 25-50 µg/día, con ajustes cada 4-6 semanas hasta alcanzar la meta de TSH (0,5-2,5 mUI/L en adultos jóvenes; metas menos estrictas en adultos mayores). Administrar en ayunas, 30-60 minutos antes del desayuno, evitando coadministración con calcio, hierro, IBP y anticonvulsivantes.

Las principales asociaciones de tiroides no recomiendan el uso rutinario de liotironina ni de extractos de hormona tiroidea natural en el tratamiento del hipotiroidismo subclínico.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la etiología, el grado de alteración de TSH, la edad y las comorbilidades.

Hipertiroidismo subclínico: Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan normalización espontánea. La progresión a hipertiroidismo manifiesto ocurre en el ~8% al año, siendo más frecuente con TSH indetectable y bocio multinodular tóxico. Las manifestaciones pueden ser reversibles al restaurar la

TSH normal. El pronóstico empeora en >65 años con comorbilidades cardiovasculares no tratadas.

Hipotiroidismo subclínico: La evolución es variable. Con anti-TPO positivos y TSH >10 mUI/L, la progresión a hipotiroidismo manifiesto alcanza hasta el 5% anual. Un porcentaje significativo de adultos mayores puede normalizarse espontáneamente. Valores de TSH >10 mUI/L se asocian con mayor riesgo de eventos coronarios y mortalidad. Con tratamiento adecuado y seguimiento apropiado, la mayoría de los pacientes mantienen buena calidad de vida.

RECOMENDACIONES

1. Realizar tamizaje con TSH en poblaciones de riesgo: mujeres >35 años (cada 5 años), pacientes con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, enfermedades autoinmunes, radioterapia cervical o uso crónico de fármacos que afecten la función tiroidea.
2. Confirmar el diagnóstico con una segunda determinación de función tiroidea antes de iniciar tratamiento, con intervalo mínimo de 6-12 semanas.
3. Individualizar la decisión terapéutica según la edad, etiología, grado de alteración de TSH, síntomas, comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular y óseo.
4. Implementar abordaje multidisciplinario en el hipertiroidismo subclínico, incluyendo endocrinología, medicina nuclear y otras especialidades según las complicaciones.
5. Evitar el sobretratamiento con levotiroxina en adultos mayores (>65 años) con hipotiroidismo subclínico y TSH entre 4,5-10 mUI/L.
6. Evaluar y optimizar la función tiroidea antes del embarazo en mujeres con hipotiroidismo subclínico.
7. Establecer seguimiento periódico: función tiroidea cada 6-12 meses en pacientes no tratados; cada 4-6 semanas durante ajuste terapéutico; semestralmente una vez estabilizado.
8. Implementar programas de detección sistemática de disfunción tiroidea subclínica en Ecuador, dado el probable subdiagnóstico en la población adulta.

9. Educar al paciente sobre su condición, adherencia al seguimiento, administración correcta de la medicación y signos de alarma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-163.
2. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(1):40.
3. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024;403(10428):768-780.
4. Gosi SKY, Kaur J, Garla VV. Subclinical Hypothyroidism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [actualizado 15 Feb 2024].
5. Galofré JC. Manejo del hipertiroidismo subclínico. *Rev Med Univ Navarra*. 2021;51(1):18-22.
6. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;97(8):2543-2565.
7. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023;330(15):1472-1483.
8. Netzer S, Giat E, Engelman R, Vodonos A, Friger M, Shoenfeld Y. Subclinical thyroid dysfunction: prevalence, clinical impact and management. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103350.
9. Zhang Y, Chang Y, Ryu S, Cho J, Lee WY, Rhee EJ, et al. Thyroid hormones and mortality risk in euthyroid individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(2):e620-e629.
10. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019;322(2):153-160.
11. Merchan-Villafuerte KM, Merchan-Chancay MJ, Olmedo-Torres KJ. Hipertiroidismo: Prevalencia y manifestaciones clínicas por grupos etarios en Ecuador. *Dominio de las Ciencias*. 2021;7(5):629-651.

12. Cando-Brito VM, Cabrera-Álvarez HB, Luzuriaga-Hernández JP, Villa-Cuzco ME. Alteraciones tiroideas en la población ecuatoriana: estudio de prevalencia. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(5):1-8.
13. Tobar-Véliz HF, Caicedo-García UA, Vaca-Salinas LE, Villacrés-López BE. Hipotiroidismo en pacientes del Centro de Especialidades Médicas IESS-La Libertad. *Gac Med Bol*. 2021;44(2):116-122.
14. Villacis-Poveda E, et al. Perfil tiroideo en mujeres con hipotiroidismo subclínico y manifestaciones clínicas presentes. *Rev CEUS*. 2022;4(2):1-12.
15. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421.
16. van Rooij AH, Dreijerink KMA, Hunink MG, et al. A systematic review of subclinical hyperthyroidism guidelines: a remarkable range of recommendations. *Eur Thyroid J*. 2024;13(3):e240036.

Capítulo 2

Terapias Innovadoras en Diabetes Mellitus tipo 2: Actualización en el Uso de Agonistas del Receptor GLP-1 y los Inhibidores SGLT2

Liliana Jazmin Vera Vera

DEFINICIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente, resultante de una combinación de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y un deterioro progresivo de la función de las células beta pancreáticas, que conduce a una secreción insuficiente de insulina. Representa más del 90% de todos los casos de diabetes a nivel mundial.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) son una clase farmacológica desarrollada inicialmente para el control glucémico en DM2 que ha demostrado beneficios pleiotrópicos significativos. Estos fármacos mimetizan la acción de la incretina GLP-1 endógena, potenciando la secreción de insulina de manera dependiente de glucosa, suprimiendo la secreción de glucagón, retardando el vaciamiento gástrico y promoviendo la saciedad a nivel del sistema nervioso central. El primer AR-GLP-1 (exenatida) fue aprobado por la FDA en 2005 y desde entonces la clase se ha expandido considerablemente con agentes como liraglutida, dulaglutida, semaglutida y tirzepatida.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) constituyen otra clase terapéutica innovadora que actúa de manera independiente de la insulina mediante la inhibición de

la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal renal, promoviendo la glucosuria y generando un balance energético negativo. Los principales representantes aprobados incluyen canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina y ertugliflozina, además de sotagliflozina, un inhibidor dual SGLT1/SGLT2.

EPIDEMIOLOGÍA

Según el Atlas de la Federación Internacional de Diabetes (FID) en su 11ª edición (2025), aproximadamente 585 millones de adultos (20-79 años) viven con diabetes a nivel global, lo que representa una prevalencia del 11,1%, es decir, 1 de cada 9 adultos. Más del 90% corresponde a DM2. Se proyecta que para 2050 esta cifra ascienda a 853 millones. Más del 40% de las personas con diabetes desconocen su diagnóstico.

En Ecuador, la diabetes se ha posicionado en la última década entre las cinco principales causas de muerte. Según datos del Ministerio de Salud Pública (MSP), la DM2 representa entre el 85% y 90% de los casos diagnosticados en el país. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), 1 de cada 10 ecuatorianos entre 50 y 59 años padece diabetes. Ecuador se encuentra entre los ocho países a nivel mundial donde más del 80% de los individuos con diabetes han sido diagnosticados, cumpliendo así la meta de diagnóstico de la OMS.

Los datos epidemiológicos muestran un incremento significativo de la mortalidad atribuida a DM2, con 4.895 defunciones registradas en 2017, cifra que continúa en ascenso debido al aumento de factores de riesgo como obesidad, dislipidemia y sedentarismo. En un estudio realizado en Cuenca, la prevalencia de DM2 en adultos fue del 5,7%, con un riesgo que se incrementó significativamente a partir de los 40 años (OR: 9,63; IC 95%: 1,72-53,78). Un estudio multiétnico en la sierra norte ecuatoriana evidenció que por cada unidad de incremento del IMC existe un 14,6% de probabilidad de desarrollar DM2. En 2024, el MSP incluyó en su agenda regulatoria la adaptación de la Guía de Práctica Clínica para DM2 con el fin de estandarizar protocolos de atención basados en la mejor evidencia científica.

FISIOPATOLOGÍA

Fisiopatología de la DM2 y el efecto incretina

La fisiopatología de la DM2 involucra múltiples defectos metabólicos que incluyen la resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y tejido adiposo, junto con la disfunción progresiva de las células beta pancreáticas. El sistema de incretinas, particularmente el GLP-1 y el polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP), desempeña un papel fundamental en la homeostasis glucémica. En pacientes con DM2, el efecto incretina se encuentra significativamente disminuido.

Mecanismo de acción de los AR-GLP-1

Los AR-GLP-1 ejercen sus efectos a través de la activación del receptor de GLP-1, que se expresa en múltiples tejidos incluyendo páncreas, tracto gastrointestinal, corazón, riñón, pulmón y sistema nervioso central. El mecanismo insulínotropo dependiente de glucosa ha transformado fundamentalmente el manejo de la DM2 al eliminar prácticamente el riesgo de hipoglucemia, una limitación que había restringido terapias antidiabéticas previas. La señalización del receptor involucra múltiples vías intracelulares, incluyendo la vía de la proteína G, la reclutamiento de beta-arrestina y la activación de cascadas ERK/CREB, además de la vía Wnt/beta-catenina. Los efectos pleiotrópicos incluyen mejora de la función mitocondrial, acción antiinflamatoria, mejora del control de calidad celular y regulación metabólica integral.

Mecanismo de acción de los iSGLT2

Los iSGLT2 actúan de forma independiente de la insulina mediante la inhibición selectiva del cotransportador SGLT2, responsable de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada en el túbulo proximal renal. Esta inhibición promueve glucosuria, generando un balance energético negativo que desencadena una reprogramación del metabolismo lipídico y un cambio en la utilización de sustratos energéticos. Este proceso reduce significativamente la adiposidad visceral y mejora la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. Adicionalmente, los iSGLT2 ejercen efectos hemodinámicos favorables a través de natriuresis osmótica, reducción de la precarga cardíaca, disminución de la

presión arterial y estabilización endotelial. Sotagliflozina, al inhibir tanto SGLT1 (intestinal) como SGLT2 (renal), presenta un perfil farmacológico único con mecanismo de acción dual.

