

I-ISSN 2590-7379 (Electrónico)

Biomédica

REVISTA DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Volumen 44, Suplemento No. 1 - Enfermedades crónicas no transmisibles
Mayo de 2024, Bogotá, D. C., Colombia, S. A.

Portada: Primer puesto, Categoría III - Microfotografía, Concurso Fotografía Biomédica 2023

Biogénesis de vesículas CD81⁺ en células de melanoma humano

Microscopio confocal Zeiss LSM 900 con Airyscan 2, 40X

Laura Fernández Fonseca, Susana Novoa, Luis Alberto Gómez, Alicia Rosales, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

Biomédica Instituto Nacional de Salud

Volumen 44, Suplemento No. 1 - Bogotá, D.C., Colombia - Mayo de 2024

Comité Editorial

EDITORES

LUIS ALBERTO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

RUBÉN SANTIAGO NICHOLLS
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

EDITORES ASOCIADOS

ENRIQUE ÁRDILA
Academia Nacional de Medicina
Bogotá, D.C., Colombia

JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ-NIÑO
Secretaría Distrital de Salud de Bogotá
Bogotá, D.C., Colombia

JOSÉ MORENO-MONTOYA
Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, D.C., Colombia

LEONARD MUNSTERMANN
Yale University School of Medicine
New Haven, CT, Estados Unidos

ERIKA SANTAMARÍA
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

OMAR SEGURA
Federación Médica Colombiana
Bogotá, D.C., Colombia

ORLANDO TORRES-FERNÁNDEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

MAGDALENA WIESNER
Universidad Antonio Nariño
Bogotá, D.C., Colombia

Comité Científico

ARNOLDO BARBOSA
Universidad del Tolima
Ibagué, Colombia

ANTONIO BERMÚDEZ
Instituto Nacional de Salud
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE H. BOTERO
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

GUSTAVO ALONSO CABRERA
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

VÍCTOR CÁRDENAS
University of Arkansas
Little Rock, AK, Estados Unidos

ALBERTO CONCHA-EASTMAN
Guatapé, Colombia

ZOILO CUÉLLAR
Academia Nacional de Medicina
Bogotá, D.C., Colombia

LUIS GABRIEL CUERVO
Organización Panamericana
de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

PATRICIA DEL PORTILLO
Corpogén
Bogotá, D.C., Colombia

ANDRÉS DE FRANCISCO
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

FERNANDO DE LA HOZ
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

JOSÉ LUIS DI FABIO
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

JORGE HERNANDO DONADO
Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín, Colombia

CARLOS ANDRÉS FANDIÑO
Universidad del Valle
Cali, Colombia

JOSÉ FIGUEROA
World Health Organization
Ginebra, Suiza

LUIS FERNANDO GARCÍA
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

ALBERTO GÓMEZ
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, D.C., Colombia

ENRIQUE GONZÁLEZ
University of Texas Health Science Center
at San Antonio
San Antonio, TX, Estados Unidos

JOHN MARIO GONZÁLEZ
Universidad de los Andes
Bogotá, D.C., Colombia

FELIPE GUHL
Universidad de los Andes
Bogotá, D.C., Colombia

ANTONIO IGLESIAS
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

JORGE JARA
Organización Panamericana de la Salud
Washington, D.C., Estados Unidos

ERNESTO JARAMILLO
Organización Mundial de la Salud
Ginebra, Suiza

MARCELO LABRUNA
Universidade de São Paulo
São Paulo, Brasil

JAIRO LIZARAZO
Hospital Universitario Erasmo Meoz
Cúcuta, Colombia

JUAN GUILLERMO McEWEN
Corporación para Investigaciones
Biológicas
Medellín, Colombia

ROBERTO MENDOZA
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario, Canada

RICARDO NEGRONI
Hospital de Infecciosas
Francisco Javier Muñiz
Buenos Aires, Argentina

MARÍA TERESA OCHOA
University of California Los Ángeles
Los Ángeles, CA, Estados Unidos

JUAN P. OLANO
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

BLANCA RESTREPO
University of Texas
Brownsville, TX, Estados Unidos

GERZAÍN RODRÍGUEZ
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad de La Sabana
Bogotá, D.C., Colombia

VÍCTOR E. REYES
University of Texas Medical Branch
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO C. ROMÁN
Methodist Neurological Institute
Houston, TX, Estados Unidos

PEDRO ROMERO
Ludwig Center for Cancer Research
University of Lausanne
Lausana, Suiza

ÁLVARO RUIZ
Pontificia Universidad Javeriana
Bogotá, D.C., Colombia

GIOCONDA SAN BLAS
Instituto Venezolano de
Investigaciones Científicas
Caracas, Venezuela

ÁLVARO SANABRIA
Hospital Pablo Tobón Uribe
Medellín, Colombia
Universidad de La Sabana
Chía, Colombia

RICARDO SÁNCHEZ
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

NANCY GORE SARAVIA
Centro Internacional de Entrenamiento
e Investigaciones Médicas
Cali, Colombia

ROBERT TESH
University of Texas
GALVESTON, TX, ESTADOS UNIDOS

BRUNO TRAVI
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

GUSTAVO VALBUENA
University of Texas
Galveston, TX, Estados Unidos

JUAN MIGUEL VILLALOBOS
Universidade Federal de Rondônia
Porto Velho, Brasil

MOISÉS WASSERMAN
Investigador Emérito
Instituto Nacional de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, D.C., Colombia

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ
Edición y corrección de estilo

LINDA GRACE MOLANO
Asistencia editorial

DIANA A. LONDOÑO
Corrección de estilo

ELIZABETH GUZMÁN
Mercadeo digital

LUZ ÁNGELA SALGADO
Diagramación

© Instituto Nacional de Salud

La revista *Biomédica* del Instituto Nacional de Salud es una publicación trimestral, eminentemente científica. Está amparada por la resolución número 003768 de 1981, emanada del Ministerio de Gobierno, y con tarifa postal reducida según resolución número 1128 del 5 de mayo de 1982.

Ninguna publicación, nacional o extranjera, podrá reproducir ni traducir sus artículos ni sus resúmenes sin previa autorización escrita del editor. Ni la revista, ni el Instituto asumen responsabilidad alguna por los puntos de vista expresados por los autores. La revista no publicará ningún tipo de propaganda comercial. Los nombres de equipos, materiales y productos manufacturados que eventualmente puedan mencionarse, no implican recomendación ni propaganda para su uso y sólo se mencionan como identificación genérica.

La revista *Biomédica* aparece reseñada en *Index Medicus/Medline de la National Library of Medicine*, en el *Science Citation Index Expanded (also known as SciSearch®)* y *Journal Citation Reports/Science Edition de Thomson Scientific*, en *SciELO Colombia (Scientific Electronic Library Online)*, en el índice de la *Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)*, en la Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (*RedAlyC*), en el *Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed)*, en *Scopus* de Elsevier B.V., en el *Sistema de Información Bibliográfica Regional Andina (SIBRA)*, en *CAB Abstracts, Review of Medical and Veterinary Entomology*, y forma parte del *Índice Nacional de Publicaciones Seriadadas Científicas y Tecnológicas Colombianas* de Colciencias y del *Índice Latinoamericano de Revistas Científicas y Tecnológicas (LATINDEX)*.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
Avenida Calle 26 No. 51-20
Apartado aéreo 80334 y 80080
Bogotá, D.C., Colombia, S.A.

URL: <http://www.ins.gov.co>
biomedica@ins.gov.co

Contenido

Editorial

| | |
|--|---|
| Siguiendo la ruta trazada por la Organización Mundial de la Salud: innovación para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles <i>Ricardo A. Peña-Silva, Juan Sebastián Reyes-González</i> | 5 |
|--|---|

Presentación de caso

| | |
|---|----|
| Evento cerebral isquémico asociado con nefropatía membranosa primaria en un adulto joven: reporte de caso <i>Juan Pablo Morales</i> | 11 |
| Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma de tipo 5 como causa de hipertensión arterial en una paciente colombiana: reporte de caso <i>Juan Morales, Daniela Arturo, Miguel Folleco</i> | 18 |
| Aspectos genéticos e imagenológicos de la enfermedad quística renal en pediatría: serie de casos <i>Rafael Adrián Pacheco-Orozco, Jessica María Forero-Delgadillo, Vanessa Ochoa, Juan Sebastián Toro, Harry Pachajoa, Jaime Manuel Restrepo</i> | 27 |

Ensayo

| | |
|---|----|
| Aducanumab:42-6 una mirada dos años después de su aprobación <i>Astrid Torres, Loida Camargo, Norman López</i> | 42 |
|---|----|

Artículo original

| | |
|---|-----|
| Relación de la calidad y la duración del sueño en población colombiana con hipertensión arterial <i>Ludwing Ricardo Marín, Lina María Vera, Boris Eduardo Vesga, Mabelyn Solany Marín</i> | 47 |
| Niveles de zinc circulante y variables relacionadas con el riesgo cardiometabólico en adultos <i>Milton Fabián Suárez-Ortegón, Alejandra Arbeláez, José Guillermo Ortega-Ávila, Mildrey Mosquera</i> | 63 |
| Desenlaces clínicos de los pacientes con diabetes e hiperglucemia de estrés que presentaron infección por SARS-CoV-2 <i>Karen M. Fériz-Bonelo, María B. Iriarte-Durán, Oscar Giraldo, Luis G. Parra-Lara, Veline Martínez, María A. Urbano, Guillermo Guzmán</i> | 73 |
| Discriminación de enfermedades cardíacas utilizando patrones cinemáticos codificados con convoluciones 3D en secuencias de cine-RM <i>Alejandra Moreno, Lola Xiomara Bautista, Fabio Martínez</i> | 89 |
| Comparación de las pruebas para el virus del papiloma humano <i>HybriBio-H13</i> y <i>Hybrid Capture® 2</i> para la detección de NIC2+ y NIC3+ <i>María Cecilia Agudelo, Edmundo Torres-González, Samuel Agudelo, Arianis Tatiana Ramírez, Kelly Melisa Castañeda, Connor J. Kinslow, María Rodríguez-Herrera, Lisa Garland, Yi Xie, Carlos Alberto Orozco, Mark Stoler, Michael Dean, Gloria Inés Sánchez</i> | 101 |
| Las crisis hiperglucémicas combinadas en pacientes adultos ya existen en Latinoamérica. <i>Guillermo Edinson Guzmán, Veline Martínez, Sebastián Romero, María Mercedes Cardozo, María Angélica Guerra, Oriana Arias</i> | 110 |
| La soledad como predictor de mortalidad en pacientes con cáncer, un estudio de cohorte <i>Adriana Valdelamar, Fernando de la Hoz, Ricardo Sánchez</i> | 119 |
| Dominios del conocimiento y tendencias emergentes en la estimulación cerebral no invasiva: un análisis bibliométrico a través de CiteSpace <i>Inmaculada Ruiz-López, Desirée Victoria-Montesinos, Juan Martínez-Fuentes</i> | 139 |
| Factores relacionados con la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población colombiana <i>Eduardo Tuta-Quintero, Alirio R. Bastidas, Luis F. Giraldo-Cadavid, Juliana Echeverri, Juan D. Botero, Valentina Villarreal, Camila Zambrano, Valeria Rabe, Juan Hernández, Daniel Tavera, Juan Acosta, Ángela Martínez, Carlos Granados, María Nieto, Sergio E. Román, William A. Achury, Jonathan Guezguan-Pérez, Paula Prieto, Diana Parra-Cárdenas</i> | 151 |
| Desarrollo de una aplicación web para evaluar los datos de la espirometría y las variables clínicas para apoyar el diagnóstico de EPOC en atención primaria <i>Adriana Maldonado-Franco, Luis F. Giraldo-Cadavid, Eduardo Tuta-Quintero, Alirio R. Bastidas, Angélica Moreno-Giraldo, Daniel A. Botero-Rosas</i> | 160 |
| Control glucémico y estudio del metabolismo lipídico y del óseo en niños con diabetes de tipo 1 <i>Pilar Calmarza, Rasha Isabel Pérez-Ajami, Carlos Prieto-López, Alba Gallego-Royo, Celia García-Carro, Graciela María Lou-Francés</i> | 171 |
| Diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca y modificación del efecto de los factores de riesgo de mortalidad a corto plazo: un estudio observacional del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA) <i>Luis Eduardo Echeverría, Juan Esteban Gómez-Mesa, Clara Saldarriaga, Sebastián Campbell-Quintero, Lisbeth Natalia Morales-Rodríguez, Juan David López-Ponce de León, Andrés Felipe Buitrago, Erika Martínez-Carreño, Jorge Alberto Sandoval-Luna, Alexis Llamas, Gustavo Adolfo Moreno-Silgado, Julián Vanegas-Eljach, Nelson Eduardo Murillo-Benítez, Ricardo Gómez-Paláu, Alex Arnulfo Rivera-Toquica, RECOLFACA research group</i> | 182 |
| Comunicación breve | |
| Uso de romiplostim en trombocitopenia inmunitaria: experiencia en Cuenca (Ecuador) <i>Héctor Chiang-Wong, Patricio González-Saldaña</i> | 198 |

Contents

Editorial

- Following the roadmap outlined by the World health Organization: Innovation for the control of chronic noncommunicable diseases
Ricardo A. Peña-Silva, Juan Sebastián Reyes-González..... 5

Case presentation

- Stroke associated with primary membranous nephropathy in a young adult: Case report
Juan Pablo Morales..... 11
- Pheochromocytoma/paraganglioma type 5 syndrome as a cause of secondary hypertension in a Colombian patient: Case report
Juan Morales, Daniela Arturo, Miguel Folleco..... 18
- Genetic and radiological aspects of pediatric renal cystic disease: A case series
Rafael Adrián Pacheco-Orozco, Jessica María Forero-Delgadillo, Vanessa Ochoa, Juan Sebastián Toro, Harry Pachajoa, Jaime Manuel Restrepo 27

Essay

- Aducanumab: A look two years after its approval
Astrid Torres, Loida Camargo, Norman López..... 42