Tabla 1. Principales agonistas del receptor GLP-1 aprobados y sus características

Fármaco	Vía	Frecuencia	Reducción HbA1c	Característica clave
Exenatida	SC	2 veces/día	0,5-1,0%	Primer AR-GLP-1 aprobado (2005)
Liraglutida	SC	1 vez/día	1,0-1,5%	Beneficio CV demostrado (LEADER)
Dulaglutida	SC	Semanal	1,0-1,5%	Facilidad de uso semanal
Semaglutida SC	SC	Semanal	1,5-2,0%	Mayor eficacia glucémica y ponderal
Semaglutida oral	Oral	Diaria	1,0-1,4%	Primer AR-GLP-1 oral; reducción MACE 14% (SOUL)
Tirzepatida	SC	Semanal	2,0-2,4%	Agonista dual GIP/ GLP-1; superior a semaglutida (SURPASS-2)

Fuente: Elaboración propia basada en referencias (3, 4, 13, 14). SC: subcutánea; CV: cardiovascular; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

CUADRO CLÍNICO

La DM2 frecuentemente se presenta de forma insidiosa. Las manifestaciones clínicas clásicas incluyen poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida ponderal inexplicable. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes permanece asintomático durante años, siendo diagnosticados incidentalmente o por la presencia de complicaciones micro y macrovasculares ya establecidas.

Las complicaciones crónicas de la DM2 se clasifican en microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas) y macrovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica). La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias con beneficios más allá del control glucémico. La enfermedad renal crónica asociada a diabetes, la insuficiencia cardíaca y la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) representan comorbilidades frecuentes donde los AR-GLP-1 y los iSGLT2 han demostrado beneficios significativos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DM2 se establece según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en sus Estándares de Atención 2025, que incluyen: glucemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL; glucemia a las 2 horas postcarga de 75 g de glucosa mayor o igual a 200 mg/dL; hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor o igual a 6,5%; o glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dL en presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia. Se requiere la confirmación con una segunda prueba en ausencia de hiperglucemia inequívoca.

Los estándares ADA 2025 recomiendan que la selección del tratamiento farmacológico debe considerar no solo el control glucémico, sino también la presencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y el riesgo cardiorrenal individual del

paciente, priorizando el uso de AR-GLP-1 o iSGLT2 con beneficio demostrado en estas condiciones.

TRATAMIENTO

Agonistas del receptor GLP-1: evidencia clínica actualizada

La evidencia contemporánea ha establecido una clara jerarquía de eficacia entre los AR-GLP-1. Los agentes de segunda generación como semaglutida y los agonistas duales como tirzepatida demuestran resultados superiores en comparación con los AR-GLP-1 de primera generación.

El ensayo SURPASS-2 demostró la superioridad terapéutica de tirzepatida sobre semaglutida 1 mg, con una mayor reducción de HbA1c (-2,01% vs. -1,86%) y una pérdida de peso sustancialmente superior (-10,3% vs. -6,2%). Los AR-GLP-1 demuestran reducciones de HbA1c del 1,5-2,0% y pérdida de peso del 7-24%, variando según el agente específico.

En el ámbito cardiovascular, el ensayo SOUL (2025) evaluó semaglutida oral diaria en 9.650 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o enfermedad renal crónica. Tras un seguimiento mediano de 49,5 meses, semaglutida oral redujo el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en un 14% comparado con placebo (HR 0,86; IC 95%: 0,77-0,96; p=0,006), principalmente por reducción de infartos no fatales y eventos adversos mayores de extremidades. Wegovy (semaglutida subcutánea) se convirtió en 2024 en el primer fármaco para pérdida de peso aprobado también para la reducción de riesgo cardiovascular.

Las indicaciones de los AR-GLP-1 se han expandido significativamente más allá de la DM2 y la obesidad. En 2024, tirzepatida fue aprobada para apnea obstructiva del sueño, y semaglutida recibió indicación para nefropatía diabética. En agosto de 2025, semaglutida subcutánea se convirtió en el primer AR-GLP-1 aprobado para la esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH). En octubre de 2025, semaglutida oral recibió aprobación para reducción de riesgo MACE en adultos con DM2.

Nuevos agentes y fármacos en desarrollo

El panorama terapéutico continúa expandiéndose con moléculas innovadoras. CagriSema (cagrilintida/semaglutida) es uno de los compuestos más avanzados, con resultados que muestran mayor pérdida de peso que semaglutida en monoterapia. Orforglipron, un agonista GLP-1 oral no peptídico de molécula pequeña, presentó resultados del ensayo fase 3 ACHIEVE-1 en junio de 2025, evaluando su eficacia como monoterapia en pacientes con DM2. MariTide (maridebart cafraglutide), un agonista GLP-1 y antagonista GIP de administración mensual, ha demostrado resultados positivos en fase 2 para pérdida de peso y reducción de HbA1c. Otros agentes en investigación incluyen mazdutide, retatrutide y survodutide, cuyos resultados de ensayos pivotaes se anticipan para ampliar aún más el arsenal terapéutico.

Inhibidores SGLT2: evidencia clínica actualizada

Los iSGLT2 han trascendido su indicación original de control glucémico para convertirse en agentes fundamentales en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica, independientemente del estado diabético del paciente.

En protección cardiovascular, un metaanálisis de 2025 que agrupó datos de cinco ensayos controlados aleatorizados con más de 11.000 pacientes con infarto agudo de miocardio reciente demostró una reducción relativa del 14% en la mortalidad por todas las causas y una mejora significativa de la función ventricular izquierda a las 12 semanas postinfarto. El efecto fue más pronunciado en pacientes con diabetes concomitante o niveles basales elevados de NT-proBNP ⁽¹⁸⁾. Sotagliflozina redujo el riesgo compuesto de infarto, ictus y muerte cardiovascular en casi un 30% en pacientes con DM2 y hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca.

En insuficiencia cardíaca aguda descompensada, datos agrupados de cuatro ensayos fase III con 9.300 pacientes demostraron que los iSGLT2 redujeron el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o la muerte cardiovascular en un 20% en 90 días, con alivio sintomático evidente desde el día 5. Los beneficios se

extendieron tanto a la fracción de eyección reducida como preservada.

En protección renal, datos de seguimiento a 5 años de más de 4.000 pacientes del ensayo DAPA-CKD confirmaron que dapagliflozina preservó la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) con una pérdida anual de solo 1,5 mL/min/1,73m² sobre placebo, incluso en enfermedad renal crónica estadio 4. Datos publicados en el NEJM en 2024 extendieron los beneficios de los iSGLT2 a pacientes sin albuminuria y con ERC no diabética. Las guías KDIGO 2024 recomiendan con nivel de evidencia 1A el uso de iSGLT2 en adultos con ERC y TFGe mayor o igual a 20 mL/min/1,73m².

Tabla 2. Inhibidores SGLT2 aprobados e indicaciones principales (hasta 2025)

Fármaco	DM2	IC	ERC	Post-IAM	Pediátrico
Empagliflozina	Sí	Sí (FEr/FEp)	Sí	Emergente	≥10 años
Dapagliflozina	Sí	Sí (FEr/FEp)	Sí	Emergente	≥10 años
Canagliflozina	Sí	Sí	Sí	—	≥10 años
Ertugliflozina	Sí	—	—	—	Adultos
Sotagliflozina*	—	Sí (FEr/FEp)	Emergente	Emergente	Adultos

Fuente: Elaboración propia basada en referencias (5, 6, 18, 19). *Inhibidor dual SGLT1/SGLT2. IC: insuficiencia cardíaca; ERC: enfermedad renal crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; FEr: fracción de eyección reducida; FEp: fracción de eyección preservada.

Terapia combinada AR-GLP-1 e iSGLT2

La evidencia creciente respalda el uso combinado de ambas clases farmacológicas. Un metaanálisis de 2024 que incluyó datos

de más de 110.000 pacientes provenientes de 13 investigaciones demostró que la combinación de AR-GLP-1 e iSGLT2 produjo una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (OR 0,49; IC 95%: 0,41–0,60; $p < 0,00001$), junto con reducciones del IMC, presión arterial, HbA1c y glucemia en ayunas. En el ensayo SOUL, aproximadamente el 27% de los participantes recibían iSGLT2 como terapia basal, sin observarse interacción significativa, lo que sugiere mecanismos complementarios de protección cardiovascular. Los iSGLT2 demuestran efectos robustos en reducción de hospitalización por IC y enlentecimiento de la progresión de ERC, mientras que los AR-GLP-1 exhiben mayor eficacia en la reducción de eventos aterotrombóticos, particularmente ictus no fatal.

Efectos adversos y consideraciones de seguridad

Los AR-GLP-1 presentan como efectos adversos más frecuentes las manifestaciones gastrointestinales: náuseas (20-50%), vómitos, diarrea y estreñimiento, generalmente transitorios y dependientes de la dosis. Se han descrito casos raros de pancreatitis aguda y preocupaciones sobre tumores de células C tiroideas en modelos animales, aunque metaanálisis recientes no confirman un aumento significativo del riesgo de cáncer tiroideo en humanos. Se ha reportado riesgo de pérdida de masa muscular asociada a la pérdida de peso, que requiere estrategias específicas de mitigación. La seguridad periquirúrgica es un tema emergente, con consensos multidisciplinarios publicados en 2025 sobre el manejo perioperatorio de pacientes en tratamiento con AR-GLP-1 e iSGLT2.

Los iSGLT2 se asocian principalmente a infecciones genitales micóticas (5-10%), infecciones urinarias, hipotensión ortostática y un riesgo infrecuente pero relevante de cetoacidosis diabética euglicémica. Las advertencias históricas sobre gangrena de Fournier y amputaciones de extremidades inferiores han sido reevaluadas con datos de ensayos clínicos a gran escala (DAPA-CKD, DECLARE, CANVAS, CREDENCE), que demuestran incidencias bajas y no confinadas exclusivamente al brazo de tratamiento activo. La caída inicial reversible de la TFGe al inicio de los iSGLT2 es un efecto hemodinámico esperado que no justifica la suspensión del tratamiento.

PRONÓSTICO

La introducción de los AR-GLP-1 y los iSGLT2 ha modificado significativamente el pronóstico de los pacientes con DM2, especialmente en aquellos con alto riesgo cardiorrenal. La protección cardiovascular ofrecida por estas terapias, con reducciones del 14-20% en eventos cardiovasculares adversos mayores, ha establecido un nuevo estándar de atención. La nefroprotección demostrada por los iSGLT2, con preservación sostenida de la TFGe a 5 años, permite retrasar significativamente la progresión hacia enfermedad renal terminal y la necesidad de diálisis. La combinación de ambas clases farmacológicas parece ofrecer beneficios aditivos sobre los desenlaces cardiovasculares y renales sin incremento de la toxicidad, mejorando sustancialmente el pronóstico integral del paciente.