Original article

- Relationship of quality and duration of sleep with arterial hypertension in a Colombian population
Ludwing Ricardo Marín, Lina María Vera, Boris Eduardo Vesga, Mabelyn Solany Marín..... 47
- Circulating zinc levels and cardiometabolic risk-related variables in adults
Milton Fabián Suárez-Ortegón, Alejandra Arbeláez, José Guillermo Ortega-Ávila, Mildrey Mosquera..... 63
- Clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia that developed SARS-CoV-2 infection
Karen M. Fériz-Bonelo, María B. Iriarte-Durán, Oscar Giraldo, Luis G. Parra-Lara, Veline Martínez, María A. Urbano, Guillermo Guzmán..... 73
- Cardiac disease discrimination from 3D-convolutional kinematic patterns on cine-MRI sequences
Alejandra Moreno, Lola Xiomara Bautista, Fabio Martínez..... 89
- Comparison of Hybridio-H13 and Hybrid Capture[®] 2 human papillomavirus tests for detection of CIN2+ and CIN3+
María Cecilia Agudelo, Edmundo Torres-González, Samuel Agudelo, Arianis Tatiana Ramírez, Kelly Melisa Castañeda, Connor J. Kinslow, María Rodríguez-Herrera, Lisa Garland, Yi Xie, Carlos Alberto Orozco, Mark Stoler, Michael Dean, Gloria Inés Sánchez..... 101
- Combined hyperglycemic crises in adult patients already exist in Latin America.
Guillermo Edinson Guzmán, Veline Martínez, Sebastián Romero, María Mercedes Cardozo, María Angélica Guerra, Oriana Arias..... 110
- Loneliness as a predictor of mortality in cancer patients, a cohort study
Adriana Valdelamar, Fernando de la Hoz, Ricardo Sánchez..... 119
- Knowledge domains and emerging trends in non-invasive brain stimulation: A bibliometric analysis via CiteSpace
Inmaculada Ruiz-López, Desirée Victoria-Montesinos, Juan Martínez-Fuentes..... 139
- Factors related to mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombian population
Eduardo Tuta-Quintero, Alirio R. Bastidas, Luis F. Giraldo-Cadavid, Juliana Echeverri, Juan D. Botero, Valentina Villarreal, Camila Zambrano, Valeria Rabe, Juan Hernández, Daniel Tavera, Juan Acosta, Ángela Martínez, Carlos Granados, María Nieto, Sergio E. Román, William A. Achury, Jonathan Guezuguan-Pérez, Paula Prieto, Diana Parra-Cárdenas..... 151
- Development of a web application to evaluate spirometric curve and clinical variables to support COPD diagnosis in primary care
Adriana Maldonado-Franco, Luis F. Giraldo-Cadavid, Eduardo Tuta-Quintero, Alirio R. Bastidas, Angélica Moreno-Giraldo, Daniel A. Botero-Rosas..... 160
- Glycemic control and study of lipid and bone metabolism in type 1 diabetic children
Pilar Calmarza, Rasha Isabel Pérez-Ajamí, Carlos Prieto-López, Alba Gallego-Royo, Celia García-Carro, Graciela María Lou-Francés..... 171
- Diabetes mellitus in patients with heart failure and effect modification of risk factors for short-term mortality: An observational study from the Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)
Luis Eduardo Echeverría, Juan Esteban Gómez-Mesa, Clara Saldarriaga, Sebastián Campbell-Quintero, Lisbeth Natalia Morales-Rodríguez, Juan David López-Ponce de León, Andrés Felipe Buitrago, Erika Martínez-Carreño, Jorge Alberto Sandoval-Luna, Alexis Llamas, Gustavo Adolfo Moreno-Silgado, Julián Vanegas-Eljach, Nelson Eduardo Murillo-Benítez, Ricardo Gómez-Paláu, Alex Arnulfo Rivera-Toquica, RECOLFACA research group..... 182

Brief communication

- Romiplostim use in immune thrombocytopenia: Experience in Cuenca, Ecuador
Héctor Chiang-Wong, Patricio González-Saldaña..... 198

Editorial

Siguiendo la ruta trazada por la Organización Mundial de la Salud: innovación para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles

Las enfermedades crónicas no transmisibles se han convertido en una sombra que amenaza la salud y el bienestar de la humanidad. Cada año, millones de vidas se apagan prematuramente debido a la enfermedad cardiovascular, los accidentes cerebrovasculares, el cáncer, la diabetes y las enfermedades respiratorias crónicas. Estas enfermedades, antes asociados con la edad avanzada, hoy afectan a personas de todas las edades, incluso a niños y adolescentes, convirtiéndose en un desafío para la salud pública a nivel mundial. Latinoamérica no es ajena a esta crisis global, enfrentando una creciente carga de enfermedades crónicas no transmisibles que afecta la calidad de vida, la esperanza de vida y el desarrollo socioeconómico de la región. Los sistemas de salud se ven desafiados por la complejidad de estas enfermedades, que requieren tratamientos a largo plazo y un enfoque integral que abarque la prevención, el diagnóstico temprano y la atención continua (1-3).

La magnitud del desafío exige una respuesta contundente y coordinada. Consciente de la urgencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha trazado un camino para la acción global: la Ruta para la Implementación del Plan de Acción Mundial para la Prevención y Control de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles, 2023-2030 (2). En esta hoja de ruta, que extiende la estrategia original hasta el 2030, se establecen metas ambiciosas para reducir la mortalidad prematura por enfermedades crónicas no transmisibles, disminuir los factores de riesgo—como el tabaquismo, la inactividad física y las dietas poco saludables—, y fortalecer los sistemas de salud para garantizar un acceso equitativo a servicios de calidad (figura 1).

Además, la OMS ha establecido las estrategias de mejor inversión (*best buys*), un conjunto de intervenciones costo-efectivas basadas en evidencia científica, para la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles (4). Estas estrategias ofrecen un conjunto de medidas prácticas y accesibles, como aumento de los impuestos al cigarrillo, control de la publicidad relacionada con las bebidas alcohólicas, promoción de dietas saludables y actividad física, y educación en salud. Ambas iniciativas están alineadas con los objetivos de desarrollo sostenible, haciendo evidente la relación entre el bienestar y la salud, el desarrollo social y la sostenibilidad ambiental (1-4).

Este número especial de la revista *Biomédica* ofrece una ventana a la investigación e innovación en el abordaje de las enfermedades crónicas no transmisibles en Latinoamérica y España. Los artículos aquí reunidos nos invitan a explorar diferentes dimensiones de las enfermedades crónicas no transmisibles, desde la investigación básica hasta el manejo clínico y las políticas públicas. Por medio de estudios de casos, análisis epidemiológicos,

Citación:

Peña Silva RA, Reyes-González JS. Siguiendo la ruta trazada por la Organización Mundial de la Salud: innovación para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):5-10.

Corresponding author:

Ricardo A. Peña-Silva, M. D., Ph. D.
Facultad de Medicina, Universidad de los Andes,
Carrera 1 N°18A-12, Q815, Bogotá, D. C., Colombia
Teléfono: (+57) (601) 332 4282
rpena@uniandes.edu.co

evaluación de herramientas tecnológicas y revisiones bibliométricas, en este número especial se busca contribuir al conocimiento y a la búsqueda de soluciones para la creciente carga de tales enfermedades en la región.

En el campo de la salud cardiometabólica, es importante considerar la contribución de múltiples factores de riesgo en los desenlaces de salud. La ingestión de grasas y los triglicéridos plasmáticos pueden afectar la concentración de micronutrientes esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, como lo muestra el estudio “Circulating zinc levels and cardiometabolic risk-related variables in adults” (5).

La diabetes, además, se ha afianzado como un desafío de gran magnitud al afectar a millones de personas en Latinoamérica. Varios artículos de esta edición nos invitan a profundizar en el manejo de esta enfermedad. El estudio “Control glucémico y estudio del metabolismo lipídico y óseo en niños con diabetes de tipo 1”, realizado en España, ilustra cómo el buen control glucémico desde la infancia puede prevenir complicaciones a largo plazo, protegiendo la salud cardiovascular y la ósea (6). Este estudio se alinea con las mejores inversiones (*best buys*) que promueven un control glucémico efectivo como una estrategia fundamental para el manejo de la diabetes (3).

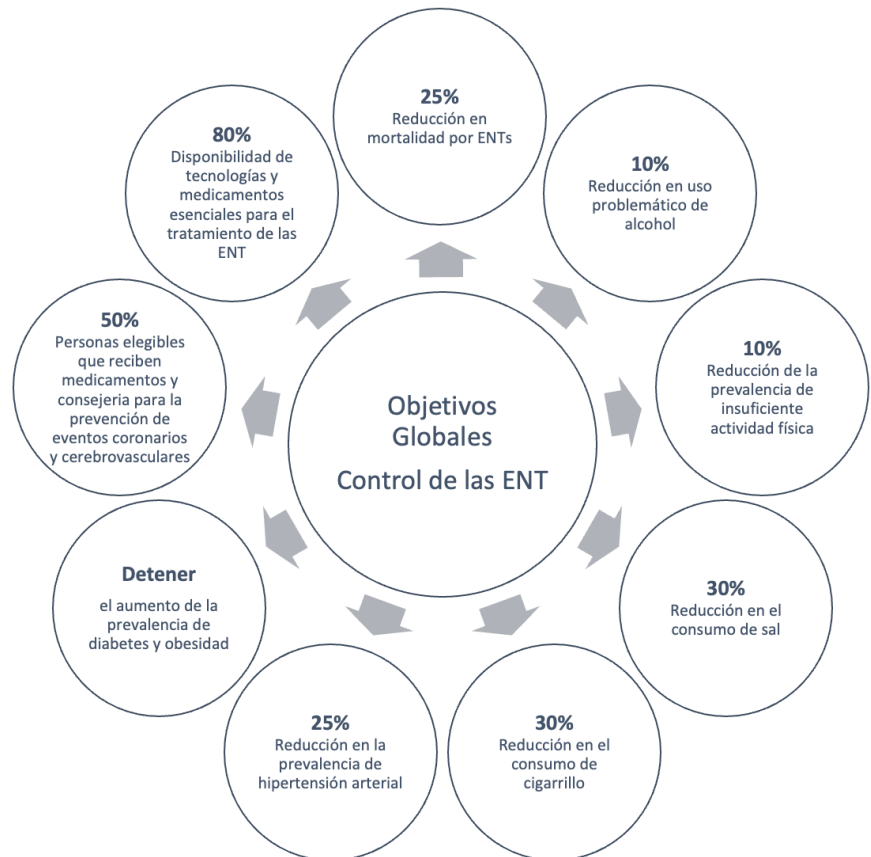


Figura 1. Objetivos globales para el control de las enfermedades crónicas no transmisibles, según la ruta 2023-2030 trazada por la Organización Mundial de la Salud (2)

Por otro lado, los estudios colombianos de investigadores de la Fundación Valle de Lili “Desenlaces clínicos de los pacientes con diabetes e hiperglucemia de estrés que presentaron infección por SARS-CoV-2” (7) y “Las crisis hiperglucémicas combinadas en pacientes adultos ya existen en Latinoamérica” (8) y “Diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca y modificación del efecto de los factores de riesgo de mortalidad a corto plazo: un estudio observacional del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)” (9) nos resaltan el impacto negativo de la diabetes y sus complicaciones en pacientes con otras enfermedades, incluyendo las infecciones. El control de la diabetes, por lo tanto, impacta varios niveles la gestión adecuada de las enfermedades crónicas, contribuye a la meta de reducir la mortalidad prematura por enfermedades crónicas no transmisibles y, además, a mejorar la calidad de vida y la esperanza de vida de las personas con diabetes, objetivos que aportan al tercer objetivo del desarrollo sostenible de salud y bienestar.

Las enfermedades renales, a menudo silenciosas pero letales, también requieren de nuestra atención. Los artículos sobre enfermedades quísticas renales “Aspectos genéticos e imagenológicos de la enfermedad quística renal en pediatría” (10) y síndrome nefrótico “Evento cerebral isquémico asociado con nefropatía membranosa primaria en un adulto joven: reporte de caso” (11), ilustran la heterogeneidad de estas condiciones y la necesidad de un diagnóstico temprano y un manejo adecuado. Las enfermedades renales, a menudo asociadas con otros factores de riesgo como la diabetes y la hipertensión, pueden progresar rápidamente a la insuficiencia renal crónica y requerir diálisis o trasplante. La investigación en este campo, crucial para mejorar el pronóstico de estas enfermedades, se alinea con la meta de fortalecer los sistemas de salud para garantizar un acceso oportuno a servicios de diagnóstico y tratamiento.

Las enfermedades respiratorias, un desafío creciente y que se agrava en entornos con contaminación del aire, también ocupan un lugar destacado en este número especial. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), una de las principales causas de muerte a nivel mundial, es el centro de un artículo que nos invita a reflexionar sobre los factores de riesgo, la prevención y el diagnóstico temprano. El estudio “Factores relacionados con la mortalidad en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población colombiana” revela la asociación entre la exposición al humo de leña, la falla cardíaca y la enfermedad cerebrovascular, y la mortalidad por EPOC (12). Este es un llamado a la acción para Latinoamérica, donde el humo de leña y el material particulado amenazan la salud de las comunidades. Estos resultados, además, resaltan la importancia de los equipos interdisciplinarios en la atención de las enfermedades respiratorias crónicas.

La innovación tecnológica también juega un papel crucial en la lucha contra las enfermedades crónicas no transmisibles, como lo demuestra el desarrollo de una aplicación web para el diagnóstico de la EPOC, presentado en “Desarrollo de una aplicación web para evaluar los datos de la espirometría y las variables clínicas para apoyar el diagnóstico de EPOC en atención primaria” (13), y el desarrollo de modelos para la evaluación de enfermedades cardíacas “Discriminación de enfermedades cardíacas utilizando patrones cinemáticos codificados con convoluciones 3D en secuencias de cine-RM” (14). Estas herramientas demuestran el impacto de la ciencia de datos y los modelos de inteligencia artificial en la medicina contemporánea. Estas técnicas ya han llegado a la región y están siendo adoptadas por hospitales

e instituciones académicas. Por medio de la integración de datos clínicos y paraclínicos (como espirometrías o resonancia cardíaca cinemática), se facilita la detección temprana de la EPOC, y establecer el tipo y la extensión del daño de un órgano blanco como el corazón. Estos avances se conectan con la meta de reducir la exposición a factores de riesgo ambientales y de adoptar tecnologías para la gestión de enfermedades crónicas no transmisibles (2).

En el campo de la hematología y la oncología, un artículo nos ofrece una mirada a la lucha contra el cáncer en Latinoamérica. “Comparación de las pruebas para el virus del papiloma humano Hybridio-H13 y Hybrid Capture® 2 para la detección de NIC2+ y NIC3+”, en el cual se evalúa la eficacia de una prueba de bajo costo para HPV para detectar lesiones precancerosas de cuello uterino, un paso crucial para la prevención del cáncer (15). Este estudio se alinea con las mejores inversiones (*best buys*) que promueven la vacunación contra el HPV y el tamizaje de cáncer de cuello uterino como estrategias costo-efectivas para reducir la incidencia de esta enfermedad (3).

Además, otros artículos nos presentan la experiencia de la región en el diagnóstico, seguimiento y manejo de otras neoplasias o trastornos hematológicos. “Uso de romiplostim en trombocitopenia inmunitaria: experiencia en Cuenca (Ecuador)” presenta el nivel de implementación de protocolos y medicamentos para tratar la trombocitopenia (16). El caso reportado en “Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma de tipo 5 como causa de hipertensión secundaria en una paciente colombiana” muestra la importancia de los estudios genéticos para caracterizar los tipos de tumor y ofrecer un mejor seguimiento a pacientes que presentan tumores productores de hormonas (17).

El soporte social y nuestros hábitos de vida modulan la forma en que respondemos ante la enfermedad. “La soledad como predictor de mortalidad en pacientes con cáncer, un estudio de cohorte” nos revela una dimensión a menudo ignorada en el manejo del cáncer: la soledad como factor de riesgo para la mortalidad (18). Este estudio pionero en Latinoamérica nos invita a reflexionar sobre la importancia de un enfoque integral que aborde, no solo el tratamiento médico, sino también, el bienestar emocional y social de los pacientes.

Desde el 2022, la *American Heart Association* incluyó el dormir bien como un factor que modula la salud cardiovascular (19). En el análisis de los resultados del estudio “Relación de la calidad y la duración del sueño en población colombiana con hipertensión arterial”, no se encontró una relación entre la calidad del sueño y la progresión hacia hipertensión arterial, en población colombiana (20). Sin embargo, este abordaje nos recuerda la importancia de incluir en los programas de cuidado de las enfermedades crónicas intervenciones que promuevan hábitos de vida saludable.

El campo de la neurología nos ofrece destellos de esperanza para el futuro. Los estudios sobre la enfermedad de Alzheimer —“Aducanumab: una mirada tras dos años de su aprobación”— (21) y la estimulación cerebral no invasiva —“Dominio del conocimiento y tendencias emergentes en estimulación cerebral no invasiva: un análisis bibliométrico a través de CiteSpace” (22), nos demuestran que las tecnologías profundas (*deep tech*) (23) han llegado a apoyar intervenciones terapéuticas, en entidades que antes considerábamos intratables. Los medicamentos biológicos y las terapias celulares avanzadas están cambiando la historia natural de enfermedades crónicas como el cáncer (24). Es crítico que el personal de

salud y las personas que están a cargo de las políticas de salud, conozcan más sobre el potencial y las limitaciones de la biotecnología y los dispositivos médicos innovadores, para potenciar la evaluación de estudios de medicamentos biológicos en enfermedades crónicas no transmisibles.

En definitiva, este número especial de la revista *Biomédica* nos ofrece una visión panorámica del desafío que representan las enfermedades crónicas no transmisibles en Latinoamérica. La investigación, la innovación tecnológica, la colaboración multisectorial y la atención centrada en el paciente son los pilares para construir un futuro más saludable y sostenible. Invitamos a los lectores a asumir un rol activo en la lucha contra las enfermedades crónicas no transmisibles, transformando la información en acción.

Ricardo A. Peña-Silva^{1,2}, Juan Sebastián Reyes-González¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, D. C., Colombia

² Lown Scholars Program, Department of Global Health and Population, Harvard T. H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

Referencias

1. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: WHO; 2013.
2. World Health Organization. WHO discussion paper on the development of an implementation roadmap 2023-2030 for the WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2023-2030. Geneva: WHO; 2021. Fecha de consulta: 13 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/implementation-roadmap-2023-2030-for-the-who-global-action-plan-for-the-prevention-and-control-of-ncds-2023-2030>
3. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades no transmisibles. Fecha de consulta: 13 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
4. World Health Organization. Tackling NCDs: 'best buys' and other recommended interventions for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: WHO; 2017. Fecha de consulta: 13 de mayo de 2024. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NVI-17.9>
5. Suárez-Ortegón MF, Arbeláez A, Ortega-Ávila JG, Mosquera M. Niveles de zinc circulante y variables relacionadas con el riesgo cardiometabólico en adultos. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):63-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6882>
6. Calmarza P, Pérez-Ajami RI, Prieto-López C, Gallego-Rojo A, García-Carro C, Lou-Francés GM. Control glucémico y estudio del metabolismo lipídico y del óseo en niños con diabetes de tipo 1. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):171-81. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7132>
7. Feriz-Bonelo KM, Iriarte-Durán MB, Giraldo Óscar, Parra-Lara LG, Martínez V, Urbano MA, et al. Desenlaces clínicos de los pacientes con diabetes e hiperglucemia de estrés que presentaron infección por SARS-CoV-2. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):73-88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7095>
8. Guzmán GE, Martínez V, Romero S, Cardozo MM, Guerra MA, Arias O. Las crisis hiperglucémicas combinadas en pacientes adultos ya existen en Latinoamérica. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):110-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6912>
9. Echeverría LE, Gómez-Mesa JE, Saldarriaga C, Campbell-Quintero S, Morales-Rodríguez LN, López-Ponce de León JD, et al. Diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca y modificación del efecto de los factores de riesgo de mortalidad a corto plazo: un estudio observacional del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA) *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):182-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6951>
10. Pacheco-Orozco RA, Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Toro JS, Pachajoa H, Restrepo JM. Aspectos genéticos e imagenológicos de la enfermedad quística renal en pediatría: serie de casos. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):27-41. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7110>
11. Morales JP. Evento cerebral isquémico asociado con nefropatía membranosa primaria en un adulto joven: reporte de caso. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):11-7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7117>

12. Tuta-Quintero E, Bastidas-Goyes A, Giraldo-Cadauid LF, Echeverri J, Botero JD, Villarreal V, *et al.* Factores relacionados con la mortalidad en paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población colombiana. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):151-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7140>
13. Maldonado-Franco A, Giraldo-Cadauid LF, Tuta-Quintero E, Bastidas AR, Moreno-Giraldo A, Botero-Rosas D. Desarrollo de una aplicación web para evaluar los datos de la espirometría y las variables clínicas para apoyar el diagnóstico de EPOC en atención primaria. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):160-70. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7142>
14. Moreno-Tarazona A, Bautista LX, Martínez F. Discriminación de enfermedades cardíacas utilizando patrones cinemáticos codificados con convoluciones 3d en secuencias de cine-RM. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):89-100. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7115>
15. Agudelo MC, Torres-González E, Agudelo S, Ramírez AT, Castañeda KM, Kinslow CJ, *et al.* Comparación de las pruebas para el virus del papiloma humano *Hybridio-H13* y *Hybrid Capture® 2* para la detección de NIC2+ y NIC3+. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):101-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7061>
16. Chiang-Wong H, González-Saldaña P. Uso de romiplostim en trombocitopenia inmunitaria: experiencia en Cuenca (Ecuador). *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):198-204. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7059>
17. Morales J, Arturo D, Folleco M. Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma de tipo 5 como causa de hipertensión arterial en una paciente colombiana: reporte de caso. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):18-26. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7152>
18. Valdelamar A, De La Hoz F, Sánchez R. La soledad como predictor de mortalidad en pacientes con cáncer. Un estudio de cohorte. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):119-38. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7150>
19. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CA, Black T, Brewer LC, Foraker RE, *et al.* American Heart Association. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e18-e43. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>
20. Marín LR, Vera LM, Vesga BE, Marín MS. Relación de la calidad y la duración del sueño en población colombiana con hipertensión arterial. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):47-62. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7012>
21. Torres A, Camargo L, López N. Aducanumab: una mirada tras dos años de su aprobación. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):42-6. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6967>
22. Ruiz-López I, Victoria-Montesinos D, Martínez-Fuentes J. Dominios del conocimiento y tendencias emergentes en estimulación cerebral no invasiva: un análisis bibliométrico a través de CiteSpace. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):139-50. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7040>
23. Peña I, Jenik M. *Deep tech*: la nueva ola. Washington, D. C.: Banco Interamericano de Desarrollo; 2023. Fecha de consulta: 13 de mayo de 2024. Disponible en: <https://publications.iadb.org/es/publications/spanish/viewer/Deep-tech-lanueva-ola.pdf>
24. Yang L, Ning Q, Tang SS. Recent advances and next breakthrough in immunotherapy for cancer treatment. *J Immunol Res*. 2022:8052212. <https://doi.org/10.1155/2022/8052212>

Case presentation

Stroke associated with primary membranous nephropathy in a young adult: Case report

Juan Pablo Morales^{1,2}

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

² Hospital Universitario del Valle Evaristo García, Cali, Colombia

Introduction. Stroke in young individuals is becoming increasingly prevalent worldwide. Its causes can vary widely, so a thorough investigation by a multidisciplinary team is needed. Pinpointing the precise underlying pathology responsible for the stroke yields benefits for patients, particularly in recurrent events.

Case presentation. A 38-year-old man presented to the emergency department with symptoms suggestive of stroke, including right hemiparesis, dysarthria, ataxic gait, and right central facial palsy. The brain magnetic resonance image revealed an ischemic lesion located in the left basal ganglia and near the corona radiata. Following an extensive work-up, a diagnosis of nephrotic was reached. Histopathology and the exclusion of secondary causes confirmed primary membranous nephropathy as the underlying condition.

The patient underwent treatment tailored to address the specific glomerulopathy, along with anticoagulation therapy and immunosuppression as per current guidelines. Subsequent assessments showed stabilization of renal function, resolution of the edema, and the absence of new thromboembolic events during follow-up.

Conclusion. The nephrotic syndrome should be recognized as a potential underlying cause of stroke in young patients and, therefore, it should be included in the differential diagnosis during the evaluation of patients with coagulopathies. Nephrotic syndrome screening may be done by conducting a simple urinalysis readily available in most healthcare facilities. This underlines the importance of considering renal pathology in the assessment of stroke etiologies, especially when coagulation abnormalities are present.

Keywords: Cerebral infarction; stroke; young adult; nephrotic syndrome; glomerulonephritis, membranous.

Evento cerebral isquémico asociado con nefropatía membranosa primaria en un adulto joven: reporte de caso

Introducción. Los eventos cerebrovasculares en los jóvenes son un problema creciente en todo el mundo. Su etiología puede ser variada y requieren un trabajo riguroso de un equipo multidisciplinario. La identificación de la enfermedad específica que conduce al ictus tiene un impacto beneficioso en los pacientes, especialmente en aquellos con eventos recurrentes.

Presentación del caso. Se presenta el caso de un hombre de 38 años que acudió al servicio de urgencias con hemiparesia derecha, disartria, ataxia y parálisis facial central derecha. La resonancia magnética cerebral reveló una lesión isquémica localizada en los ganglios basales izquierdos, cerca de la corona radiada. Después de un estudio exhaustivo, se estableció el diagnóstico de síndrome nefrótico. No obstante, al analizar las características histopatológicas y descartar otras causas secundarias, el diagnóstico final fue una nefropatía membranosa primaria. El paciente recibió tratamiento específico para su glomerulopatía, anticoagulación e inmunosupresión según las guías vigentes. Durante el seguimiento, se encontró estabilización de la función renal, el edema se resolvió y no se identificó ningún nuevo evento tromboembólico.

Conclusión. El síndrome nefrótico debe considerarse entre las posibles causas del ictus en pacientes jóvenes y debería tenerse en cuenta en los estudios de coagulopatías. El tamizaje de esta enfermedad requiere únicamente un uroanálisis, el cual está disponible en la mayoría de los centros de atención de salud.

Palabras clave: infarto cerebral; accidente cerebrovascular; adulto joven; síndrome nefrótico; glomerulonefritis membranosa.

Received: 07/07/2023

Accepted: 24/04/2024

Published: 25/04/2024

Citation:

Morales JP. Stroke associated with primary membranous nephropathy in a young adult: Case report. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):11-7. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7117>

Corresponding author:

Calle 11 oeste N°15-85, apartamento 201, Cali, Colombia
Teléfono: (+57) (317) 812 0756
juan.morales@correounivalle.edu.co

Author's contributions:

All the authors participated in writing the manuscript

Funding:

This case report was funded by the author.

Conflicts of interest:

The author declares no conflicts of interest.

Ischemic stroke in young adults is increasingly recognized as a significant global health issue, affecting both developed and developing nations. Its impact on healthcare systems is a major concern due to the resulting disability in young people in their productive working years (1). The definition of “young adult” often varies according to different studies, but it generally includes ages from 18 to 50 years. Recently, there has been a rise in the incidence of ischemic stroke among young adults despite some regions lacking comprehensive reporting. Currently, approximately one in ten ischemic strokes occurs in this demographic group (2).

While chronic diseases such as high blood pressure, diabetes, and obesity are on the rise among young people, the diagnosis of ischemic stroke in this population should prompt physicians to investigate less common etiologies including vascular, cardiac, hematologic, autoimmune, toxic, and genetic conditions (3). Traditionally, the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) has been utilized to study, categorize, and report stroke etiology. Etiology is classified as “probable” when the results align with the patient’s clinical presentation and imaging findings, and as “possible” when conclusive evidence is lacking or relevant investigations are not performed (4). However, ischemic stroke in young adults warrants heightened attention and more extensive diagnostic evaluation to rule out additional conditions, since treating the underlying condition can significantly impact the recurrence of stroke events and improve prognosis. This case report illustrates how timely identification of the underlying condition can positively influence patient outcomes.

Case presentation

A 38-year-old male patient arrived at the emergency department complaining of a 24-hour right hemiparesis, dysarthria, and ataxic gait. He denied similar previous episodes, seizures, chest pain, or loss of consciousness. In the last nine months, he had presented ankle edema and mild dyspnea on exertion. He was medicated with hydrochlorothiazide (50 mg) plus amiloride (5 mg) once daily, furosemide 40 mg daily, losartan 50 mg twice daily, nifedipine 30 mg, and atorvastatin 40 mg once daily to control elevated blood pressure and dyslipidemia.

In the physical examination on admission, his vital signs were: blood pressure, 162/100 mm Hg, heart rate 99 beats per minute, respiratory rate 17 per minute, temperature 36.1 °C, weight 69 kg, and height 1,7 meters [body mass index (BMI): 23,8 kg/m²]. Neurological abnormalities included right central facial nerve palsy and a tendency to fall to the right side during the Romberg test. Sensitivity and musculoskeletal reflexes were normal. There was mild bilateral ankle edema with no ascites or jugular vein engorgement. Initial tests showed abnormal brain computed tomography (CT), and blood tests indicated abnormal kidney function, subclinical hypothyroidism, and mild normocytic anemia (table 1).

Ischemic stroke in a young adult was the initial diagnostic hypothesis. Several additional tests were performed to clarify the TOAST classification, including transesophageal echocardiogram, neck and brain computed tomography angiography, and 24-hour Holter electrocardiogram. However, only brain magnetic resonance imaging showed an ischemic lesion in the left basal ganglia near the corona radiata (figure 1). Other test results were within normal limits. Additional blood tests included rheumatologic tests, screening for infectious diseases, lipid panel, complementary kidney function tests, and serum albumin. Laboratory results showed massive 24 hour-proteinuria

(10 g), severe dyslipidemia, and a marked decrease in serum albumin. The estimated glomerular filtration rate was 57 ml/min/1.73 m² (using the equation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration - CKD-EPI). With these results, nephrotic syndrome criteria were met. Initial management for glomerular disease included renin-angiotensin axis inhibitors, blood pressure control, sodium and protein intake restriction, and lipid reduction with high-intensity statins.

Table 1. Laboratory tests at admission and one month after discharge

| Test | Admission | One month later | Normal range |
|---|-----------|-----------------|--------------|
| Serum creatinine (mg/dl) | 1.57 | 1.4 | 0.7-1.2 |
| Blood urea nitrogen (mg/dl) | 37.5 | 43 | 9.0-20 |
| Potassium (mEq/L) | 4.6 | - | 3.5-5.1 |
| Sodium (mEq/L) | 135 | - | 137-145 |
| Total calcium (mg/dl) | 7.49 | - | 8.4-10.2 |
| Blood glucose (mg/dl) | 94 | - | 74-106 |
| Thyroid stimulating hormone (μIU/ml) | 8.53 | 4.54 | 0.47-4.68 |
| Thyroxine (μIU/ml) | 1.12 | - | 0.78-2.19 |
| Aspartate aminotransferase (IU/L) | 19 | - | 17-59 |
| Alanine aminotransferase (IU/L) | 8 | - | 0-50 |
| White blood cells (1 x 10 ³ /μl) | 11.21 | - | 4.05-11.84 |
| Hemoglobin g/dl | 10.9 | - | 13.5-17.2 |
| Mean corpuscular volume (fl) | 89.2 | - | 80-99 |
| Platelets (1 x 10 ³ /μl) | 408 | - | 150-450 |
| Red cell distribution width (%) | 12.9 | - | 11.5-14.7 |
| HIV | Negative | - | - |
| Hepatitis B antibodies | Negative | - | - |
| Hepatitis C antibodies | Negative | - | - |
| Syphilis | Negative | - | - |
| A1C glycated hemoglobin (%) | 4.78 | - | 0-6.5 |
| Antinuclear antibodies | Negative | - | - |
| Antiphospholipid antibodies | Negative | - | - |
| Albumin (g/dl) | 1.6 | 1.4 | 3.5-5 |
| Total cholesterol (mg/dl) | 310 | 365 | 0-200 |
| High density lipoproteins (mg/dl) | 43 | 66 | 40-60 |
| Low density lipoproteins (mg/dl) | 190 | 187 | < 100 |
| Triglycerides (mg/dl) | 1,575 | 408 | 0-150 |
| Antithyroid antibodies | Negative | - | - |
| Urine protein-creatinine ratio (mg/mg) | 9.82 | 9.47 | - |

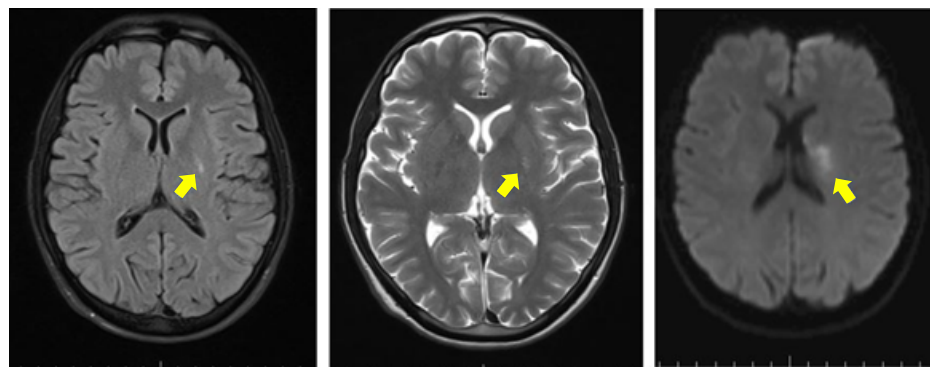


Figure 1. Brain magnetic resonance imaging: left: T1 sequence; middle: T2 sequence; right: diffusion sequence. White arrows show a small lesion (2.5 cm in size) with restriction to diffusion, compromising the left basal ganglia region, the caudate nucleus, and part of the corona radiata.