RECOMENDACIONES

Las guías internacionales actuales, incluyendo los Estándares ADA 2025, la Sociedad Europea de Cardiología y el consenso AHA/ACC, recomiendan el uso temprano de AR-GLP-1 o iSGLT2 con beneficio cardiovascular demostrado en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica, frecuentemente en combinación con metformina. La selección entre ambas clases debe individualizarse según el perfil cardiorrenal del paciente: los iSGLT2 se priorizan en presencia de insuficiencia cardíaca o ERC predominante, mientras que los AR-GLP-1 se favorecen cuando predomina el riesgo aterotrombótico o se requiere mayor pérdida ponderal. La combinación de ambas clases debe considerarse en pacientes de alto riesgo, dado el beneficio aditivo demostrado sin incremento significativo de efectos adversos. En Ecuador, la actualización de la Guía de Práctica Clínica para DM2 del MSP (2024) representa una oportunidad para incorporar esta evidencia en los protocolos nacionales de atención.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th edition. Brussels: IDF; 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org>
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S1-S358.
3. Emerging Frontiers in GLP-1 Therapeutics: A Comprehensive Evidence Base (2025). PMC. 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12389369/>
4. Bloomgarden ZT. An Update on GLP-1 Receptor Agonists. *J Diabetes*. 2025. doi: 10.1111/1753-0407.70147.
5. SGLT2 Inhibitors – The New Standard of Care for Cardiovascular, Renal and Metabolic Protection in Type 2 Diabetes: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2024;15:1550. doi: 10.1007/s13300-024-01550-5.
6. Sodium-Glucose Transport 2 (SGLT2) Inhibitors. StatPearls [Internet]. Actualizado: 15 septiembre 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576405/>
7. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Ecuador refuerza su compromiso en la lucha contra la diabetes. Quito: MSP; 2024. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/>
8. Organización Panamericana de la Salud. Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador. Washington, D.C.: OPS; 2023.
9. Teufel F, Orgutsova K, Genitsaridi I, et al. Global, Regional, and National Estimates of Undiagnosed Diabetes in Adults: Findings From the 2025 IDF Diabetes Atlas. *Diabetes Care*. 2026;49(3):490-496. doi: 10.2337/dc25-2583.
10. Zavala Calahorrano A, Fernández E. Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: revisión epidemiológica. *Medicinas UTA*. 2018;2(4):3-9.
11. Nava Espinoza A, Gutiérrez L, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y sus factores de riesgo en individuos adultos de la ciudad de Cuenca-Ecuador. *Avances en Biomedicina*. 2019;8:10-21.
12. García Silva C, et al. Índice de masa corporal y probabilidad de diabetes tipo 2: enfoque multiétnico en población ecuatoriana. *Salus*. 2025;29(2):96-104.

13. Jiménez-Pérez C, et al. A decade of progress in type 2 diabetes and cardiovascular disease: advances in SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol.* 2025;16:1605746. doi: 10.3389/fendo.2025.1605746.
14. Prime Therapeutics. GLP-1 Pipeline Update: November 2025. Disponible en: <https://www.primetherapeutics.com/glp-1-pipeline-update-november-2025>
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S181-S206. doi: 10.2337/dc25-S009.
16. American Diabetes Association. New Formulations of GLP-1s Demonstrate Positive Results. ADA Scientific Sessions 2025. Disponible en: <https://diabetes.org/newsroom/>
17. PMC. Harnessing GLP-1 Receptor Agonists for Obesity Treatment: Prospects and Obstacles on the Horizon. 2025. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12668848/>
18. Year in Review 2024-2025: Cutting-Edge Research on SGLT2 Inhibitors. Wireless Life Sciences Alliance. 2025. Disponible en: <https://wirelesslifesciences.org/>
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2024 Clinical Practice Guideline for Chronic Kidney Disease. 2024.
20. Ilias I, Zabuliene L, Rizzo M. GLP-1 receptor agonists in diabetes and weight loss: the double-edged sword of innovation and risks. *Front Clin Diabetes Healthc.* 2025;5:1530811. doi: 10.3389/fcdhc.2024.1530811.

Capítulo 3

Neoplasias Endocrinas Múltiples

Daniela Camila Tapia Valarezo

DEFINICIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM o MEN, por sus siglas en inglés) constituyen un grupo de síndromes heredofamiliares de carácter autodómico dominante, caracterizados por la aparición de tumores benégnos o malignos en dos o más glándulas endocrinas en un mismo individuo. Estos síndromes se producen como resultado de mutaciones germinales en genes específicos que regulan el crecimiento y la diferenciación celular.

Clásicamente se han descrito los siguientes tipos principales:

NEM tipo 1 (NEM-1) o síndrome de Wermer: causado por mutaciones en el gen supresor tumoral *MEN1* (cromosoma 11q13), que codifica la proteína menina. Se caracteriza por la presencia de tumores en las glándulas paratiroides, la hipófisis anterior y el páncreas endocrino (tumores neuroendocrinos pancreáticos).

NEM tipo 2 (NEM-2) o síndrome de Sipple: asociado a mutaciones activadoras del protooncogén *RET* (cromosoma 10q11.2). Se subdivide en tres variantes clínicas:

- a) NEM-2A: carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario.
- b) NEM-2B: carcinoma medular de tiroides de presentación más temprana y agresiva, feocromocitoma, neuromas mucosos y hábito marfanoide.
- c) Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF): carcinoma medular de tiroides aislado, sin otras manifestaciones endocrinas.

NEM tipo 4 (NEM-4): descrita más recientemente, se debe a mutaciones en el gen *CDKN1B* (que codifica p27Kip1).

Presenta un fenotipo similar al de NEM-1, pero sin mutaciones en el gen *MEN1* (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias endocrinas múltiples son entidades poco frecuentes en la práctica clínica general, aunque su identificación temprana tiene un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de los pacientes y sus familias.

NEM-1: tiene una prevalencia estimada de 1 a 10 por cada 100.000 habitantes a nivel mundial. La penetrancia es superior al 90% a los 50 años de edad. El hiperparatiroidismo primario es la manifestación más frecuente, presentándose en más del 90% de los pacientes. Le siguen los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos (30–80%) y los adenomas hipofisarios (15–50%).

NEM-2: presenta una prevalencia aproximada de 1 por cada 30.000 a 50.000 nacidos vivos. NEM-2A constituye la variante más común (70–80% de los casos), mientras que NEM-2B representa el 5–10%. El carcinoma medular de tiroides se presenta en prácticamente el 100% de los portadores de mutaciones en *RET*, siendo la principal causa de mortalidad en estos pacientes.

NEM-4: es extremadamente rara. Hasta la fecha se han reportado menos de 100 familias en la literatura mundial, lo que dificulta establecer datos epidemiológicos precisos.

Los registros epidemiológicos específicos para NEM en Ecuador son limitados. Según reportes de la Organización Mundial de la Salud y estudios latinoamericanos, la incidencia de carcinoma medular de tiroides en la región oscila entre el 3% y el 10% de todos los cánceres tiroideos. Se ha señalado que existe un subdiagnóstico significativo en países en vías de desarrollo, debido a la falta de programas de tamizaje genético familiar.

FISIOPATOLOGÍA

NEM-1: gen MEN1 y la proteína menina

El gen *MEN1* se localiza en el cromosoma 11q13 y codifica la proteína menina, una proteína nuclear de 610 aminoácidos que actúa como supresor tumoral. La menina participa en múltiples procesos celulares, incluyendo la regulación transcripcional, la reparación del ADN, la remodelación de la cromatina y el control del ciclo celular.

El mecanismo de tumorigénesis sigue la hipótesis de los dos golpes de Knudson: los pacientes heredan una copia mutada del gen (primer golpe germinal) y la pérdida de heterocigosidad del alelo restante en una célula somática (segundo golpe) desencadena la formación tumoral. Se han descrito más de 1.500 mutaciones diferentes a lo largo de todo el gen, sin una correlación genotipo-fenotipo clara.

La menina interactúa con factores de transcripción como JunD, con complejos de modificación de histonas (MLL/SET1) y con proteínas implicadas en la señalización de TGF- β . Su pérdida de función conduce a una desregulación de la proliferación celular, facilitando la hiperplasia y posterior transformación neoplásica de los tejidos endocrinos susceptibles.

NEM-2: protooncogén RET

El protooncogén *RET* (Rearranged during Transfection) codifica un receptor tirosina quinasa transmembrana expresado en células derivadas de la cresta neural, incluyendo las células C (parafoliculares) de la tiroides y las células cromafines de la médula suprarrenal. Las mutaciones activadoras de *RET* provocan una señalización constitutiva del receptor, con activación de vías como RAS/MAPK, PI3K/AKT y JAK/STAT, lo que promueve la proliferación celular descontrolada y la supervivencia celular.

En NEM-2A, las mutaciones se localizan predominantemente en los exones 10 y 11 (dominio extracelular rico en cisteínas), siendo la mutación C634R la más frecuente. En NEM-2B, la mutación M918T en el exon 16 (dominio tirosina quinasa

intracelular) se detecta en más del 95% de los casos y se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad.

Existe una clara correlación genotipo-fenotipo en NEM-2, lo que permite estratificar a los pacientes según el riesgo de desarrollar carcinoma medular de tiroides y, consecuentemente, establecer el momento óptimo para la tiroidectomía profiláctica.

NEM-4: gen CDKN1B

El gen *CDKN1B* codifica la proteína p27Kip1, un inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas (CDK) que regula negativamente la transición de la fase G1 a S del ciclo celular. Las mutaciones con pérdida de función de este gen provocan una proliferación celular no controlada en tejidos endocrinos, produciendo un fenotipo similar al de NEM-1 (4).

CUADRO CLÍNICO

Manifestaciones clínicas de NEM-1

Hiperparatiroidismo primario (>90%): es la manifestación más precoz y frecuente. Se presenta generalmente entre los 20 y 25 años de edad como una hipercalcemia asintomática detectada en análisis de laboratorio, aunque puede manifestarse con nefrolitiasis, osteoporosis, síntomas gastrointestinales (náuseas, estreñimiento) o neuropsiquiátricos (fatiga, depresión). A diferencia del hiperparatiroidismo primario esporádico, en NEM-1 suele ser multiglandular.

Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos (30-80%): incluyen gastrinomas (los más frecuentes, causantes del síndrome de Zollinger-Ellison), insulinomas (hipoglucemia), VIPomas (diarrea secretora), glucagonomas (eritema necrolítico migratorio, diabetes) y tumores no funcionantes. Los gastrinomas representan la principal causa de mortalidad en NEM-1 debido a su potencial metastásico.

Adenomas hipofisarios (15-50%): los prolactinomas son los más comunes, seguidos de los tumores productores de hormona del crecimiento (acromegalia) y de ACTH (enfermedad de Cushing). Los adenomas no funcionantes también son frecuentes.

Otras manifestaciones: tumores carcinoides (tímicos, bronquiales, gástricos), tumores adrenocorticales, angiofibromas faciales, colagenomas y lipomas múltiples.

Manifestaciones clínicas de NEM-2A

Carcinoma medular de tiroides (>95%): suele presentarse como un nódulo tiroideo palpable o ser detectado en estudios de tamizaje familiar. Puede asociarse a elevación de calcitonina sérica. La edad de presentación varía según la mutación de *RET* involucrada.

Feocromocitoma (40–50%): generalmente bilateral y benigno, se manifiesta con hipertensión arterial paroxística o sostenida, cefalea, diaforesis, palpitaciones y ansiedad. Puede ser potencialmente letal si no se diagnostica antes de una intervención quirúrgica.

Hiperparatiroidismo primario (20–30%): generalmente leve y oligosintomático.

Manifestaciones clínicas de NEM-2B

- Carcinoma medular de tiroides: de aparición más temprana (primera década de la vida) y comportamiento más agresivo que en NEM-2A.
- Feocromocitoma: presente en aproximadamente el 50% de los casos.
- Neuromas mucosos: presentes en labios, lengua, párpados y tracto gastrointestinal. Constituyen un hallazgo clínico característico y precoz.
- Hábito marfanoide: extremidades largas y delgadas, hiperflexibilidad articular, sin alteraciones cardíacas ni oculares del síndrome de Marfan.

Tabla 1. Resumen de las principales características clínicas de los síndromes NEM

Síndrome	Gen afectado	Tumores principales	Otras manifestaciones

NEM-1	MEN1 (menina)	Paratiroides, páncreas endocrino, hipófisis	Carcinoides, adrenales, lipomas, angiofibromas
NEM-2A	RET	CMT, feocromocitoma, paratiroides	Liquen amiloide cutáneo, enfermedad de Hirschsprung
NEM-2B	RET (M918T)	CMT, feocromocitoma	Neuromas mucosos, hábito marfanoide, ganglioneuromatosis
NEM-4	CDKN1B (p27)	Paratiroides, hipófisis	Tumores neuroendocrinos (variable)

Fuente: Elaboración propia basada en referencias (1-6).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las NEM se fundamenta en tres pilares: la evaluación clínica y bioquímica, los estudios de imagen y el análisis genético molecular.

Diagnóstico clínico y bioquímico

NEM-1: se establece clínicamente ante la presencia de al menos dos de los tres tumores principales (paratiroides, enteropancreático, hipofisario) en un mismo paciente o ante la presencia de uno de estos tumores en un familiar de primer grado de un caso índice confirmado. Las determinaciones bioquímicas incluyen: calcio sérico, PTH intacta, prolactina, IGF-1, gastrina, insulina, glucosa en ayunas, cromogrranina A y otros péptidos pancreáticos según la sospecha clínica.

NEM-2: la calcitonina basal y estimulada (con pentagastrina o calcio) constituye el marcador bioquímico fundamental para el

diagnóstico y seguimiento del carcinoma medular de tiroides. Además, se deben determinar metanefrinas fraccionadas en plasma u orina de 24 horas para descartar feocromocitoma, y calcio sérico con PTH para evaluar hiperparatiroidismo .

Estudios de imagen

NEM-1: ecografía cervical y gammagrafía con sestamibi para paratiroides; resonancia magnética (RM) selar para adenomas hipofisarios; tomografía computarizada (TC) o RM abdominal, ecoendoscopia y gammagrafía con receptores de somatostatina (Octreoscan) o PET/TC con Galio-68 DOTATATE para tumores neuroendocrinos pancreáticos.

NEM-2: ecografía tiroidea con punción por aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo sospechoso y lavado de calcitonina; TC o RM abdominal y gammagrafía con MIBG o PET/TC con 18F-FDOPA para feocromocitoma.

Diagnóstico genético molecular

El estudio genético es fundamental y se recomienda en todo paciente con sospecha clínica de NEM, así como en los familiares de primer grado de un caso índice confirmado. Para NEM-1, se realiza la secuenciación completa del gen *MEN1*. Para NEM-2, se analiza el protooncogén *RET* mediante secuenciación dirigida de los exones de mayor riesgo. La identificación de la mutación específica permite el consejo genético, el tamizaje familiar y la toma de decisiones terapéuticas (como la tiroidectomía profiláctica en portadores de mutaciones en *RET*).

Tabla 2. Protocolo de tamizaje bioquímico recomendado en NEM

Síndrome	Pruebas bioquímicas	Frecuencia recomendada
NEM-1	Calcio, PTH, prolactina, IGF-1, gastrina, insulina, glucosa, cromogranina A	Anual desde los 5-10 años de edad

NEM-2A	Calcitonina basal, metanefrinas fraccionadas, calcio, PTH	Anual desde los 3–5 años (según mutación)
NEM-2B	Calcitonina basal, metanefrinas fraccionadas	Desde el primer año de vida

Fuente: Adaptado de las guías clínicas de la American Thyroid Association y la Endocrine Society (6, 10).

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de las NEM requiere un enfoque multidisciplinario que involucre endocrinólogos, cirujanos, oncólogos, radioterapeutas y genetistas, entre otros especialistas. El tratamiento varía según el tipo de NEM y las manifestaciones presentes en cada paciente.

Tratamiento de NEM-1

Hiperparatiroidismo: la paratiroidectomía subtotal (3,5 glándulas) o la paratiroidectomía total con autotrasplante de tejido paratiroideo en el antebrazo constituyen las opciones quirúrgicas de elección. Se recomienda la timectomía transcervical concomitante para reducir el riesgo de tumores carcinoides tímicos. La recurrencia del hiperparatiroidismo es frecuente (hasta el 50% a los 10 años).

Tumores neuroendocrinos pancreáticos: el tratamiento depende del tipo tumoral, tamaño y potencial maligno. Los gastrinomas se manejan inicialmente con inhibidores de la bomba de protones a dosis altas; la cirugía se reserva para tumores mayores de 2 cm o con crecimiento documentado. Los insulinomas requieren enucleación o pancreatectomía parcial. Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) tienen un papel tanto en el control sintomático como en el efecto antiproliferativo. La terapia con radionúclidos (PRRT con lutecio-177-DOTATATE) ha demostrado beneficio en tumores neuroendocrinos avanzados. Adenomas hipofisarios: el tratamiento sigue las mismas directrices que para los adenomas esporádicos. Los prolactinomas se tratan con agonistas dopaminérgicos

(cabergolina). Los adenomas productores de GH o ACTH generalmente requieren cirugía transesfenoidal.

Tratamiento de NEM-2

Carcinoma medular de tiroides: la tiroidectomía total con disección ganglionar del compartimento central es el tratamiento estándar. En portadores asintomáticos de mutaciones en *RET*, se recomienda la tiroidectomía profiláctica, cuyo momento se determina según la categoría de riesgo de la mutación: antes de los 6 meses de vida en NEM-2B (riesgo más alto), antes de los 5 años en mutaciones de alto riesgo, y puede diferirse en mutaciones de riesgo moderado siempre que la calcitonina permanezca normal. Los inhibidores de tirosina quinasa (vandetanib, cabozantinib, selpercatinib, pralsetinib) han demostrado eficacia en el carcinoma medular de tiroides avanzado o metastásico, con selpercatinib y pralsetinib como inhibidores selectivos de RET de última generación.

Feocromocitoma: requiere adrenalectomía, preferiblemente por vía laparoscópica. Se recomienda la cirugía ahorradora de corteza suprarrenal (adrenalectomía parcial) en tumores unilaterales pequeños para evitar la insuficiencia suprarrenal. Es mandatorio el bloqueo alfa-adrenérgico preoperatorio (fenoxibenzamina o doxazosina) durante al menos 10-14 días. El feocromocitoma debe ser tratado ANTES de cualquier otra cirugía para prevenir crisis hipertensivas intraoperatorias.

Hiperparatiroidismo en NEM-2A: generalmente leve, puede manejarse con vigilancia. Si requiere cirugía, se prefiere la resección selectiva de las glándulas afectadas.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con NEM depende del tipo de síndrome, la mutación específica involucrada, la precocidad del diagnóstico y la oportunidad del tratamiento.

- NEM-1: la principal causa de muerte son los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos malignos (especialmente gastrinomas y carcinoides típicos). La esperanza de vida está reducida respecto a la población general, con una supervivencia media de 55 a 65 años cuando se realiza seguimiento adecuado. La detección temprana y el manejo quirúrgico oportuno mejoran significativamente la supervivencia.
- NEM-2A: con la tiroidectomía profiláctica realizada en el momento adecuado, la supervivencia a largo plazo es excelente. El pronóstico empeora significativamente cuando el carcinoma medular de tiroides se diagnostica en etapas avanzadas con metástasis a distancia.
- NEM-2B: tiene el peor pronóstico de todos los subtipos, debido a la agresividad del carcinoma medular de tiroides de inicio temprano. Sin intervención quirúrgica precoz, la mortalidad es elevada en las primeras décadas de la vida.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudio genético molecular a todo paciente con diagnóstico clínico o sospecha de NEM, así como a los familiares de primer grado de un caso índice confirmado.
2. Iniciar el tamizaje bioquímico y de imagen de forma temprana en portadores de mutaciones identificados genéticamente, siguiendo los protocolos específicos para cada tipo de NEM.
3. En portadores de mutaciones en RET, la tiroidectomía profiláctica debe realizarse según la estratificación de riesgo de la mutación, siguiendo las recomendaciones de la American Thyroid Association.
4. Descartar siempre la presencia de feocromocitoma antes de cualquier procedimiento quirúrgico en pacientes con NEM-2, para evitar crisis catecolaminérgicas potencialmente mortales.

5. El seguimiento de estos pacientes debe ser de por vida y en centros especializados con experiencia en el manejo de síndromes endocrinos hereditarios, con un enfoque multidisciplinario.
6. Promover la creación de registros nacionales de NEM en Ecuador y Latinoamérica para mejorar el conocimiento epidemiológico y facilitar el acceso al diagnóstico genético.
7. Ofrecer asesoría genética a las familias afectadas, incluyendo información sobre el patrón de herencia, riesgos para la descendencia y opciones de diagnóstico prenatal o preimplantacional cuando sea apropiado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
2. Giusti F, Marini F, Tonelli F, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 1: from genetics to clinical management. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(12):2547-2563. doi: 10.1007/s40618-021-01608-4.
3. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
4. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, et al. Germ-line mutations in CDKN1B (p27Kip1) cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(42):15558-15563. Actualizado por: Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 4. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):207-214.
5. Pieterman CRC, Sadowski SM, Maxwell JE, Katz MHG, Lines KE, Heaphy CM, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: a 100-year review. *Endocr Rev.* 2022;43(3):518-558. doi: 10.1210/endrev/bnab039.
6. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, Waguespack SG. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(9):T59-T72. doi: 10.1530/ERC-22-0151.