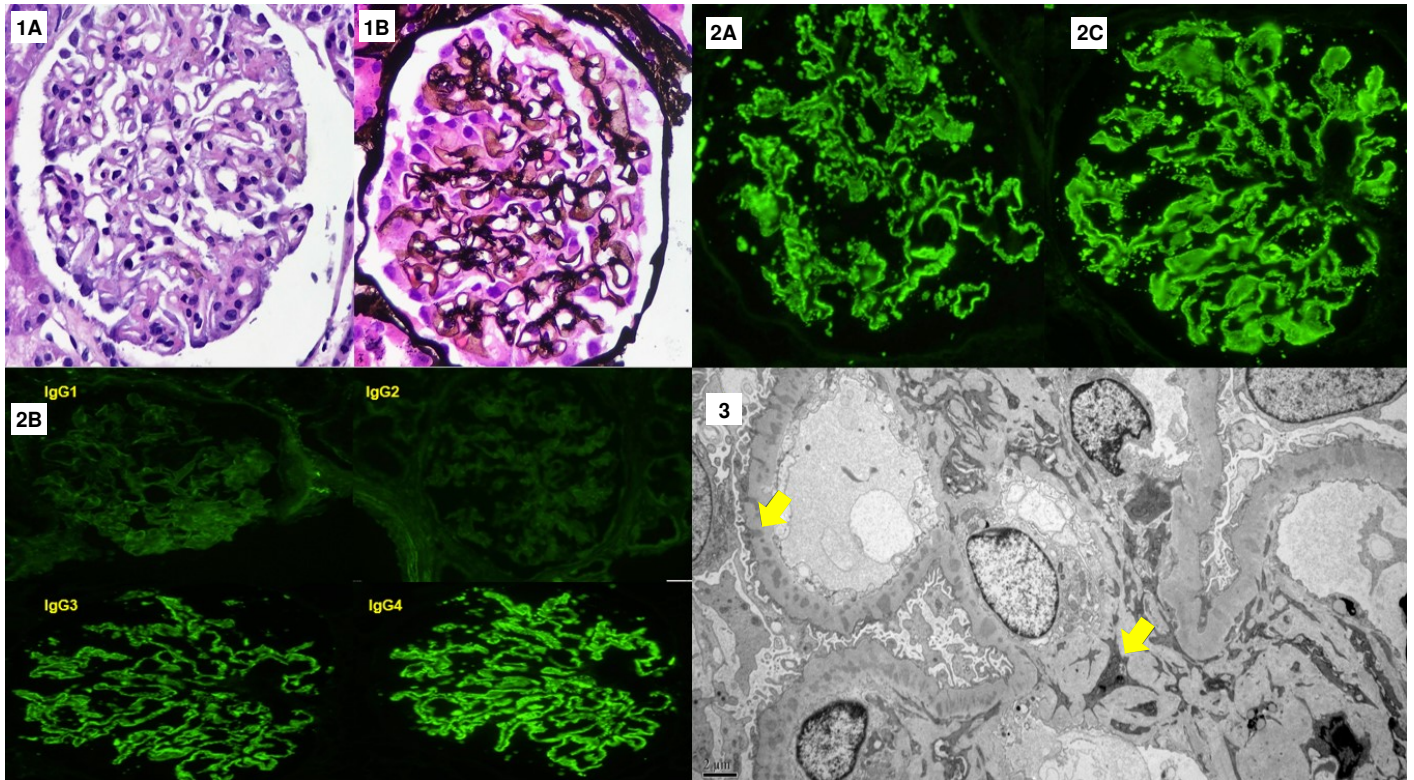


Figure 2. Renal biopsy. Twenty glomeruli, one sclerosed, are observed. **1A.** The glomeruli show marked podocyte activation associated with diffuse thickening of the glomerular basement membranes in the hematoxylin-eosin staining (40X). **1B.** Evidence of spikes and holes in the methenamine silver stain (40X). The interstitium shows few areas of interstitial fibrosis and tubular atrophy. **2A-B.** Direct immunofluorescence stains: Intense granular staining is observed in the basement membranes with IgG (4+), C3 (2+), kappa (4+), lambda (4+) (40X), and anti-PLA2R (2-3+). **2C.** IgG subclasses show a predominance of IgG4 (4+) over IgG3 (3+), IgG2 (1+), and IgG1 (2+). **3.** Electron microscopy showing electron-dense deposits of mesangial and intramembranous locations (arrows), some with peaks (5,000X).

Due to alterations in kidney function tests and the possibility of a serious complication like stroke, the nephrotic syndrome was considered severe. We proposed a kidney biopsy suspecting probable primary glomerulopathy with the possibility of starting immunosuppression therapy. The diagnosis of primary membranous nephropathy was established after analyzing the pathology specimen through basic stains, immunohistochemistry, and electron microscopy (figure 2). Serum anti-anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibodies or other membranous nephropathy-associated antibodies (Anti-PLA2R antibodies in serum or other membranous nephropathy-associated antibodies) were not measured. Due to low serum albumin levels and massive proteinuria, full anticoagulation therapy was started, initially with low molecular weight heparin and then warfarin.

According to the latest improving global outcomes (KDIGO) guideline on glomerular disease, and its severity in this patient, immunosuppressive therapy was started in a six-month scheme including cyclophosphamide at a dose of 750 mg/m² during months two, four, and six, and methylprednisolone at a dose of 1 g during months one, three and five, i.e., the so-called Ponticelli modified scheme. The immunosuppressive therapy was administered along with trimethoprim-sulfamethoxazole at a dose of 800/160 mg for *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis every other day.

One month after, new tests were taken during the outpatient clinic follow-up. There was a significant decrease in lipid panel values and serum

albumin, and kidney function remained stable; no new ischemic events were documented. The ankle edema disappeared, as did the dyspnea with exertion.

Ethical standard

The author confirms having read the journal's position on ethical publication and states that this report is consistent with those guidelines. Written informed consent was obtained from the patient and a witness to publish the case and accompanying images or laboratory results.

Discussion

Nephrotic syndrome, particularly membranous nephropathy, is a complex and multifactorial hypercoagulable state. It arises from high urine protein excretion and significant hypoalbuminemia, which indirectly leads to a reduction of natural anticoagulant proteins such as C and S proteins, as well as antithrombin III (5). Traditionally, nephrotic syndrome has been associated with venous thromboembolic events, whose overall incidence among patients with nephrotic syndrome is around 25%. In the subgroup of membranous nephropathy patients, renal vein thrombosis can occur in up to 37% (5). Arterial thrombotic events may also occur in rare cases, although most of the evidence available comes from case reports. Current understanding of the mechanisms and pathophysiology involved remains limited. Observational studies have provided data suggesting that platelet function may play a role in the development of arterial thrombosis observed in nephrotic syndrome. However, the precise alterations are not yet fully understood (6).

In this case of ischemic stroke in a young man, after the TOAST strategy, extensive studies were conducted to rule out secondary causes. Ultimately, the diagnosis of primary membranous nephropathy was confirmed through histopathology and immunofluorescence features. A significant role was attributed to anti-PLA2R antibodies that confirmed, with high sensitivity and specificity, the diagnosis of primary membranous nephropathy subtype (7). In recent years, the significance of anti-PLA2R in MN has increased. Many cases of membranous nephropathy have been found to have anti-PLA2R antibodies and, in turn, these antibodies in serum have helped in diagnosing primary membranous nephropathy, thus eliminating the need for kidney biopsy. Furthermore, anti-PLA2R titers have facilitated patient follow-up and prognosis assessment (8,9).

The two most frequent complications of nephrotic syndrome are infections and thrombotic events. While venous thromboembolic events have been extensively described, arterial thrombosis is a highly uncommon complication (5). When arterial events occur, the most frequent locations are the femoral and iliac arteries, as reported by Fahal *et al.* (10). However, this data becomes controversial in specific membranous nephropathy patient groups since the selected group consists only of membranous nephropathy patients.

In such scenarios, the most common locations for arterial thrombosis vary, with a higher frequency observed in the coronary circulation, central nervous system, and peripheral arteries. These events predominantly occur during the first year of the disease when hypoalbuminemia and proteinuria are at their peak (11). In a study by Roy *et al.*, there were strikingly few M membranous nephropathy patients among those with nephrotic syndrome and stroke and none in Latin America, probably due to underdiagnosis (12).

Once the diagnosis of membranous nephropathy-associated stroke has been established, the next challenge was to determine the treatment strategy. The KDIGO guideline recommends implementing general measures for membranous nephropathy patients, emphasizing the renin-angiotensin axis inhibitors, blood pressure control, and dietary recommendations regarding sodium and protein intake. Additionally, it is crucial to determine anticoagulation therapy for these patients. In general, patients with serum albumin levels below 2.5 g/dl would benefit from anticoagulation, preferably with heparin and warfarin, if there are no contraindications to initiating the therapy. Furthermore, recent evidence suggests that membranous nephropathy patients may benefit from antiplatelet therapy with aspirin to prevent thromboembolic events if their serum albumin is below 3.2 g/dl (6).

Another challenge is the initiation of immunosuppressive therapy in membranous nephropathy subjects as it depends on the patient's risk level. In this case, the risk was high to very high due to the deterioration of his glomerular filtration rate, high urine protein excretion, and the occurrence of the stroke, a major vascular complication. Considering the data and available resources, an immunosuppressive regimen of oral cyclophosphamide and steroids was initiated following the modified Ponticelli protocol (13). In other contexts, a rituximab-based protocol may be chosen (14), but in the present case, it had limited availability, and the complete treatment could not be guaranteed. This aspect must be considered for long-term immunosuppressive protocols, as getting oral cyclophosphamide can be difficult in some Latin American countries. Interestingly, the study by Luzardo *et al.* showed acceptable outcomes in terms of efficacy and safety when oral cyclophosphamide was switched to the parenteral route (15). However, this new information should be taken with caution, given the retrospective nature of the data.

Conclusions

Stroke in young individuals is a major cause of disability. Identifying the underlying etiology of stroke should be prioritized to reduce the risk of recurrent thromboembolic events. It is crucial to maintain a low suspicion threshold in many low-incidence pathologies and follow systematic strategies such as TOAST. As in this case, certain conditions, including nephrotic syndrome, may not be included in most protocols. In the case of young patients with stroke and edema, nephrotic syndrome should be considered using urinalysis as an initial screening test followed by further evaluation.

Acknowledgments

The author would like to thank the patient and his family for permission to publish the case.

References

1. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Debette S, Tuladhar AM, *et al.* Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol.* 2018;17:790-801. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30233-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30233-3)
2. Boot E, Ekker MS, Putaala J, Kittner S, De Leeuw F-E, Tuladhar AM. Ischaemic stroke in young adults: A global perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:411-7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322424>
3. Stack CA, Cole JW. A diagnostic approach to stroke in young adults. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017;19:1-19. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0587-6>

4. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, *et al*. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
5. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome –associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;73:513-20. <https://doi.org/10.2215/CJN.10131011>
6. Zou H, Li Y, Xu G. Management of anticoagulation and antiplatelet therapy in patients with primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol*. 2019;20:1-11. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1637-y>
7. Francis JM, Beck Jr LH, Salant DJ. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:138-47. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.030>
8. Alsharhan L, Beck Jr LH. Membranous nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.009>
9. Beck Jr LH, Boneggio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, *et al*. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361:11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810457>
10. Fahal IH, McClelland P, Hay C, Bell G. Arterial thrombosis in the nephrotic syndrome. *Postgrad Med J*. 1994;70:905-9. <https://doi.org/10.1136/pgmj.70.830.905>
11. Lee T, Derebail VK, Kshirsagar AV, Chung Y, Fine JP, Mahoney S, *et al*. Patients with primary membranous nephropathy are at high risk of cardiovascular events. *Kidney Int*. 2016;89:1111-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.041>
12. Roy C, Deschaintre Y, Sabbagh R, Roy D, Cardinal H, Bollée G. Ischemic stroke of possible embolic etiology associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int Rep*. 2017;2:988-94. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.04.004>
13. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, *et al*. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:444-50. <https://doi.org/10.1681/ASN.V93444>
14. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, *et al*. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381:36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814427>
15. Luzardo L, Ottati G, Cabrera J, Trujillo H, Garau M, Bedat CG, *et al*. Substitution of oral for intravenous cyclophosphamide in membranous nephropathy. *Kidney360*. 2020;1:943-9. <https://doi.org/10.34067/KID.0002802020>

Presentación de caso

Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma de tipo 5 como causa de hipertensión arterial en una paciente colombiana: reporte de caso

Juan Morales¹, Daniela Arturo², Miguel Folleco³

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

² Escuela de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación en Enfermedades Congénitas del Metabolismo, Universidad del Valle, Cali, Colombia

³ Sección de Endocrinología, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

El feocromocitoma es un tumor derivado de las células de la cresta neural con la capacidad de producir sustancias simpaticomiméticas y, por ende, un cuadro clínico particular. Causa menos del 1 % de los casos de hipertensión arterial sistémica y su incidencia se estima entre 0,4 y 0,6 casos por 100.000 personas cada año, con una supervivencia media de siete años. De todos los tumores sólidos, el feocromocitoma tiene un mayor componente genético, que puede heredarse hasta en el 40 % de los casos. Una vez diagnosticada la enfermedad, se debe definir el tratamiento y el pronóstico, en parte condicionados por las variantes genéticas asociadas, en especial *RET*, *SDHx*, *VHL* y *NF1*.

Se presenta el caso de una mujer joven con dolor abdominal e hipertensión arterial sistémica, a quien se le diagnosticó feocromocitoma. Al secuenciar el exoma, se identificó una variante patogénica extremadamente rara y de reciente descubrimiento: *SDHA*: c.1A>C (p.Met1Leu). La paciente respondió adecuadamente al tratamiento quirúrgico y continuó en seguimiento sin recurrencias.

El abordaje diagnóstico de los pacientes con feocromocitoma comienza con la sospecha clínica, seguida de la medición de determinados metabolitos en sangre y orina, y, finalmente, los estudios de imagenología. Los desarrollos tecnológicos actuales permiten la aplicación de la medicina de precisión en este campo. En este caso de feocromocitoma, se identificó un componente genético importante que no solo afecta al paciente, sino también, a sus familiares. La tamización adecuada del caso índice permite identificar mutaciones y caracterizar mejor la enfermedad.

Palabras clave: feocromocitoma; paraganglioma; succinato deshidrogenasa; hipertensión; tumores neuroendocrinos; imagen multimodal; medicina de precisión.

Pheochromocytoma/paraganglioma type 5 syndrome as a cause of secondary hypertension in a Colombian patient: case report

Pheochromocytoma is a tumor derived from neural crest cells able to produce sympathomimetic substances and, hence, a particular clinical picture. It is responsible for less than 1% of high blood pressure cases, with an estimated incidence between 0.4 and 0.6 cases per 100,000 people each year, and an average survival of seven years. Pheochromocytoma is a solid tumor with a high genetic component, as heritability can reach 40%. Once diagnosed, its treatment and prognosis are partly conditioned by the associated pathogenic variants that can be documented, especially those related to *RET*, *SDHx*, *VHL*, and *NF1* genes.

We present the case of a young woman with abdominal pain and high blood pressure, who was found to have a pheochromocytoma. Genetic testing detected a rare and recently discovered pathogenic variant: the *SDHA*:c.1A>C (p.Met1Leu). The patient responded adequately to the surgical treatment and continued the follow-up without documented recurrences.

The diagnostic approach for pheochromocytoma patients must start with a clinical suspicion, followed by metabolite measurement in blood and urine, and finally, imaging. Currently, technology development allows precision medicine applicability. In this case of pheochromocytoma, recent developments in precision medicine resulted in the detection of associated genetic components involving the patient and her family. Adequate screening of the index patient is required for documenting pathogenic variants and better characterizing the disease.

Key words: Pheochromocytoma; paraganglioma; succinate dehydrogenase; hypertension; neuroendocrine tumors; multimodal imaging; precision medicine.

Recibido: 31/07/2023

Aceptado: 08/05/2024

Publicado: 09/05/2024

Citación:

Morales J, Arturo D, Folleco M. Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma de tipo 5 como causa de hipertensión arterial en una paciente colombiana: reporte de caso. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):18-26.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.7152>

Correspondencia:

Juan Morales, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia
Teléfono: +57 (603) 178 120 756
juan.morales@correounivalle.edu.co

Contribución de los autores:

Juan Morales: revisión de la literatura
Daniela Arturo: análisis e interpretación de los datos genéticos
Todos los autores participaron en la adquisición de la información, su revisión crítica y la redacción del manuscrito.

Financiación:

Se utilizaron recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores neuroendocrinos rícamente vascularizados, derivados de las células cromafines provenientes de la cresta neural (1). Su principal diferencia radica en su localización: los primeros se presentan en las glándulas suprarrenales, mientras que los últimos se presentan en otros sitios diferentes. Su incidencia en la población general es baja, entre 0,4 y 0,6 casos por 100,000 personas por año (2,3). La edad usual de presentación es entre los 30 y los 50 años, sin encontrarse diferencias entre hombres y mujeres. En Colombia, los datos son muy escasos. Además de los reportes de caso, se han descrito dos series: la primera en 1980 con seis pacientes y la segunda, en el 2016, en la que se documentaron 11 casos en una ventana de 10 años. Sin embargo, se desconocen los datos a nivel poblacional (4).

La primera descripción clínica completa del feocromocitoma fue realizada por Felix Fränkel en 1884. Se trató de una mujer de 18 años, llamada Minna Roll, quien presentaba ataques de pocos minutos de duración de palpitaciones, cefalea, ansiedad y vértigo. Los episodios se hicieron más frecuentes y se acompañaron de fiebre, diaforesis, visión borrosa, hiporexia y mialgias. Posteriormente, la paciente presentó alteración del estado de conciencia y dolor torácico, y sufrió una muerte súbita (5).

La descripción histopatológica fue realizada por Max Schottelius. Actualmente, continúa determinándose el perfil de la enfermedad, de acuerdo con las características clínicas, bioquímicas y genéticas (3).

La principal característica bioquímica de estos tumores es la producción y secreción de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) o metanefrinas (metanefrina y normetanefrina) en grandes cantidades y con la pérdida de la autorregulación. Debido a esto, se produce una amplia variedad de síntomas y signos característicos de la enfermedad, como arritmias, temblores, palpitaciones, sudoración y cefalea. Las tres últimas son conocidas como la triada clásica del feocromocitoma. Por la poca especificidad de los signos y síntomas, se han descrito, por lo menos, 30 enfermedades médicas que pueden simular el cuadro clínico del feocromocitoma (3).

Entre los tumores sólidos, se estima que los feocromocitomas tienen la mayor predisposición genética, pues hasta en el 40 % de los casos pueden encontrarse genes patógenos, en ocasiones, asociados con síndromes clínicos como el de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de tipo 1 y el síndrome de feocromocitoma-paraganglioma (1).

Gracias al desarrollo de las pruebas moleculares, la descripción y correlación entre el genotipo y el fenotipo de las diferentes variantes es un tema activo de investigación. Sin embargo la evolución y el pronóstico de los pacientes portadores aún no son claros (6,7).

Presentación del caso

Se presenta el caso de una mujer de 35 años, con un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en dolor abdominal de intensidad moderada, episódico, de distribución difusa y sin factores desencadenantes. A pesar, de consultar en múltiples ocasiones al servicio médico y recibir manejo analgésico, la sintomatología persistía. En la revisión por sistemas, no se describieron síntomas adicionales.

Al indagar sobre sus antecedentes, la paciente comentó padecer hipertensión arterial tratada con tres antihipertensivos diferentes, tuvo tres embarazos con partos sin complicaciones y el antecedente familiar de una hermana con una masa abdominal, que había fallecido sin una causa clara.

En el examen físico, se encontró una presión arterial de 149/94 mm Hg y una frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto. En la exploración cardiopulmonar y abdominal no se identificaron hallazgos significativos. Con base en lo anterior, se consideró a la paciente como una mujer joven con hipertensión arterial secundaria, en quien debían estudiarse las posibles causas de su enfermedad.

Los resultados de los laboratorios mostraron: anemia leve, con un volumen corpuscular medio disminuido, ferritina superior a los 2.000 ng/ml, función renal sin alteraciones, leve hipocalcemia y bioquímica hepática dentro de los rangos de normalidad. Los niveles de la hormona estimulante de la tiroides eran normales, tenía una hemoglobina glicosilada de 6,4 %, y su electrocardiograma de superficie evidenció trastornos inespecíficos de la repolarización.

Con base en estos resultados y el antecedente de dolor abdominal de etiología inespecífica, se procedió a realizar estudios de imagenología. El ecocardiograma transtorácico solo mostró remodelado concéntrico del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección del 75 %. En la tomografía contrastada de abdomen se localizó, a la altura de la glándula suprarrenal derecha, una masa de 6,4 x 5 x 6 cm, sin calcificaciones, con una densidad de 29 UH, cuya densidad aumentaba con la administración del medio de contraste—sobre todo en la porción periférica— y que, además, generaba un efecto compresivo sobre la vena cava inferior. Se complementó este estudio con una resonancia por fuera de las glándulas suprarrenales (figura 1).

De acuerdo con la imagen anterior y los datos clínicos de la paciente, se planteó un feocromocitoma como un diagnóstico muy probable. Para comprobarlo, se solicitaron valores de metanefrinas en plasma, cuyos resultados fueron anormales: metanefrinas, 85,6 pg/ml (valor de referencia < 65 pg/ml), y normetanefrinas, 4.539 pg/ml (valor de referencia < 196 pg/ml).

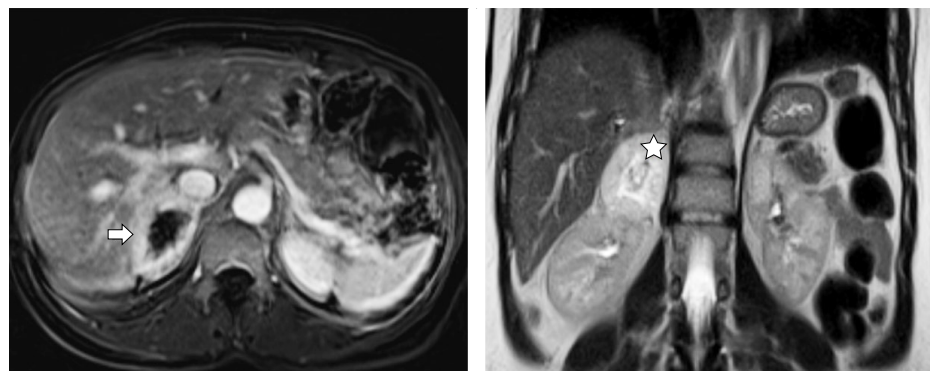


Figura 1. Estudio inicial de resonancia magnética con contraste de abdomen. Izquierda: secuencia T1; cortes axiales en los que se observa una lesión tumoral suprarrenal derecha con centro necrótico y atenuación de la intensidad de la señal (flecha). Hay infiltración de la vena cava inferior retrohepática con un trombo en su interior. Derecha: secuencia T2; cortes coronales; hacia el polo superior renal derecho, se puede apreciar una masa tumoral con realce que genera compresión hepática y renal (estrella).

Dado el contexto clínico, los resultados de las imágenes diagnósticas y las pruebas de laboratorio, se estableció un diagnóstico definitivo de feocromocitoma.

La paciente fue informada sobre su enfermedad y las opciones terapéuticas, y optó por el manejo quirúrgico. Previo al bloqueo adrenérgico secuencial con α y β -bloqueadores, se extirpó la masa por vía abierta, sin complicaciones perioperatorias.

En el informe de histopatología, se reportó un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado e infiltrante de 9 x 5 x 6 cm, compromiso de la cápsula de resección e infiltración de la pared de la vena cava inferior. El informe complementario de la inmunohistoquímica fue positivo para la proteína de las células de Schwann S100 y cromogranina A, hallazgos típicos de los tumores neuroendocrinos (8), además de un índice de proliferación de la Ki-67 de 2,3 %.

Tras recibir el alta hospitalaria, la paciente fue sometida a un estudio molecular mediante secuenciación del exoma completo, utilizando la plataforma MGIEasy Exome Capture V5. No se identificaron mutaciones en el gen *RET*, pero se detectó una variante patógena registrada en la base de datos ClinVar como *Variation ID 8744* para variantes PS1, según las recomendaciones del *American College of Medical Genetics (ACMG)*.

La variante consiste en una transición de adenina por citosina (A>C) en la posición 218.356 del cromosoma 5, lo que genera un cambio del aminoácido metionina por leucina en la primera posición de la proteína (p.Met1Leu) codificada por el gen de la subunidad A de la enzima succinato deshidrogenasa (*SDHA*) en condición heterocigota. Esta variante genera una pérdida del sitio –codón– de inicio en el marco de lectura del transcrito, lo que origina una proteína deletérea. Esta variante se ha asociado con feocromocitoma-paraganglioma de tipo hereditario (cuadro 1).

Al año de la resección quirúrgica, se practicó una tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte (PET/CT) con ^{18}F -FDG, que no evidenció actividad hipermetabólica anormal (figura 2) y se hizo un análisis de metanefrinas en orina de 24 horas con resultado normal. Los valores de presión arterial se normalizaron, la hemoglobina glicosilada mostró tendencia a disminuir y el dolor abdominal desapareció. Finalmente, la paciente fue remitida para valoración por genética para consejería y para continuar con el proceso de tamización en sus familiares.

Consideraciones éticas

La paciente autorizó el uso de sus datos clínicos mediante un consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad de su identidad en todo momento.

Cuadro 1. Variante patogénica reportada mediante secuenciación del exoma

| Gen | Cambio de nucleótido | Cambio de aminoácido | Cigosidad |
|-------------|----------------------|----------------------|--------------|
| <i>SDHA</i> | c.1A>C | p.Met1Leu | Heterocigoto |

SDHA: succinato deshidrogenasa subunidad A

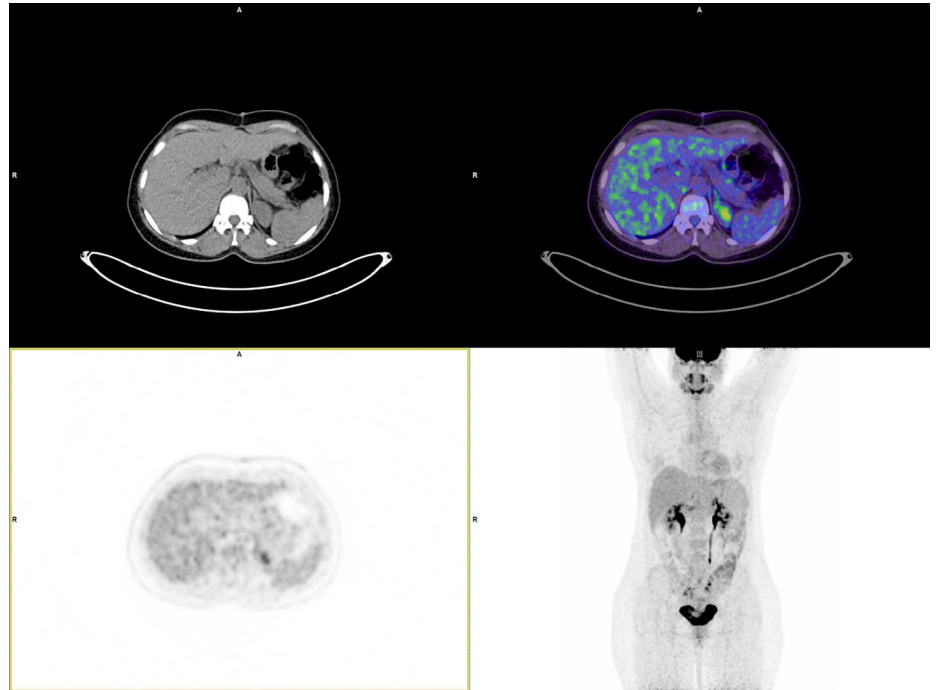


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte (PET/CT) tomada un año después de la resección tumoral. El trazador utilizado fue ^{18}F -FDG. El estudio fue negativo para actividad hipermetabólica anormal.

Discusión

Se presenta el caso de una mujer joven con hipertensión arterial sistémica secundaria y dolor abdominal, cuya causa, aunque mencionada en la literatura, es vista rara vez en la práctica clínica debido a su muy escasa incidencia.

Se estima que hasta uno de cada tres pacientes con feocromocitoma presenta variantes en su línea germinal que pueden estar asociadas con diferentes síndromes genéticos (3,9), en los cuales la correlación entre el fenotipo y el genotipo es esencial (cuadro 2). En esta paciente no se encontraron variantes del gen *RET* y, dado que no evidenciaba un fenotipo sugestivo de síndrome de von Hippel-Lindau o neurofibromatosis de tipo 1, no se analizaron los genes asociados con estas enfermedades.

Entre los genes relacionados con el feocromocitoma, se encuentra el complejo enzimático de la succinato deshidrogenasa (SDHx), clave en el ciclo de Krebs y con un rol como supresor de tumores (10,11). En la paciente, se reportó una variante patógena del gen *SDHA*, la cual se presenta, aproximadamente, en el 3 % de todos los feocromocitomas. La descripción de esta variante y su relación con el feocromocitoma se inició hace pocos años, de manera que los casos descritos en todo el mundo son escasos y apenas se está dilucidando la relación entre fenotipo y genotipo (7).