7. Organización Mundial de la Salud. Cancer today: data and statistics on thyroid cancer. IARC Global Cancer Observatory. 2024. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/>
8. Agarwal SK. The menin gene and pituitary tumours. *Horm Res.* 2009;71(Suppl 2):131-138. Actualizado por: Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat.* 2020;29(1):22-32.
9. Elisei R, Romei C, Renzini G, Bottici V, Cosci B, Molinaro E, et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):426-435. Actualizado por: Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Salzano M, Borges de Souza AL, Faggiano A. Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Front Endocrinol.* 2020;11:102.
10. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(12):726-737. doi: 10.1038/s41574-021-00547-5.

Titulo 4

Optimización Glucémica Perioperatoria de Alta Complejidad

Ana Lucia Aucancela Yapud

DEFINICIÓN

La optimización glucémica perioperatoria de alta complejidad se define como el conjunto de estrategias farmacológicas, metabólicas y de monitoreo continuo orientadas a mantener niveles de glucosa sanguínea dentro de rangos fisiológicos seguros (generalmente entre 140 y 180 mg/dL en pacientes críticos, y entre 110 y 140 mg/dL en cirugía cardíaca) durante las fases preoperatoria, intraoperatoria y posoperatoria en procedimientos quirúrgicos de alto riesgo.

Este concepto abarca no solo el control de la hiperglucemia, sino también la prevención de la hipoglucemia y la reducción de la variabilidad glucémica, tres pilares que en conjunto determinan el pronóstico del paciente quirúrgico con o sin diabetes mellitus previamente diagnosticada. La hiperglucemia de estrés, fenómeno frecuente en cirugías de alta complejidad, se presenta tanto en pacientes diabéticos como en individuos sin antecedentes metabólicos, y se asocia de manera independiente con un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad perioperatoria.

Se considera cirugía de alta complejidad aquella que involucra procedimientos cardiotorrácicos, neuroquirúrgicos, trasplantes de órganos sólidos, cirugía vascular mayor, cirugías oncológicas extensas y procedimientos ortopédicos mayores, entre otros. En estos escenarios, la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico genera una liberación masiva de hormonas contrarreguladores (cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona de crecimiento) que promueven la gluconeogénesis hepática, la glucogenólisis y la resistencia periférica a la insulina.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus constituye una de las enfermedades crónicas no transmisibles de mayor prevalencia a nivel mundial. Según la Federación Internacional de Diabetes, en 2021 se estimaron aproximadamente 537 millones de adultos con diabetes en el mundo, cifra que se proyecta alcanzará los 783 millones para el año 2045.

La Organización Mundial de la Salud reporta que la diabetes es responsable directa de aproximadamente 1,5 millones de muertes anuales, y la hiperglucemia contribuye como factor asociado a otros 2,2 millones de defunciones adicionales (7). En América Latina y el Caribe, la prevalencia de diabetes en adultos oscila entre el 8 y el 13%, con una tendencia al incremento sostenido en las últimas décadas.

En Ecuador, según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) y la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en la población adulta se estima entre el 7 y el 10%, con variaciones regionales significativas. Las provincias de la Costa presentan tasas más elevadas en comparación con la región Sierra. La diabetes mellitus se ubica consistentemente entre las primeras cinco causas de mortalidad general en el país.

Se estima que aproximadamente el 25 al 30% de los pacientes sometidos a cirugías mayores en hospitales ecuatorianos presentan diabetes mellitus o hiperglucemia de estrés perioperatoria. En el contexto de cirugía cardíaca, esta cifra puede superar el 40%. La hiperglucemia perioperatoria no diagnosticada previamente representa un hallazgo frecuente y preocupante: hasta el 12% de pacientes quirúrgicos sin diagnóstico previo de diabetes desarrollan hiperglucemia significativa durante la hospitalización.

Los estudios internacionales demuestran que la hiperglucemia perioperatoria, independientemente de un diagnóstico previo de diabetes, incrementa la tasa de infecciones del sitio quirúrgico en un 30 a 50%, prolonga la estancia hospitalaria en 2 a 5 días en promedio, aumenta la tasa de reingresos a unidades de cuidados

intensivos y eleva la mortalidad hospitalaria global entre un 18 y un 40% según la complejidad del procedimiento.

FISIOPATOLOGÍA

La hiperglucemia perioperatoria es el resultado de una cascada neuroendocrina compleja desencadenada por el estrés quirúrgico. La comprensión de estos mecanismos es fundamental para una intervención terapéutica racional y oportuna.

Respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico

El trauma quirúrgico activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso simpático, generando una liberación masiva de hormonas contrarreguladores. El cortisol estimula la gluconeogénesis hepática y reduce la captación periférica de glucosa. Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) promueven la glucogenolisis y la lipólisis, e inhiben la secreción de insulina por las células beta pancreáticas. El glucagón potencia la producción hepática de glucosa, y la hormona de crecimiento contribuye a la resistencia insulínica periférica.

Resistencia a la insulina perioperatoria

La cirugía de alta complejidad induce un estado de resistencia a la insulina que puede persistir durante 9 a 21 días según la magnitud del procedimiento. Este fenómeno es mediado por citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1 β) liberadas en respuesta al daño tisular, las cuales interfieren con la señalización intracelular de la insulina a través de la fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina (IRS-1), disminuyendo la translocación del transportador GLUT-4 a la membrana celular.

Efectos deletreos de la hiperglucemia

La hiperglucemia sostenida genera múltiples efectos perjudiciales en el paciente quirúrgico: disfunción endotelial con alteración de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico, estado protrombótico por activación plaquetaria y elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), compromiso de la función inmune con deterioro de la quimiotaxis, fagocitosis y capacidad bactericida de los neutrófilos, incremento del estrés

oxidativo con producción de especies reactivas de oxígeno, y alteración de la cicatrización de heridas por compromiso de la síntesis de colágeno y la angiogénesis.

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica, definida como las fluctuaciones rápidas e impredecibles en los niveles de glucosa, ha emergido como un predictor independiente de morbilidad, incluso más significativo que la hiperglucemia sostenida en algunos estudios. Los mecanismos propuestos incluyen la activación repetitiva del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la apoptosis celular mediada por cambios osmóticos bruscos.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas de la desregulación glucémica en el contexto perioperatorio de alta complejidad son frecuentemente sutiles y pueden ser enmascaradas por la anestesia, la sedación y la condición crítica del paciente.

Hiperglucemia perioperatoria

La hiperglucemia puede manifestarse con poliuria (que puede confundirse con respuesta a fluidoterapia), deshidratación progresiva, alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia dilucional, hipopotasemia), taquicardia, retraso en la cicatrización de heridas quirúrgicas, mayor susceptibilidad a infecciones nosocomiales y, en casos severos, cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico.

Hipoglucemia

La hipoglucemia (glucosa < 70 mg/dL) constituye una emergencia médica en el paciente quirúrgico. Sus manifestaciones se dividen en autonómicas (diaforesis, temblor, taquicardia, ansiedad) y neuroglucopérgicas (confusión, somnolencia, convulsiones, coma). En pacientes bajo anestesia o sedación, los síntomas autonómicos están suprimidos, lo que hace que la hipoglucemia sea particularmente peligrosa y solo detectable mediante monitoreo frecuente de glucosa.

Presentación según fase perioperatoria

Tabla 1. Manifestaciones clínicas según la fase perioperatoria. Elaboración propia basada en referencias (1,3,8).

Fase	Manifestaciones principales	Factores agravantes
Preoperatoria	Hiperglucemia basal, HbA1c elevada, cetosis, deshidratación	Ayuno prolongado, suspensión inadecuada de antidiabéticos, ansiedad
Intraoperatoria	Hiperglucemia de estrés, variabilidad glucémica, hipoglucemia inadvertida	Respuesta neuroendocrina, corticoides, vasopresores, circulación extracorpórea, hipotermia
Posoperatoria	Hiperglucemia persistente, infecciones, dehiscencia de herida, delirio	Nutrición parenteral, corticoides, inmovilidad, dolor, estrés emocional

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico y la estratificación del riesgo glucémico perioperatorio requieren una evaluación sistemática que permita identificar a los pacientes vulnerables e implementar intervenciones oportunas.

Evaluación preoperatoria

La valoración preoperatoria debe incluir: historia clínica completa con énfasis en el tipo de diabetes, tiempo de evolución, tratamiento actual, complicaciones crónicas y episodios previos de hipoglucemia severa; determinación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo ideal un valor inferior al 8% para cirugía electiva (valores superiores al 9% ameritan diferir el procedimiento cuando sea posible); glucemia en ayunas y perfil

metabólico completo, incluyendo función renal, electrolitos y perfil lipídico; evaluación de complicaciones microvasculares y macrovasculares; y valoración cardiovascular con énfasis en la neuropatía autonómica cardíaca.

Monitoreo intraoperatorio

En cirugías de alta complejidad, se recomienda la medición de glucosa capilar o arterial cada 30 a 60 minutos durante el procedimiento. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, el monitoreo debe realizarse cada 15 a 30 minutos debido a las fluctuaciones rápidas asociadas a la hipotermia, la hemodilución y la administración de soluciones con glucosa en el circuito.

Los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) representan una herramienta prometedora en el entorno perioperatorio, aunque su uso no está completamente validado en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica, edema tisular o uso de vasopresores, condiciones que pueden afectar la precisión de los sensores subcutáneos.

Criterios diagnósticos de hiperglucemia perioperatoria

Categoría	Criterio	Acción recomendada
Hiperglucemia leve	Glucosa 140–180 mg/dL	Monitoreo frecuente, considerar inicio de insulina
Hiperglucemia moderada	Glucosa 180–250 mg/dL	Inicio de insulina intravenosa o subcutánea
Hiperglucemia severa	Glucosa > 250 mg/dL	Infusión de insulina intravenosa obligatoria, descartar CAD/EHH

Hipoglucemia	Glucosa < 70 mg/dL	Tratamiento inmediato con dextrosa IV, investigar causa
Hipoglucemia severa	Glucosa < 40 mg/dL	Emergencia: dextrosa al 50% IV en bolo, monitoreo continuo

Tabla 2. Clasificación y manejo según nivel glucémico perioperatorio. Adaptada de ADA (3) y Dhatariya et al. (8).