El gen *SDHA* codifica una subunidad catalítica importante de la succinato-ubiquinona oxidoreductasa (EC 1.3.5.1), el complejo II de la cadena respiratoria mitocondrial, también conocido como succinato deshidrogenasa. Este complejo consta de cuatro unidades polipeptídicas codificadas en el núcleo que, en orden de masa molecular decreciente, son la subunidad de flavoproteína (SDHA), la subunidad de hierro y azufre (SDHB; 185470) y las subunidades de proteínas integrales de membrana de anclaje SDHC (602413) y SDHD (602690) (12).

Cuadro 2. Características genéticas y fenotípicas de los síndromes asociados con feocromocitoma-paraganglioma

| Gen mutado | Síndrome asociado | Tumores asociados nocromafines | Localización suprarrenal | Metástasis |
|----------------|-----------------------------|---|--------------------------|---------------|
| <i>VHL</i> | von Hippel-Lindau | Hemangioblastoma en retina y sistema nervioso central, carcinoma renal, tumores endolinfáticos del oído interno, tumor neuroendocrino pancreático | > 50 % | Hasta el 9 % |
| <i>NF1</i> | Neurofibromatosis de tipo 1 | Neurofibromas cutáneos, tumores de vaina de nervio periférico, cáncer de mama | > 50 % | Hasta el 9 % |
| <i>RET</i> | MEN-2 | Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo primario | > 50 % | < 1 % |
| <i>SDHD</i> | PGL-1 | Adenoma pituitario, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma renal | Hasta el 24 % | Hasta el 9 % |
| <i>SDHAF2</i> | PGL-2 | Desconocido | Hasta el 9 % | Desconocido |
| <i>SDHC</i> | PGL-3 | Igual que PGL-1 | Hasta el 9 % | Desconocido |
| <i>SDHB</i> | PGL-4 | Igual que PGL-1 | 50 % | Hasta el 50 % |
| <i>SDHA</i> | PGL-5 | Igual que PGL-1 | 50 % | Hasta el 9 % |
| <i>MAX</i> | No asociado | Carcinoma renal | > 50 % | Hasta el 9 % |
| <i>TMEN127</i> | No asociado | No asociado | > 50 % | Hasta el 24 % |
| <i>HIF2</i> | No asociado | Policitemia | Desconocido | Desconocido |

VHL: von Hippel-Lindau, NF 1: neurofibromatosis de tipo 1; MEN 2: neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, SDH: succinato deshidrogenasa, PGL: síndrome de feocromocitoma-paraganglioma

Las feocromocitomas son tumores de células cromafines derivados de la cresta neural que secretan catecolaminas o metanefrinas. Casi del 80 al 85 % de los feocromocitomas se derivan de la médula suprarrenal, mientras que del 15 al 20 %, de tejido cromafín diferente al suprarrenal. Los tumores de células cromafines extrasuprarrenales son referidos como feocromocitomas extrasuprarrenales o paragangliomas.

El término “paraganglioma” también es utilizado para tumores derivados de tejido parasimpático en cabeza y cuello que, en su mayoría, no producen catecolaminas. Estos tumores presentan gran predisposición genética, con un patrón de herencia autosómico dominante (13). En los últimos 15 años, se han reportado variantes germinales en un gran número de genes de susceptibilidad a paraganglioma. Se estima que, aproximadamente, el 40 % de los pacientes tiene una variante germinal causal. También, hay varios genes que se han asociado con el feocromocitoma cuando no se presenta como parte de un síndrome (cuadro 2).

La presentación clínica inicial de la paciente es llamativa por la combinación de dolor abdominal e hipertensión arterial sistémica. En la serie de casos descrita por Jha *et al.*, 5 de 10 pacientes presentaban dolor abdominal como síntoma inicial y 6 de 10 eran hipertensos (10).

Para el diagnóstico de feocromocitoma, se requiere la demostración bioquímica del exceso de catecolaminas o metanefrinas, acompañada de la imagen diagnóstica. En las primeras descripciones de feocromocitoma relacionado con *SDHA*, se planteó una mayor producción de metanefrina, en vez de normetanefrina. Sin embargo, según información más reciente, el exceso de normetanefrinas en estos pacientes no es inusual e, incluso, pueden presentar niveles elevados de dopamina, aunque la sobreproducción de adrenalina es poco común (9).

En este caso, la paciente presentaba niveles de normetanefrinas en plasma diez veces por encima del límite superior normal. De acuerdo con la evidencia actual, se considera infrecuente que los feocromocitomas asociados con *SDHA* sean no productores (14) y, de ser así, se debe sospechar un paraganglioma de origen parasimpático, dependiendo de su ubicación (15,16).

Otro aspecto para tener en cuenta en los feocromocitomas y paragangliomas asociados con el complejo SDH, es el potencial de producir metástasis. Clásicamente, se ha descrito que la variante *SDHB* tiene hasta un 50 % de riesgo de presentar metástasis, ya sean abdominales o extraabdominales (3). Sin embargo, al parecer este riesgo no está confinado solamente a dicho gen. Existen reportes de pacientes con feocromocitomas relacionados con *SDHA* donde hasta el 66 % tenía metástasis al momento del diagnóstico o lo desarrollaron en un periodo de 8,5 años después del mismo (10).

En el presente caso, a la paciente se le practicaron estudios extensos de imagenología, en los cuales no se demostró metástasis al momento del diagnóstico. Sin embargo, estos pacientes deben estar en seguimiento constante pues, aunque la cirugía sea de resección completa, no se elimina el riesgo de recurrencias y metástasis a lo largo de la vida (8).

La recomendación actual es el seguimiento bioquímico mediante la evaluación anual de metanefrinas en plasma u orina de 24 horas (9). Respecto a los estudios de imagenología, no se ha establecido una periodicidad, pero parece razonable que se practiquen cada dos a tres años (17). Una pregunta que surge, y que es tema de debate actualmente, es el tipo de examen de imagen que se debe practicar durante el seguimiento. Se ha demostrado que para localizar la enfermedad metastásica, la gammagrafía con yodo 123 MIBG (meta-yodo-bencilguanidina) presenta una sensibilidad menor respecto a las imágenes de tomografía por emisión de positrones.

Por lo tanto, la PET/CT es el estudio de elección durante el seguimiento, con un rendimiento similar para los trazadores 68 Ga-DOTATATE y la ¹⁸F-FDG. Probablemente, la menor sensibilidad registrada para el yodo 123 MIBG se deba al bajo grado de diferenciación de estos tumores, lo cual limita la captación del trazador en el tejido (10,18). Para la detección de recurrencias localizadas, la resonancia magnética es apropiada porque evita la radiación sin comprometer la calidad de la imagen. Para los familiares portadores asintomáticos de la mutación *SDHA*, las recomendaciones son iguales (17).

Actualmente, la paciente permanece asintomática, los estudios de imagen posteriores no han mostrado recurrencias (figura 2) y la medición de metanefrinas ha estado dentro de los rangos normales. La tamización de sus familiares no ha sido posible dado que residen en zona rural y tienen dificultades para el acceso al servicio de salud.

En conclusión, el feocromocitoma, aunque es un tumor infrecuente, puede presentarse con síntomas como dolor abdominal e hipertensión arterial en pacientes jóvenes. El diagnóstico debe estar dirigido por la sospecha clínica, los estudios bioquímicos y una imagen diagnóstica inicial, de preferencia una tomografía contrastada de abdomen. Una vez se tenga certeza del diagnóstico, se debe evaluar el riesgo del paciente y definir el tratamiento. En

conjunto con lo anterior, se requieren estudios moleculares para identificar las variantes asociadas en estos pacientes, que no solo ayudan a establecer el pronóstico, sino también, la frecuencia del seguimiento.

La información epidemiológica de estos genes en el contexto nacional es escasa y, como ocurrió en este caso, pueden existir variantes sumamente raras o aún no descritas en las poblaciones colombianas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la paciente por permitir el uso de sus datos clínicos y colaborar en la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. Dahia PL. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:108-19. <https://doi.org/10.1038/nrc3648>
2. Berends AM, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger NJ, van der Horst-Schrivers AN, Links TP, *et al*. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med*. 2018;51:68-73. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.015>
3. Neumann HP, Young Jr WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
4. Navarro EP, Osejo MC, Casas LA, Arango LG, Guzmán G. Experiencia en el manejo de feocromocitoma en los últimos 10 años: serie de casos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2016;3:33-6. <https://doi.org/10.53853/encr.3.3.39>
5. Fränkel F. A case of bilateral, completely latent adrenal tumor and concurrent nephritis with changes in the circulatory system and retinitis. *CA Cancer J Clin*. 1984;34:93-106. <https://doi.org/10.3322/canjclin.34.2.93>
6. Liu Z, Ma J, Jiménez C, Zhang M. Pheochromocytoma: A clinicopathologic and molecular study of 390 cases from a single center. *Am J Surg Pathol*. 2021;45:1155-65. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001768>
7. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, Welander J, Patocs A, Ngeow J, *et al*. Clinical characterization of the pheochromocytoma and paraganglioma susceptibility genes *SDHA*, *TMEM127*, *MAX*, and *SDHAF2* for gene-informed prevention. *JAMA Oncol*. 2017;3:1204-12. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0223>
8. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, *et al*. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: A guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. *Cancers*. 2019;11:1505. <https://doi.org/10.3390/cancers11101505>
9. Lenders JW, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SK, Murad MH, *et al*. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915-42. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
10. Jha A, De Luna K, Balili CA, Millo C, Paraiso CA, Ling A, *et al*. Clinical, diagnostic, and treatment characteristics of *SDHA*-related metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Front Oncol*. 2019;9:53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00053>
11. Burnichon N, Brière J-J, Libé R, Vescovo L, Riviere J, Tissier F, *et al*. *SDHA* is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2010;19:3011-20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq206>
12. Molina L, Salgado J, Amado S. Feocromocitoma y paraganglioma: un reto más allá de la clínica. *Rev Colomb Cancerol*. 2021;25:3-12. <https://doi.org/10.35509/01239015.586>
13. Vasconcelos-Prado OD, López-García AE, García-Montalvo IA. Aspectos genéticos de los feocromocitomas y paragangliomas. *J Negat No Posit Results*. 2021;6:636-50. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.4020>
14. Rueda-Galvis MV, Román-González A, Agredo-Delgado V. Síndrome de feocromocitoma-paraganglioma tipo 5 asociado a mutación en el complejo de la succinato deshidrogenasa tipo A (*SDHA*), a propósito de un caso. *Iatreia*. 2023;36. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.187>

15. Welander J, Garvin S, Bohnmark R, Isaksson L, Wiseman RW, Söderkvist P, *et al.* Germline *SDHA* mutation detected by next-generation sequencing in a young index patient with large paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:e1379-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1963>
16. van Der Tuin K, Mensenkamp AR, Tops CM, Corssmit EP, Dinjens WN, van de Horst-Schrivers AN, *et al.* Clinical aspects of *SDHA*-related pheochromocytoma and paraganglioma: A nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:438-45. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01762>
17. Amar L, Pacak K, Steichen O, Akker SA, Aylwin SJ, Baudin E, *et al.* International consensus on initial screening and follow-up of asymptomatic SDHx mutation carriers. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:435-44. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00492-3>
18. Taïeb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, Ghedini P, *et al.* European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46:2112-37. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04398-1>

Presentación de caso

Aspectos genéticos e imagenológicos de la enfermedad quística renal en pediatría: serie de casos

Rafael Adrián Pacheco-Orozco^{1,4}, Jessica María Forero-Delgadillo^{2,4}, Vanessa Ochoa^{2,4}, Juan Sebastián Toro^{3,4}, Harry Pachajoa^{1,4,5}, Jaime Manuel Restrepo^{2,4}

¹ Servicio de Genética, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

² Servicio de Nefrología Pediátrica, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³ Servicio de Imágenes Diagnósticas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

⁵ Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad Icesi, Cali, Colombia

Las enfermedades quísticas renales son condiciones frecuentes cuya etiología puede ser muy heterogénea, por lo que se requiere un adecuado abordaje para su diagnóstico y manejo. El objetivo de este trabajo fue ilustrar parte del espectro de la enfermedad renal quística por medio de casos clínicos manejados en la Fundación Valle del Lili.

Se describen 11 casos clínicos que incluyen enfermedades como displasia multiquística renal, enfermedad poliquística renal autosómica dominante y autosómica recesiva, entre otras. Las enfermedades quísticas renales varían en su presentación clínica, historia natural, hallazgos imagenológicos, bases genéticas y fisiopatológicas, por consiguiente, el enfoque diagnóstico y el manejo integral se debe realizar de forma individualizada y con un abordaje multidisciplinario.

Palabras clave: enfermedades renales poliquísticas; riñón poliquístico autosómico recesivo; riñón poliquístico autosómico dominante; pediatría; genética; radiología; diagnóstico por imagen.

Genetic and radiological aspects of pediatric renal cystic disease: A case series

Renal cystic diseases are common conditions whose etiology can be highly heterogeneous. They require a correct approach for adequate diagnosis and management. We aimed to illustrate part of the spectrum of renal cystic diseases through some clinical cases managed in our service.

We describe 11 clinical cases including clinical entities such as renal multicystic dysplasia, and autosomal dominant and autosomal recessive polycystic renal disease, among other pathologies.

Renal cystic diseases are heterogeneous in their clinical presentation, natural history, radiological findings, and genetic and pathophysiological basis. An integral clinical approach is needed to get a clear etiological diagnosis and offer adequate individualized care and follow-up for patients.

Keywords: Polycystic kidney diseases; polycystic kidney, autosomal recessive; polycystic kidney, autosomal dominant; pediatrics; genetics; radiology; diagnostic imaging.

Los quistes renales son las lesiones más comunes de las que ocupan espacio, con una frecuencia poblacional que aumenta con la edad y que se estima en el 7 al 10 %, aproximadamente (1); corresponden a lesiones cerradas con un recubrimiento epitelial, usualmente llenas de líquido, y que se pueden clasificar según sus características morfológicas, imagenológicas o etiológicas (2).

Las lesiones quísticas se dividen en simples y complejas. Las simples son lesiones discretas de forma ovalada o circular que tienen una pared lisa, delgada y bien definida, sin componente sólido, tabiques o calcio en su interior. Su apariencia ecográfica es anecoica y, en tomografía axial, es homogéneamente hipodensa. En la resonancia (RM), los quistes simples se caracterizan por ser hipointensos en T₁ e hiperintensos en T₂, sin realce interno tras el contraste, llenos de un trasudado homogéneo de baja densidad. Estos quistes tienden a aumentar en tamaño y número con la edad y, usualmente, se encuentran de manera incidental en imágenes abdominales (1). Cuando una

Recibido: 09/08/2023

Aceptado: 14/05/2024

Publicado: 15/05/2024

Citación:

Pacheco-Orozco RA, Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Toro JS, Pachajoa H, Restrepo JM. Aspectos genéticos e imagenológicos de la enfermedad quística renal en pediatría: serie de casos. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):27-41. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7110>

Correspondencia:

Jaime Manuel Restrepo, Carrera 98 N°18-49, Cali, Colombia
Teléfono: (+57) (602) 331 9090, extensión 7611
restrepojaime@hotmail.com

Contribución de los autores:

Rafael Adrián Pacheco-Orozco y Jaime Manuel Restrepo: concepción de la idea y recopilación de datos
Jessica María Forero-Delgadillo, Vanessa Ochoa: concepción de la idea
Todos los autores participaron en el análisis de la información y la revisión del manuscrito final.

Financiación:

Este artículo no recibió ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses:

No hay conflictos de intereses que declarar.

lesión quística renal no cumple con los criterios necesarios para ser clasificada como un quiste simple, se le denomina compleja o atípica (3).

En la clasificación de Potter, se proponen cuatro tipos de enfermedades renales quísticas: el tipo 1 o enfermedad renal poliquística infantil (enfermedad poliquística renal autosómica recesiva), el tipo 2 o enfermedad renal displásica quística (enfermedad renal displásica multiquística), el tipo 3 o enfermedad poliquística renal del adulto (enfermedad poliquística renal autosómica dominante), y el tipo 4, por obstrucción parcial o intermitente del flujo urinario (displasia obstructiva) (4). En la clasificación de Liapis y Winyard, se reconocen ocho grupos de enfermedades renales quísticas: enfermedad renal poliquística, quistes medulares renales, quistes en síndromes de cáncer hereditario, quiste renal multilocular, enfermedad quística localizada, quistes corticales simples, quistes adquiridos y los misceláneos (5).

La etiología de las enfermedades renales quísticas incluye un amplio espectro de condiciones hereditarias, congénitas o adquiridas, y requiere un abordaje multidisciplinario para su adecuado diagnóstico y manejo (2). El desarrollo renal es un proceso muy bien regulado que implica interacciones complejas entre tejidos, y se puede dividir en procesos que ocurren durante la nefrogénesis y después de ella (6). El proceso de nefrogénesis se puede dividir en inducción de la yema ureteral, ramificación del uréter, transición epitelio-mesénquima, e inducción y formación de patrones de la nefrona (6,7). La formación de quistes o cistogénesis ocurre después de la nefrogénesis, por defectos en la preservación de la estructural renal ante el estrés mecánico y el funcional (7). Esta cistogénesis está relacionada con alteraciones en las proteínas involucradas en la traducción de señales asociadas con la proliferación y la muerte celular, que usualmente están localizadas en el cilio apical primario, las uniones intercelulares y las adhesiones focales (8).

El objetivo de este artículo fue ilustrar parte del amplio espectro de la enfermedad renal quística, con una serie de casos clínicos provenientes de Colombia que representan situaciones de la práctica médica.

Presentación de casos

Se seleccionaron 11 casos clínicos de pacientes que presentaban compromiso por enfermedad quística renal. Los casos se seleccionaron a discreción de los autores con base en los pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica de la Fundación Valle del Lili. Se recopiló la información clínica y las imágenes de cada caso a través del sistema electrónico de historia clínica de la institución (cuadro 1).

Para la descripción de los casos se plantea una organización que corresponde a tres grandes grupos de enfermedad quística renal, así: displasias, enfermedad fibroquística hepatorenal y otros (5).

Displasias

Displasia multiquística

Se trató de un paciente de sexo masculino que a los dos años de vida presentó un cuadro clínico de lesión renal aguda KDIGO 3 en el contexto de una infección gastrointestinal (9). Se practicó una ecografía renal que evidenció la dilatación de las vías urinarias del lado derecho, por obstrucción secundaria a estenosis de la unión pieloureteral, con un riñón izquierdo de apariencia displásica multiquística (figura 1).

Cuadro 1. Resumen de los casos clínicos

| Caso clínico | Presentación clínica | Hallazgos radiológicos | Hallazgos genéticos |
|---|---|---|--|
| Displasias | | | |
| Displasia renal multiquistica | Falla renal aguda en el contexto de una infección gastrointestinal a los dos años | - Riñón izquierdo de apariencia displásica multiquistica - Riñón único derecho hidronefrótico por obstrucción secundaria a una estenosis de la unión pieloureteral | No solicitado |
| Nefropatía por PAX2 | - Oligohidramnios - Agenesia renal derecha - Displasia renal izquierda | Aumento de la ecogenicidad renal con quistes corticales periféricos milimétricos | <i>PAX2</i> c.94C>T p.Pro32Ser Heterocigosis |
| Nefropatía por HNF1B | Diabetes de tipo 1 a los 11 años de edad | - Riñones poliquisticos - Útero bicorne | Deleción heterocigota en la región 17q12 incluyendo el gen <i>HNF1B</i> |
| Enfermedad fibroquistica hepatorenal | | | |
| Enfermedad poliquistica renal autosómica recesiva | - Criptorquidia bilateral - Diástasis de rectos abdominales - Pielonefritis a los seis meses de vida | Múltiples imágenes quísticas bilaterales con ecogenicidad heterogénea y pérdida de la diferenciación corticomedular | - <i>PKHD1</i> c.1342G>C p.Gly448Arg Heterocigosis - <i>PKD1</i> c.7906C>T p.Arg2636Trp Heterocigosis |
| Enfermedad poliquistica renal autosómica recesiva | - Inicio de terapia de reemplazo renal a los seis años - Nefrectomía bilateral y trasplante renal a los 8 años | Nefromegalia bilateral asociada con poliquistosis renal bilateral | Panel NGS negativo |
| Enfermedad poliquistica renal autosómica dominante de inicio muy temprano | Sin compromiso clínico | - Múltiples imágenes quísticas desde la semana 23 de gestación - Al nacimiento, más de 10 quistes parenquimatosos bilaterales con aumento de la ecogenicidad, pérdida de la diferenciación corticomedular y disminución del tamaño del riñón izquierdo | Panel NGS negativo |
| Enfermedad poliquistica renal autosómica dominante Nefronoptisis de tipo 3 | Padre con enfermedad poliquistica renal y enfermedad renal crónica en estadio IV - Antecedente familiar de hermano fallecido por síndrome hepatorenal - Elevación de transaminasas a los nueve meses - Falla renal en estadio V a los dos años - Trasplante hepatorenal a los tres años | Quistes simples corticales bilaterales que aumentan con el tiempo Alteración de la ecogenicidad renal y signos de nefropatía crónica | Pendiente de valoración genética <i>NPHP3</i> c.2571_2574del p.Ser857Argfster4 Homocigosis |
| Síndrome de Joubert | Enuresis diurna con poliuria y polidipsia | Nefromegalia con pérdida de la diferenciación corticomedular | <i>RPGRIP1L</i> - c.697A>T p.Lys233Ter - c.3545delC p.Pro1182LeufsTer25 |
| Otros | | | |
| Neonato pretérmino | - Nacimiento a las 26 semanas de gestación - Deficiencia de vitamina D, múltiples fracturas e hipocalcemia grave | Riñones con aumento de ecogenicidad cortical, múltiples imágenes quísticas corticales bilaterales, menores de 5 mm | No solicitado |
| Hidronefrosis obstructiva | - Nacimiento a término sin complicaciones - Infección de vías urinarias por <i>Citrobacter freundii</i> a los tres meses | - Ecografía prenatal con hidronefrosis bilateral - Dilatación grave de los sistemas colectores, abombamiento de los cálices, adelgazamiento del parénquima renal y dilatación de los uréteres | No solicitado |

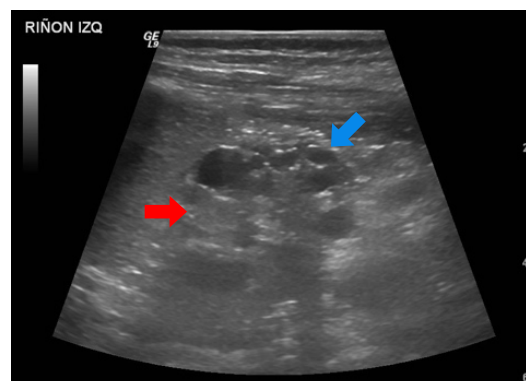


Figura 1. Displasia renal multiquistica. Además de los quistes renales simples (flecha azul), de localización cortical, se observa pérdida de la diferenciación corticomedular y aspecto hipotrófico del riñón izquierdo (flecha roja).

Además, el Servicio de Cirugía Pediátrica le practicó una pielostomía derecha. En el procedimiento quirúrgico, se evidenció una dilatación de la pelvis renal de 8 cm de diámetro, aproximadamente, con estenosis completa de la unión pieloureteral derecha.

Posterior al procedimiento, el paciente ha tenido seguimiento regular por nefrología pediátrica, con compromiso inicial posoperatorio de enfermedad renal crónica en estadio 3 y con una tasa de filtración estable de 40 ml/min/1.73 m². Además, durante su evolución, desarrolló hipertensión arterial sistémica y deterioro clínico al estadio 4 a los 10 años de vida. Actualmente, tiene 12 años y se encuentra cumpliendo el protocolo de trasplante renal.

Análisis. Los riñones displásicos multiquísticos son masas renales no funcionales, causados por alteraciones en la diferenciación metanéfrica y caracterizados por la presencia de múltiples quistes que reemplazan en su totalidad el parénquima renal. Usualmente, se visualizan en la evaluación ecográfica prenatal; hay afectación de un solo riñón y tienden a involucionar en el útero o después del nacimiento en el 95 % de los casos. Esta condición suele ocurrir de manera esporádica; sin embargo, se han visto casos donde hay agregación familiar o puede presentarse en el contexto de condiciones multisistémicas por mutaciones en los genes *EYA1*, *SIX1*, *HNF1B* y *PAX2*, entre otros (10).

Nefropatía por mutación en PAX2

Se trató de una paciente de sexo femenino, producto de una unión no consanguínea, sin antecedentes familiares de relevancia, con hallazgos prenatales de oligohidramnios, agenesia renal derecha y displasia renal izquierda. La ecografía renal posnatal evidenció aumento de la ecogenicidad renal con quistes corticales periféricos milimétricos, lo cual sugirió el diagnóstico de enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (figura 2). La secuenciación del exoma clínico reveló la presencia de una variante patogénica *de novo* en el gen *PAX2*, previamente reportada (11).

Análisis. El gen *PAX2* codifica para un factor de transcripción esencial en el desarrollo del epitelio renal (12), especialmente para el ensamblaje del conducto mesonéfrico y la yema ureteral (13). Las mutaciones de este gen se han asociado principalmente con el síndrome de coloboma renal o papilorrrenal (MIM 120330). Sin embargo, se sabe que puede causar un espectro fenotípico amplio que va desde anomalías congénitas del riñón y el aparato urinario (*Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tract*, CAKUT) hasta la enfermedad quística renal, junto con una gran variedad de manifestaciones extrarrenales (11,14).

Nefritis tubulointersticial por mutación en HNF1B

Se trató de una paciente de sexo femenino con diagnóstico de riñones poliquísticos a los 9 años, de diabetes de tipo 1 a los 11 años y de útero bicorne a los 28 años, con el antecedente del mismo fenotipo en su madre, abuela y bisabuela materna. Había sido sometida en dos ocasiones a trasplante renal y en una biopsia se reportó nefritis tubulointersticial. Se le realizó un exoma clínico único que evidenció una delección heterocigota en la región 17q12 que incluye el gen *HNF1B*, confirmada por *Array Comparative Genomic Hybridization* (CGH).

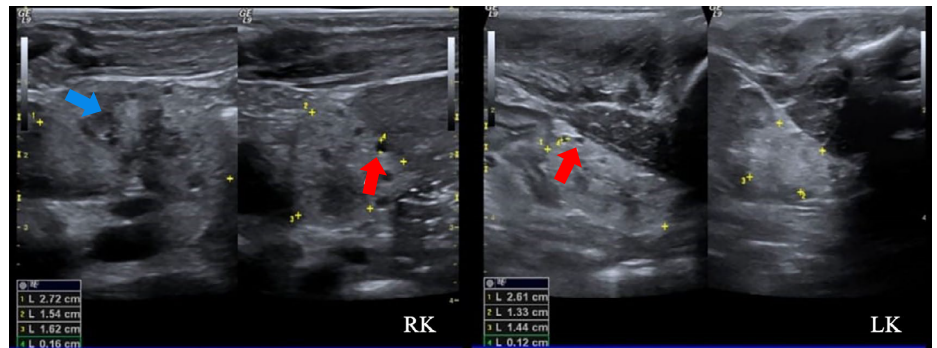


Figura 2. Nefropatía por PAX2 (síndrome coloboma-renal). Hipoplasia y displasia de ambos riñones con pérdida de la diferenciación corticomedular (flecha azul) y aumento de la ecogenicidad cortical, con presencia de múltiples quistes simples de tamaño menor de 10 mm (*subcentimetric*) (flechas rojas)

Análisis. La nefritis tubulointersticial corresponde a la presencia de lesiones inflamatorias de los túbulos renales y el intersticio, y se caracteriza histopatológicamente por infiltrado inflamatorio, edema y fibrosis. Se puede presentar de manera aguda o crónica y su etiología incluye causas infecciosas, medicamentosas, inmunológicas, tóxicas y hereditarias (8).

El gen *HNF1B* está localizado en el cromosoma 17 y codifica para el factor nuclear hepatocítico 1 β , que cumple un papel importante en el desarrollo embrionario de múltiples sistemas, especialmente del riñón, el hígado, el páncreas y el tracto genitourinario (15). La nefropatía por variantes en el gen *HNF1B* puede generar un fenotipo muy variable, desde CAKUT y enfermedad renal tubulointersticial, hasta enfermedad renal quística y diabetes (16). En el 40 al 50 % de los casos, la alteración molecular es una delección completa del gen *HNF1B* como parte del síndrome recurrente de delección 17q12 (17).

Enfermedad fibroquística hepatorenal

Enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva

Se trató de un paciente de sexo masculino, producto de una unión consanguínea, que a los seis meses de vida presentó un episodio de pielonefritis. La ecografía renal mostró imágenes sugestivas de enfermedad poliquística renal autosómica recesiva, con múltiples imágenes quísticas bilaterales de ecogenicidad heterogénea y pérdida de la diferenciación corticomedular (figura 3). No presentaba lesiones hepáticas en la ecografía y la función hepática era normal.

A los cinco años de vida, una junta médica de genética clínica consideró que se trataba de una secuencia de obstrucción temprana de las vías urinarias (riñón multiquístico, diástasis de rectos abdominales y criptorquidia bilateral), con antecedentes familiares de consanguinidad parental, lo que sugiere una enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva. En un panel de secuenciación de nueva generación de los genes *PKD1*, *PKD2* y *PKHD1*, no se encontraron variantes patogénicas en estos, por lo que se solicitó secuenciación de exoma en trío, actualmente en proceso.

Hasta el último control de nefrología, a los 6 años de vida, el paciente se encontraba asintomático, con adecuada función renal, sin proteinuria ni hipertensión arterial.

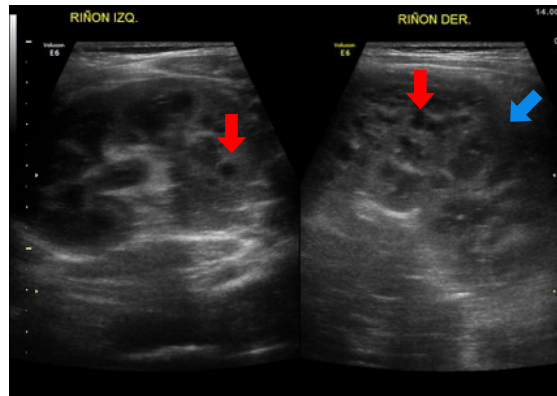


Figura 3. Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. Se observan múltiples imágenes quísticas simples de diferente tamaño, frecuentemente menores de 10 mm (*subcentimétrica*), localizadas tanto en la médula como en la corteza (flechas rojas). También, hay pérdida de la diferenciación corticomedular (flecha azul). No se observa hipotrofia renal.