TRATAMIENTO

El manejo de la glucemia en el paciente quirúrgico de alta complejidad debe ser individualizado, multidisciplinario y protocolizado. Los principios fundamentales incluyen el uso preferente de insulina como agente farmacológico, la evitación de hipoglucemia, y la transición segura entre las diferentes fases perioperatorias.

Manejo preoperatorio

En la fase preoperatoria, los antidiabéticos orales deben ser ajustados o suspendidos según las siguientes consideraciones: la metformina debe suspenderse 24 a 48 horas antes de la cirugía, especialmente si se anticipa el uso de medio de contraste o si existe riesgo de deterioro de la función renal; las sulfonilureas deben suspenderse el día de la cirugía por el riesgo de hipoglucemia prolongada; los inhibidores de SGLT-2 deben suspenderse al menos 3 días antes del procedimiento por el riesgo de cetoacidosis euglucémica; los agonistas del receptor de GLP-1 deben suspenderse según las guías actualizadas debido al riesgo de gastroparesia y retención gástrica con consecuente riesgo de aspiración; las tiazolidinedionas pueden continuarse; y los inhibidores de DPP-4 generalmente pueden mantenerse por su bajo riesgo de hipoglucemia.

En pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 insulín dependientes, la insulina basal (glargina o detemir) debe reducirse al 60 a 80% de

la dosis habitual la noche previa a la cirugía, y la insulina prandial debe omitirse durante el período de ayuno.

Manejo intraoperatorio

La insulina intravenosa en infusión continua es el estándar de oro para el control glucémico intraoperatorio en cirugías de alta complejidad. Los protocolos más utilizados y validados incluyen esquemas de infusión con velocidad variable basados en algoritmos de ajuste cada 1 a 2 horas.

Protocolo de infusión de insulina intravenosa

Tabla 3. Protocolo de infusión de insulina intravenosa para cirugía de alta complejidad. Adaptado de Umpierrez et al. (2) y Galindo et al. (12).

Glucemia (mg/dL)	Velocidad de infusión (U/h)	Frecuencia de monitoreo
< 70	Suspender infusión, administrar dextrosa IV	Cada 15 minutos hasta estabilización
70–110	0,5–1,0	Cada 60 minutos
111–140	1,0–2,0	Cada 60 minutos
141–180	2,0–4,0	Cada 30–60 minutos
181–250	4,0–6,0	Cada 30 minutos
> 250	6,0–8,0 (considerar bolo adicional)	Cada 30 minutos

Las metas glucémicas intraoperatorias varían según el contexto: en cirugía cardíaca se recomienda mantener la glucemia entre 110 y 180 mg/dL; en neurocirugía, el objetivo es más estricto (100–150 mg/dL) debido a la vulnerabilidad del tejido cerebral a la hiperglucemia; y en cirugía general de alta complejidad, el rango objetivo es 140–180 mg/dL.

Manejo posoperatorio

La transición de insulina intravenosa a subcutánea es un momento crítico que requiere planificación cuidadosa. La insulina subcutánea basal debe administrarse al menos 2 horas antes de suspender la infusión intravenosa para evitar un vacío terapéutico. El esquema basal-bolo-corrección es el régimen recomendado para el posoperatorio, donde la dosis total diaria de insulina se calcula en base a los requerimientos de infusión de las últimas 6 a 8 horas estables, extrapolados a 24 horas, administrando el 50% como basal y el 50% como bolos prandiales divididos en tres dosis.

El uso de escalas móviles de insulina (sliding scale) como única estrategia de manejo está desaconsejado por todas las guías clínicas actuales, ya que representa un abordaje reactivo que no previene la hiperglucemia y se asocia con mayor variabilidad glucémica y peores desenlaces clínicos.

Consideraciones especiales

En pacientes que reciben nutrición parenteral total, se requiere un incremento significativo de la dosis de insulina, generalmente agregándola directamente a la bolsa de nutrición parenteral a razón de 1 unidad por cada 10 gramos de dextrosa, con ajustes según monitoreo. En pacientes con insuficiencia renal, la depuración de insulina está disminuida, requiriendo reducciones de dosis del 25 al 50%. Los corticosteroides en dosis altas, frecuentes en neurocirugía y trasplante, generan hiperglucemia predominantemente posprandial, que requiere ajuste específico con insulina de acción rápida.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con alteraciones glucémicas perioperatorias depende de múltiples factores, incluyendo el tipo de cirugía, la presencia o ausencia de diabetes previa, la severidad de la hiperglucemia, la ocurrencia de hipoglucemia y el grado de variabilidad glucémica.

Los pacientes con hiperglucemia de estrés sin diagnóstico previo de diabetes presentan paradójicamente mayor mortalidad que los pacientes diabéticos conocidos, posiblemente debido a que

estos últimos poseen mecanismos adaptativos a la hiperglucemia crónica. La implementación de protocolos institucionales de manejo glucémico ha demostrado reducciones significativas en las infecciones del sitio quirúrgico (hasta un 50% de reducción), la estancia hospitalaria, la mortalidad y los costos asociados.

La variabilidad glucémica ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en unidades de cuidados intensivos, con un incremento del riesgo de muerte del 10 al 20% por cada incremento de una desviación estándar en la variabilidad glucémica (13,14). El seguimiento posoperatorio a largo plazo es esencial, ya que los pacientes con hiperglucemia perioperatoria de nuevo diagnóstico tienen un riesgo del 30 al 60% de desarrollar diabetes mellitus en los siguientes 5 a 10 años.

RECOMENDACIONES

1. Implementar protocolos institucionales estandarizados de manejo glucémico perioperatorio en todos los centros que realicen cirugías de alta complejidad, con actualización periódica basada en la evidencia disponible.
2. Solicitar HbA1c a todo paciente programado para cirugía mayor, independientemente de la presencia o ausencia de diagnóstico de diabetes, como herramienta de estratificación de riesgo metabólico.
3. Suspender los inhibidores de SGLT-2 al menos 3 días antes de cualquier procedimiento quirúrgico electivo, dada la asociación con cetoacidosis euglucémica perioperatoria.
4. Utilizar infusión continua de insulina intravenosa como estándar de manejo en toda cirugía de alta complejidad con duración superior a 2 horas y en todo paciente ingresado en unidad de cuidados intensivos.
5. Evitar el uso exclusivo de escalas móviles de insulina (sliding scale) como estrategia de manejo glucémico; implementar esquemas basal-bolo-corrección en todos los pacientes hospitalizados que requieran insulino terapia.
6. Formar equipos multidisciplinarios (endocrinología, anestesiología, cirugía, enfermería especializada) para la

gestión del paciente diabético quirúrgico de alta complejidad.

7. Establecer programas de seguimiento posoperatorio para pacientes con hiperglucemia de nuevo diagnóstico, incluyendo realización de prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 6 a 12 semanas del egreso.
8. Fomentar la educación continua del personal de salud involucrado en el cuidado perioperatorio sobre los principios del manejo glucémico, la prevención y el tratamiento de la hipoglucemia, y la transición segura entre regímenes de insulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology*. 2021;134(4):547-561. doi:10.1097/ALN.0000000000003705
2. Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of Inpatient Hyperglycemia and Diabetes in Older Adults. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1107-1114. doi:10.2337/dc22-0069
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S295-S306. doi:10.2337/dc24-S016
4. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhatariya K, Umpierrez GE. Management of Diabetes and Hyperglycaemia in the Hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):174-188. doi:10.1016/S2213-8587(20)30381-8
5. Kyi M, Colman PG, Wraight PR, et al. Early Intervention for Diabetes in Medical and Surgical Inpatients Decreases Hyperglycemia and Hospital-Acquired Infections: A Cluster Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2022;45(4):846-853. doi:10.2337/dc21-1579
6. Mendez CE, Umpierrez GE. Pharmacotherapy for Hyperglycemia in Noncritically Ill Hospitalized Patients. *Diabetes Spectr*. 2022;35(2):174-182. doi:10.2337/ds21-0013
7. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>

8. Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes Guideline for the Perioperative Management of the Adult Patient with Diabetes. *Diabet Med.* 2022;39(6):e14831. doi:10.1111/dme.14831
9. Membership of the Working Party, Barker P, Creasey PE, et al. Peri-operative Management of the Surgical Patient with Diabetes 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland (Updated 2023). *Anaesthesia.* 2023;78(9):1132-1146.
10. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of Perioperative Glycemic Control in General Surgery: A Report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg.* 2023;217(3):352-359.
11. Sudhakaran S, Surani SR. Guidelines for Perioperative Management of the Diabetic Patient. *Surg Res Pract.* 2022;2022:7842061. doi:10.1155/2022/7842061
12. Galindo RJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Perioperative Management of Hyperglycemia and Diabetes in Cardiac Surgery Patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022;51(3):557-577. doi:10.1016/j.ecl.2022.02.004
13. Sebranek JJ, Lugli AK, Engoren MC. Glycaemic Variability in Clinical Practice: Implications for Perioperative Glucose Management. *Br J Anaesth.* 2023;131(1):23-32.
14. Krinsley JS, Rule PR, Brownlee M, Roberts GW. Perioperative Glycemic Control, Glycemic Variability, and Diabetic Status: Analysis of Outcomes in Surgical Patients. *Ann Surg.* 2024;279(1):42-50.
15. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la Diabetes de la FID, 10a ed. Bruselas: FID; 2021. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>

Capítulo 5

Evaluación Imagenologica de las Lesiones Suprarrenales

Any Josette Llangari Recalde

DEFINICION

Las lesiones suprarrenales comprenden un amplio espectro de patologías que afectan a las glándulas adrenales, incluyendo adenomas, feocromocitomas, carcinomas adrenocorticales, metastasis, mielolipomas, quistes y hemorragias, entre otras entidades. La evaluación imagenológica de estas lesiones constituye un pilar fundamental en el abordaje diagnóstico, ya que permite la detección, caracterización y seguimiento de masas adrenales mediante diversas modalidades de imagen.

Se define como incidentaloma suprarrenal a toda masa adrenal descubierta de manera fortuita durante un estudio de imagen realizado por una indicación clínica no relacionada con patología suprarrenal. Este hallazgo ha incrementado su frecuencia de forma significativa debido al uso creciente de técnicas de imagen transversales como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM).

La evaluación imagenológica tiene como objetivos principales: determinar si la lesión es benigna o maligna, establecer si es funcionante o no funcionante, y guiar la conducta terapéutica. Para ello, se emplean criterios morfológicos y funcionales que permiten una adecuada estratificación del riesgo y la toma de decisiones clínicas basadas en evidencia.

EPIDEMIOLOGIA

Los incidentalomas suprarrenales representan un hallazgo cada vez más frecuente en la práctica clínica contemporánea. Estudios

internacionales reportan una prevalencia en tomografías computarizadas abdominales que oscila entre el 4% y el 10% en la población general, con un incremento proporcional a la edad del paciente. En series de autopsias, la prevalencia de adenomas suprarrenales se sitúa entre el 1,4% y el 8,7%.

En la población ecuatoriana, aunque los datos epidemiológicos específicos sobre incidentalomas suprarrenales son limitados, la creciente disponibilidad de equipos de tomografía computarizada y resonancia magnética en los principales centros hospitalarios del país ha conducido a un incremento en la detección de estas lesiones. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del Ecuador, las neoplasias endocrinas, aunque menos frecuentes que otros tipos de cáncer, representan una causa relevante de morbilidad. El carcinoma adrenocortical tiene una incidencia global estimada de 0,7 a 2 casos por millón de habitantes por año.

La distribución por etiología muestra que aproximadamente el 75-80% de los incidentalomas suprarrenales corresponden a adenomas no funcionantes, mientras que el 5-10% son adenomas funcionantes que producen cortisol de forma autónoma. Las metastasis suprarrenales representan entre el 2-5% de los incidentalomas en pacientes sin antecedentes oncológicos conocidos, pero pueden alcanzar hasta el 50-75% en pacientes con neoplasias malignas conocidas. Los feocromocitomas constituyen aproximadamente el 5-7% de los casos, los mielolipomas el 6-16% y los carcinomas adrenocorticales menos del 5%.

La prevalencia de incidentalomas suprarrenales aumenta con la edad, siendo más frecuente en pacientes mayores de 50 años, y presenta una ligera predilección por el sexo femenino en algunas series. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido la importancia de la caracterización adecuada de estas lesiones para evitar procedimientos innecesarios y optimizar el manejo clínico.

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatología de las lesiones suprarrenales varia según su etiología. Las glándulas suprarrenales, ubicadas en el retroperitoneo sobre el polo superior de ambos riñones, están compuestas por una corteza y una medula con funciones endocrinas diferenciadas. La corteza se subdivide en tres zonas: glomerular (productora de mineralocorticoides), fascicular (productora de glucocorticoides) y reticular (productora de andrógenos). La medula produce catecolaminas (adrenalina y noradrenalina).

Adenomas suprarrenales: Son las lesiones más frecuentes. Se originan a partir de las células corticales y se caracterizan por un alto contenido de lípidos intracitoplasmáticos, principalmente colesterol y ácidos grasos, que constituye la base para su identificación por imagen. Los adenomas ricos en lípidos presentan valores de atenuación bajos en la TC sin contraste (menores de 10 Unidades Hounsfield), mientras que los adenomas pobres en lípidos pueden simular lesiones malignas por imagen convencional.

Feocromocitomas: Derivan de las células cromafines de la medula suprarrenal. Se caracterizan por una producción excesiva de catecolaminas que condiciona el cuadro clínico hipertensivo paroxístico. Desde el punto de vista imagenológico, presentan una marcada hipervascularidad y frecuente degeneración quística, hemorrágica o necrótica, lo que les confiere un aspecto heterogéneo.

Carcinoma adrenocortical: Es una neoplasia maligna agresiva que se origina en la corteza suprarrenal. Se caracteriza por un crecimiento rápido, invasión local y metástasis a distancia. Desde el punto de vista molecular, se han identificado alteraciones en las vías de señalización Wnt/beta-catenina, p53 y el locus IGF-2 en el cromosoma 11p15. Imagenológicamente, suelen ser lesiones de gran tamaño (generalmente mayores de 4-6 cm), heterogéneas, con áreas de necrosis y calcificación.

Metástasis suprarrenales: Las glándulas suprarrenales son un sitio frecuente de diseminación hematogénica de diversos tumores

primarios, especialmente pulmon, mama, melanoma, rinion y tracto gastrointestinal. La rica vascularizacion sinusoidal de las glandulas suprarrenales facilita el deposito de celulas tumorales circulantes. Las metastasis tipicamente no contienen lipidos intracelulares, lo que permite diferenciarlas de los adenomas.

Mielolipomas: Son tumores benignos compuestos por tejido adiposo maduro y elementos hematopoyeticos. Su contenido graso macroscopico permite un diagnostico imagenologico especifico mediante la deteccion de densidades negativas (menos de -30 UH) en la TC.

CUADRO CLINICO

La presentacion clinica de las lesiones suprarrenales es variable y depende fundamentalmente de la funcionalidad hormonal y la naturaleza benigna o maligna de la lesion. Un porcentaje significativo de las masas suprarrenales son asintomaticas y se descubren de manera incidental.

Lesiones no funcionantes: La mayoría de los adenomas suprarrenales son clinicamente silentes y constituyen hallazgos incidentales. Los pacientes generalmente son asintomaticos y no presentan alteraciones en las pruebas de funcion suprarrenal.

Sindrome de Cushing subclinico: Se presenta en el 5-20% de los incidentalomas. Los pacientes pueden mostrar obesidad central, hipertension arterial, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y osteoporosis, sin los estigmas clasicos del sindrome de Cushing.

Feocromocitoma: Se manifiesta con la triada clasica de cefalea, diaforesis y taquicardia, asociada a hipertension arterial paroxistica o sostenida. Pueden presentarse crisis hipertensivas potencialmente mortales, especialmente durante procedimientos quirurgicos o anestesicos si no se ha realizado un bloqueo adrenergico previo.

Hiperaldosteronismo primario: Se caracteriza por hipertension arterial resistente, hipopotasemia (aunque puede estar ausente), debilidad muscular y alcalosis metabolica. El

síndrome de Conn (adenoma productor de aldosterona) es una causa importante de hipertensión arterial secundaria.

Carcinoma adrenocortical: Puede presentarse con síntomas de exceso hormonal (síndrome de Cushing, virilización en mujeres, feminización en hombres) o con síntomas relacionados al efecto de masa, como dolor abdominal o lumbar, sensación de plenitud abdominal y pérdida de peso.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de las lesiones suprarrenales se fundamenta en la integración de la evaluación imagenológica y la evaluación funcional hormonal. Las técnicas de imagen desempeñan un papel central en la caracterización de estas lesiones.

Tomografía Computarizada (TC)

La TC constituye la modalidad de imagen de primera línea para la evaluación de masas suprarrenales. El protocolo de estudio suprarrenal incluye tres fases fundamentales:

TC sin contraste: Permite medir la densidad de la lesión en Unidades Hounsfield (UH). Un valor de atenuación igual o menor a 10 UH es altamente sugestivo de adenoma rico en lípidos, con una especificidad cercana al 98% y una sensibilidad del 71%. Este criterio se basa en el alto contenido de lípidos intracitoplasmáticos característico de los adenomas corticales.

TC con contraste (fase portal, 60-70 segundos): Evalúa el patrón de realce de la lesión. Los adenomas típicamente muestran un realce moderado y homogéneo, mientras que las metástasis y los carcinomas suelen presentar un realce más intenso y heterogéneo.

TC con lavado (washout) a los 15 minutos: Es la herramienta diagnóstica más útil para la diferenciación entre adenomas y lesiones no adenomatosas. Se calculan dos índices de lavado:

Parametro	Formula	Valor diagnostico para adenoma
-----------	---------	--------------------------------

Lavado absoluto (APW)	$\frac{(\text{Realce} - \text{Tardio})}{(\text{Realce} - \text{Basal})} \times 100$	$\geq 60\%$
Lavado relativo (RPW)	$\frac{(\text{Realce} - \text{Tardio})}{\text{Realce}} \times 100$	$\geq 40\%$

Tabla 1. Indices de lavado de contraste en TC para la diferenciacion de masas suprarrenales. APW: Absolute Percentage Washout; RPW: Relative Percentage Washout. Elaboracion propia basada en referencias 1, 2, 6.

La combinacion de la densidad en TC sin contraste y el calculo del washout permite clasificar correctamente mas del 95% de las lesiones suprarrenales.

Resonancia Magnetica (RM)

La RM es una herramienta complementaria valiosa, especialmente util cuando la TC no es concluyente o cuando se desea evitar la radiacion ionizante. Las secuencias mas relevantes incluyen:

Secuencias de desplazamiento quimico (Chemical Shift Imaging - CSI): Constituyen el pilar de la caracterizacion de masas suprarrenales por RM. Se basan en la diferencia de frecuencia de precesion entre los protones del agua y la grasa. En las imagenes en fase opuesta, los adenomas ricos en lipidos muestran una perdida significativa de senial comparado con las imagenes en fase, denominada caida de senial. Se considera diagnostico de adenoma una perdida de intensidad de senial superior al 20% entre las secuencias en fase y fase opuesta. El indice de intensidad de senial suprarrenal (ASR) y el indice suprarrenal-bazo (ASI) son los parametros cuantitativos mas utilizados.

Secuencias ponderadas en T2: Los feocromocitomas clasicamente presentan una senial muy alta en T2 (descrito como el signo de la bombilla o lightbulb sign), aunque este hallazgo no es universal y algunos adenomas pueden mostrar senial moderadamente alta. Los carcinomas adrenocorticales suelen mostrar senial intermedia a alta en T2.

Secuencias con contraste dinamico con gadolinio: Permiten evaluar el patron de perfusion y lavado de la lesion. Similar a la TC, los adenomas muestran un lavado rapido del contraste, mientras que las metastasis y carcinomas retienen el contraste durante mas tiempo.

Difusion (DWI) y mapa ADC: Las secuencias de difusion pueden aportar informacion adicional. Las lesiones malignas tienden a presentar restriccion de la difusion con valores bajos de coeficiente de difusion aparente (ADC), aunque existe un solapamiento significativo con las lesiones benignas que limita su utilidad como criterio unico.

Ecografia

La ecografia abdominal tiene un papel limitado en la evaluacion de las lesiones suprarrenales debido a las dificultades tecnicas para la visualizacion adecuada de las glandulas suprarrenales en adultos, especialmente la glandula izquierda. Sin embargo, puede ser util en la evaluacion inicial de masas de gran tamano y en el seguimiento de lesiones ya caracterizadas. La ecografia con contraste (CEUS) ha mostrado resultados prometedores en la diferenciacion de lesiones benignas y malignas.

PET-CT con 18F-FDG

La tomografia por emision de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-CT) es una herramienta valiosa en la evaluacion de lesiones suprarrenales indeterminadas, especialmente en pacientes con antecedentes oncologicos conocidos. Las lesiones malignas (metastasis y carcinomas) tipicamente muestran una captacion elevada de FDG, mientras que los adenomas suelen presentar una captacion baja o similar al higado.

Se utiliza el indice SUVmax (Standardized Uptake Value maximo) y la relacion SUV adrenal/SUV hepatico para la diferenciacion. Un ratio SUV adrenal/hepatico mayor de 1,5 sugiere malignidad con una sensibilidad y especificidad superiores al 90% en la mayoria de las series. La PET-CT es particularmente util en la estadificacion de pacientes oncologicos con masas suprarrenales indeterminadas por TC o RM.

Gammagrafia con Metayodobencilguanidina (MIBG)

La gammagrafia con 123I-MIBG o 131I-MIBG es la tecnica de medicina nuclear de eleccion para la confirmacion diagnostica y localizacion de feocromocitomas y paragangliomas. La MIBG es un analogo de la noradrenalina que es captado por el tejido cromafin funcional. Presenta una especificidad superior al 95% para feocromocitomas, aunque su sensibilidad varia entre el 77% y el 90%.

Caracterizacion Imagenologica por Tipo de Lesion

Lesion	TC sin contraste (UH)	Washout TC	RM Chemical Shift	T2 RM	PET-CT FDG
Adenoma rico en lipidos	<= 10 UH	APW >= 60%	Caida de senial > 20%	Iso/hipointenso	Baja captacion
Adenoma pobre en lipidos	10-30 UH	APW >= 60%	Caida variable	Iso/hipointenso	Baja captacion
Feocromocitoma	> 10 UH	Variable	Sin caida de senial	Muy hiperintenso	Variable
Carcinoma adrenocortical	> 10 UH (heterogeneo)	APW < 60%	Sin caida de senial	Intermedio/alto	Alta captacion
Metastasis	> 10 UH	APW < 60%	Sin caida de senial	Intermedio/alto	Alta captacion
Mielolipoma	< -30 UH (grasa)	No aplica	Senial grasa macroscopica	Variable	Baja captacion

Tabla 2. Caracteristicas imagenologicas de las principales lesiones suprarrenales. UH: Unidades Hounsfield; APW: Absolute Percentage Washout; RM: Resonancia Magnetica; PET-CT: Tomografia por Emision de Positrones. Elaboracion propia basada en referencias 1, 2, 5, 6, 8, 11.

Evaluacion Funcional Hormonal

Todo incidentaloma suprarrenal debe someterse a una evaluacion funcional hormonal minima que incluya: prueba de supresion con 1 mg de dexametasona nocturna (para descartar secrecion autonoma de cortisol), metanefrinas y normetanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas o metanefrinas libres en plasma (para descartar feocromocitoma), y relacion aldosterona/renina plasmatica (en pacientes hipertensos, para descartar hiperaldosteronismo primario). Esta evaluacion complementa la informacion imagenologica y es indispensable para la toma de decisiones terapeuticas.

Biopsia Percutanea Guiada por Imagen

La biopsia percutanea de lesiones suprarrenales, guiada por TC o ecografia, tiene indicaciones muy especificas y limitadas. Su principal utilidad se establece en pacientes con antecedentes oncologicos conocidos y una masa suprarrenal indeterminada por imagen, cuando el resultado modificara la conducta terapeutica. Es imprescindible descartar un feocromocitoma mediante la determinacion de metanefrinas antes de realizar la biopsia, dado el riesgo de crisis hipertensiva potencialmente fatal. La biopsia no permite diferenciar adenomas de carcinomas adrenocorticales, lo que limita su utilidad en lesiones suprarrenales primarias.

TRATAMIENTO

El tratamiento de las lesiones suprarrenales depende de su caracterizacion imagenologica y funcional. Las guias de practica clinica actuales, incluyendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinologia y la Red Europea para el Estudio de Tumores Suprarrenales (ENSAT), establecen los siguientes criterios de manejo:

Indicaciones quirurgicas (adrenalectomia): Se recomienda la cirugia en los siguientes escenarios: lesiones con características imagenologicas sugestivas de malignidad (tamano mayor de 4-6 cm, densidad mayor de 10 UH sin contraste, washout inadecuado, crecimiento significativo en el seguimiento), lesiones funcionantes (feocromocitoma, sindrome de Cushing clinico, hiperaldosteronismo primario candidato a cirugia), y lesiones

con crecimiento mayor de 1 cm durante el seguimiento. La adrenalectomía laparoscópica es la técnica de elección para lesiones benignas menores de 6-8 cm, mientras que la cirugía abierta se recomienda para carcinomas adrenocorticales o lesiones de gran tamaño con sospecha de malignidad.

Seguimiento imagenológico: Las lesiones menores de 4 cm con características imagenológicas benignas (adenomas con densidad menor o igual a 10 UH) pueden ser seguidas con TC o RM. Las guías actuales sugieren un control imagenológico a los 6-12 meses y posteriormente según criterio clínico, con evaluación hormonal anual durante al menos 4 años. Si la lesión permanece estable durante el seguimiento y no desarrolla funcionalidad, puede darse de alta al paciente.

Tratamiento del carcinoma adrenocortical: Requiere un abordaje multidisciplinario que incluye resección quirúrgica completa (R0), quimioterapia adyuvante con mitotano en estadios avanzados o con alto riesgo de recurrencia, y radioterapia del lecho tumoral en casos seleccionados. La combinación de etoposido, doxorubicina, cisplatino y mitotano (esquema EDP-M) constituye el régimen de primera línea en enfermedad avanzada.

PRONOSTICO

El pronóstico de las lesiones suprarrenales varía ampliamente según su naturaleza. Los adenomas suprarrenales, que constituyen la mayoría de los incidentalomas, tienen un pronóstico excelente y un riesgo muy bajo de transformación maligna. Los mielolipomas igualmente presentan un pronóstico favorable.

El pronóstico del feocromocitoma es generalmente bueno tras la resección quirúrgica completa, con tasas de curación superiores al 90% para tumores esporádicos benignos. Sin embargo, aproximadamente el 10-17% de los feocromocitomas son malignos, con una supervivencia a 5 años significativamente reducida.

El carcinoma adrenocortical tiene el peor pronostico de todas las lesiones suprarrenales, con una supervivencia global a 5 años del 35-58% dependiendo del estadio al diagnostico. Los estadios I-II tienen una supervivencia a 5 años del 60-80%, mientras que los estadios III-IV presentan una supervivencia menor del 15-35%. La reseccion completa (R0) es el factor pronostico mas determinante. Las metastasis suprarrenales tienen un pronostico asociado al tumor primario y la extension de la enfermedad metastasica.

RECOMENDACIONES

Basandose en la evidencia actual y las guias de practica clinica internacionales, se proponen las siguientes recomendaciones para la evaluacion imagenologica de las lesiones suprarrenales:

1. Todo incidentaloma suprarrenal debe ser evaluado tanto imagenologica como funcionalmente al momento de su deteccion.
2. La TC con protocolo suprarrenal (sin contraste, con contraste y fase tardia con calculo de washout) debe ser la modalidad de imagen de primera linea para la caracterizacion de masas suprarrenales.
3. La RM con secuencias de desplazamiento quimico es la alternativa de eleccion cuando la TC es inconcluyente o como complemento en adenomas pobres en lipidos.
4. Se debe considerar la PET-CT con 18F-FDG en pacientes con antecedentes oncologicos y masas suprarrenales indeterminadas.
5. Toda lesion suprarrenal mayor de 4 cm o con características imagenologicas sospechosas de malignidad debe ser referida para valoracion quirurgica.
6. Es imprescindible descartar feocromocitoma mediante la determinacion de metanefrinas antes de realizar cualquier procedimiento invasivo sobre una masa suprarrenal.
7. El seguimiento imagenologico de las lesiones benignas debe individualizarse segun las características de cada paciente y las guias de practica clinica vigentes.
8. Se recomienda la conformacion de equipos multidisciplinarios (endocrinologia, radiologia, cirugia,

- oncología) para el abordaje integral de las lesiones suprarrenales complejas.
9. En el contexto ecuatoriano, se sugiere fortalecer los protocolos institucionales de evaluacion de incidentalomas suprarrenales y promover la capacitacion continua del personal de salud en la interpretacion imagenologica de estas lesiones.
 10. Se deben adoptar los criterios establecidos por las guias internacionales (ESE/ENSAT 2016, ACR Incidental Findings Committee) adaptandolos a la realidad y disponibilidad de recursos del sistema de salud ecuatoriano.

BIBLIOGRAFIA

1. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(2):G1-G34.
2. Mayo-Smith WW, Song JH, Boland GL, Francis IR, Israel GM, Mazzaglia PJ, et al. Management of Incidental Adrenal Masses: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(8):1038-1044.
3. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient with Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(11):3331-3353.
4. Canu L, Van Hemert JAW, Kerstens MN, Hartman RP, Khanna A, Kraljevic I, et al. CT Characteristics of Pheochromocytoma: Relevance for the Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):312-318.
5. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Bertherat J, et al. Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):R119-R142.
6. Schieda N, Siegelman ES. Update on CT and MRI of Adrenal Nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(6):1206-1217.
7. Patel D, Thompson L, Gara SK, Sadowski SM, Nilubol N, Herscovitch P, et al. Identification of metabolically active

- adrenal incidentalomas by 18F-FDG PET-CT. *Surgery*. 2020;168(6):1010-1016.
8. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag CMSC, Feelders RA, Timmers HJLM, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):431-437.
 9. Lam AK-Y. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol*. 2021;28(3):213-227.
 10. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev*. 2020;41(6):bnaa008.
 11. Elbanan MG, Javadi S, Ganeshan D, Faria SC, Vines A, Avritscher R. Adrenal cortical adenoma: current update, imaging features, atypical findings, and mimics. *Abdom Radiol*. 2020;45(4):905-916.
 12. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Torky A, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas with and without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2019;171(2):107-116.

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD Y LIMITACIÓN DE USO

La información contenida en esta obra tiene un propósito exclusivamente académico y de divulgación científica. No debe, en ningún caso, considerarse un sustituto de la asesoría profesional calificada en contextos de urgencia o emergencia clínica. Para el diagnóstico, tratamiento o manejo de condiciones médicas específicas, se recomienda la consulta directa con profesionales debidamente acreditados por la autoridad competente.

La responsabilidad del contenido de cada artículo recae exclusivamente en sus respectivos autores.

ISBN: **978-9907-801-43-9**

Velseris Quito, Ecuador

Marzo 2026

Editado en Ecuador

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra queda sujeta a autorización previa y expresa de los titulares de los derechos, conforme a lo dispuesto en la normativa vigente.