Análisis. La enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva es una condición rara y de presentación usualmente grave en los primeros años de vida. Su incidencia se ha reportado como un caso por cada 26.500 recién nacidos vivos (18). Representa un espectro clínico que incluye la presencia de quistes que afectan los conductos colectores, así como nefromegalia, pérdida de la diferenciación corticomedular y fibrosis hepática; es causada principalmente por variantes bialélicas del gen de la fibrocistina (*PKHD1*), aunque también se han reportado variantes del gen *DZIP1L* (*DAZ interacting protein 1-like*) (19). Sin embargo, existe un gran número de síndromes con presentaciones similares (fenocopias), por lo cual se indica el diagnóstico molecular mediante secuenciación masiva paralela de múltiples genes. Se estima que en el 20 al 25 % de los pacientes no se encuentra la causa genética (20).

Otro caso

Se trató de una paciente de sexo femenino, producto de una unión no consanguínea, sin antecedentes familiares de enfermedad renal, en quien se documentó nefromegalia bilateral asociada con poliquistosis renal bilateral desde el primer año de vida (figura 4). Se inició terapia de reemplazo renal a los seis años de vida, y fue sometida a nefrectomía bilateral y trasplante renal con donante vivo relacionado, a los ocho años. En el estudio histopatológico se informó adelgazamiento cortical con disminución del número de glomérulos y reemplazo del parénquima por lesiones quísticas. Al aplicar un panel de secuenciación de nueva generación para enfermedad poliquística renal, no se demostraron variantes patogénicas asociadas con el cuadro clínico de la paciente. Actualmente, a los 17 años, la paciente continúa en seguimiento con tratamiento inmunosupresor, función renal estable, sin hipertensión arterial y sin alteraciones del estado ácido-base ni de los hidroelectrolíticos. Una ecografía abdominal reciente no mostró lesiones hepáticas.

Análisis. De los pacientes con enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva, entre el 30 y el 40 % fallece por complicaciones asociadas con hipoplasia pulmonar en el periodo neonatal (2). El 75 % de los pacientes presenta hipertensión arterial sistémica, predominante en los primeros meses de vida, y el 60 % desarrolla enfermedad renal terminal a los 20 años (18).

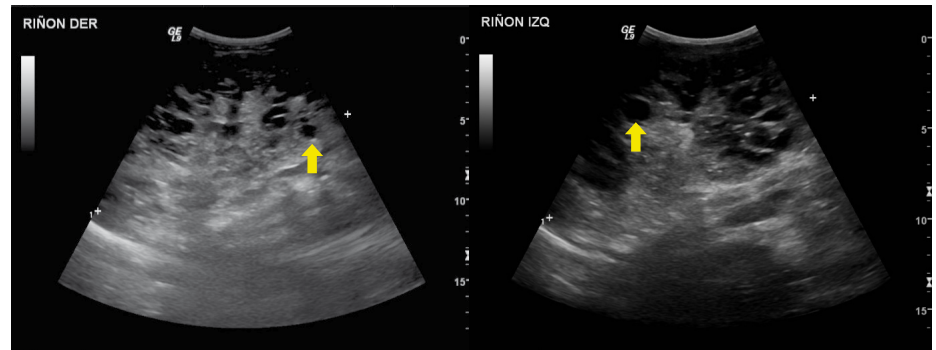


Figura 4. Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. Se observa gran cantidad de quistes simples, de tamaño menor de 10 mm (*subcentimetric*), de distribución aleatoria, que reemplazan casi la totalidad de los riñones (flechas amarillas).

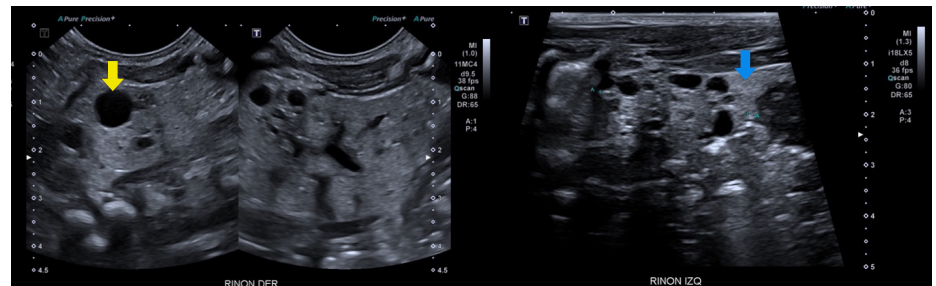


Figura 5. Enfermedad poliquística renal autosómica dominante de inicio muy temprano. Se observan múltiples quistes simples, distribuidos de manera aleatoria, de diferente tamaño, pero más grandes (flecha amarilla) que los de la enfermedad poliquística renal recesiva. También, existe aumento de la ecogenicidad cortical (flecha azul).

Enfermedad poliquística renal autosómica dominante de inicio muy temprano

Se trata de una paciente de sexo femenino, producto de una unión no consanguínea, sin antecedentes familiares de relevancia. En una ecografía prenatal en la semana 23 de gestación, se observó el riñón izquierdo con múltiples quistes. Al nacimiento, una ecografía renal y de vías urinarias mostró más de 10 quistes parenquimatosos, bilaterales, distribuidos aleatoriamente, y aumento de la ecogenicidad parenquimatosa, pérdida de la diferenciación corticomedular y disminución en el tamaño del riñón izquierdo (figura 5). La ecografía abdominal total no demostró quistes hepáticos. En el estudio de orina se encontró proteinuria leve.

Por las características clínicas, se sospechó una enfermedad poliquística renal autosómica dominante de presentación neonatal. Se realizó secuenciación de exoma dirigida a genes relacionados con poliquistosis renal, pero no se reportaron variantes patogénicas, por lo que se indicó secuenciación de exoma clínico dado el compromiso renal asociado con manifestaciones extrarrenales, como su fenotipo facial y convulsiones.

Análisis. La enfermedad poliquística renal autosómica dominante es la enfermedad quística renal hereditaria más común, con una incidencia aproximada de dos casos por 1.000 recién nacidos vivos y es una de las principales causas de enfermedad renal terminal (2). Se caracteriza por el desarrollo y expansión progresiva de múltiples quistes a lo largo del parénquima renal, con deterioro paulatino de la función renal que conlleva enfermedad renal terminal cerca de la sexta década de la vida. Usualmente, se diagnostica hacia la segunda o tercera décadas de la vida. Sin embargo,

existen presentaciones más tempranas, como la enfermedad poliquística renal autosómica dominante de inicio temprano, que se observa entre los 18 meses y los 15 años; y la enfermedad poliquística renal autosómica dominante de inicio muy temprano, con hallazgo de quistes antes de los 18 meses de vida. Este último grupo corresponde a menos del 1 % de los casos de este tipo de enfermedad poliquística (22).

Enfermedad poliquística renal autosómica dominante

Se trató de un paciente de sexo masculino, asintomático, con antecedente de padre con enfermedad poliquística renal y enfermedad renal crónica en estadio IV (23). El seguimiento se inició a los cuatro años de vida con pruebas de función y ecografías renales periódicas. Las ecografías mostraron inicialmente un quiste cortical simple con subsecuente aparición, en nuevas imágenes, de masas quísticas bilaterales con aumento de tamaño (figura 6). Tiene una hermana en seguimiento por el mismo antecedente, también con progresión de lesiones quísticas sin deterioro de la función renal. El paciente continuó con seguimiento institucional hasta el año 2021 (ocho años de vida), momento en el que se encontraba en trámite la autorización por parte de la entidad para la valoración genética.

Análisis. La enfermedad poliquística renal autosómica dominante es causada principalmente por variantes patogénicas de los genes que codifican para policistinas, *PKD1* (80 % de los casos) o *PKD2* (15 %) (22). Estos genes codifican para receptores que interactúan entre sí y que son importantes en la regulación de las concentraciones de calcio y la traducción de señales extracelulares en el cilio primario (24). Además de sus manifestaciones renales, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante se caracteriza por un espectro de manifestaciones extrarrenales –incluyendo enfermedad poliquística hepática y aneurismas intracraneales, entre otras–, por lo que es una enfermedad de compromiso sistémico (22,25). El diagnóstico etiológico de esta enfermedad es importante porque permite un adecuado seguimiento y la búsqueda de otras manifestaciones de la enfermedad, así como la identificación y tamizaje de familiares en riesgo (26).

Nefronoptisis

Se trató de un paciente de sexo masculino, con antecedentes de un hermano que falleció por síndrome hepatorenal y cuya valoración se inició a los nueve meses de edad por elevación de las transaminasas y ecografía abdominal que evidenció cambios sugestivos de hepatopatía crónica. Posteriormente, se identificó compromiso renal mediante imágenes que mostraron alteración de la ecogenicidad renal y signos de nefropatía crónica (figura 7). A los dos años, progresó rápidamente a enfermedad renal crónica en estadio V y fue sometido a trasplante hepatorenal a los tres años. Se realizó secuenciación de exoma clínico que detectó la variante patogénica c.2571_2574del p.Ser857Argfs*4, homocigota en el gen *NPHP3*, lo que confirmó el diagnóstico de nefronoptisis de tipo III, de herencia autosómica recesiva. En su último control, a los cuatro años de vida, tenía un adecuado crecimiento y buena función del injerto renal, sin hipertensión arterial.

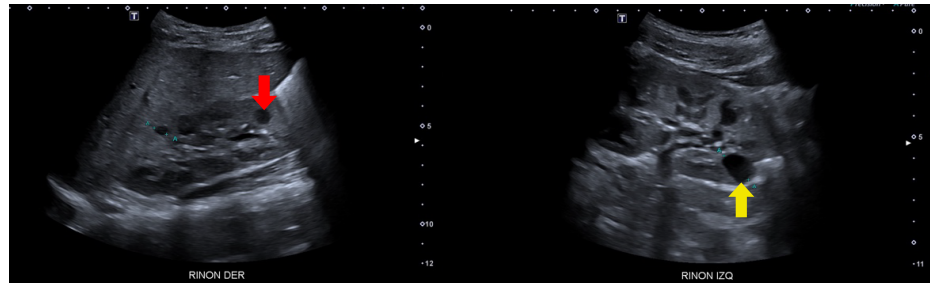


Figura 6. Enfermedad poliquística renal autosómica dominante. Se observan quistes simples de mayor tamaño en médula (flecha roja) y corteza (flecha amarilla), asociados con aumento de la ecogenicidad cortical.

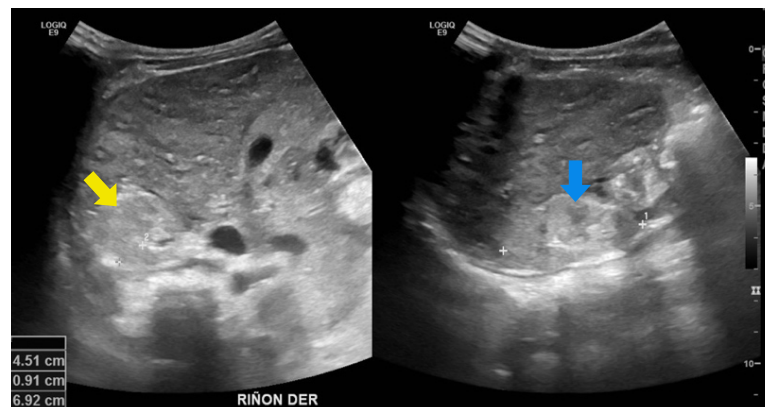


Figura 7. Nefronoptosis de tipo III. En este caso, ya existen cambios de nefropatía crónica, como disminución del tamaño renal, con pérdida importante de la diferenciación corticomedular, aumento de la ecogenicidad (flecha amarilla) y disminución del espesor cortical (flecha azul).

Análisis. La nefronoptosis es una enfermedad renal tubulointersticial de herencia autosómica recesiva (27). Se caracteriza por la presencia de nefritis tubulointersticial crónica, de quistes en la unión corticomedular y progresión a falla renal antes de los 30 años, de hecho, es la primera causa de enfermedad renal terminal en las primeras décadas de la vida (28-30). Además, del 10 al 20 % de los casos pueden estar acompañados de manifestaciones extrarrenales o presentarse en el contexto de otras ciliopatías. Según la edad de aparición de enfermedad renal terminal, se clasifica en infantil, adolescente o juvenil (28,31). Se han descrito más de 25 genes relacionados con nefronoptosis; el más frecuente es *NPHP1* (nefrocistina 1), presente en 20 a 25 % de los casos. En 60 a 70 % de los casos, no se encuentra una causa genética (28).

Síndrome de Joubert

Se trató de un paciente de sexo masculino, producto de una unión no consanguínea, valorado por nefrología pediátrica por enuresis diurna, poliuria y polidipsia, asociadas con aumento del tamaño de los riñones y pérdida de la diferenciación corticomedular (figura 8). El paciente cursó con déficit cognitivo, síndrome dismórfico y polidactilia preaxial en la mano izquierda. El estudio genético evidenció las variantes patogénicas c.697A>T p.Lys233Ter y c.3545delC p.Pro1182LeufsTer25 en heterocigosis compuesta en el gen *RPGRIP1L* (*Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator Interacting Protein 1-Like*), que confirman el diagnóstico de síndrome de Joubert, de herencia autosómica recesiva. En la última valoración por nefrología, a los 16 años, el paciente se encontraba con enfermedad renal crónica en estadio III e hipertensión arterial sistémica.

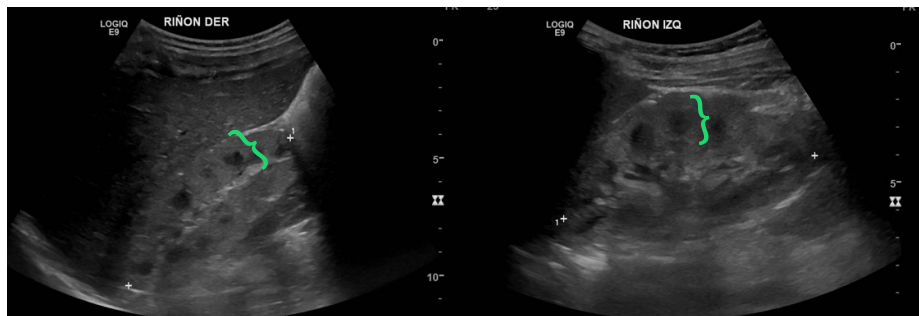


Figura 8. Síndrome de Joubert. Se denota aumento del espesor parenquimatoso (llaves verdes) y longitudinal de ambos riñones para la edad del paciente.

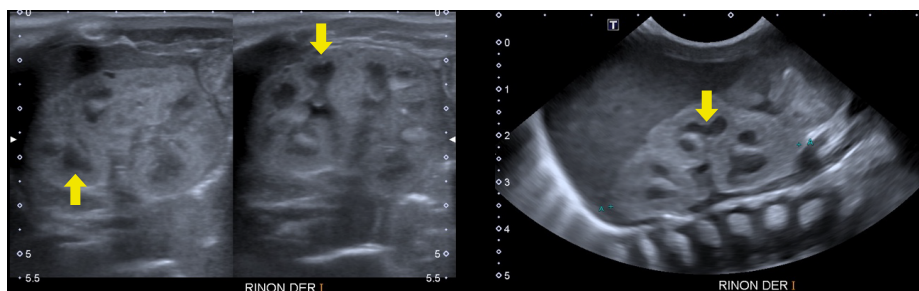


Figura 9. Recién nacido prematuro. Se observa indentación hacia el interior (flechas amarillas) e hipocogenicidad de las pirámides medulares respecto a la corteza como hallazgo normal esperado para la edad.

Análisis. El síndrome de Joubert es una ciliopatía caracterizada por un fenotipo neurocognitivo, con hipotonía y signo del molar en la resonancia magnética cerebral (27). Estos pacientes también pueden cursar con enfermedad renal quística, polidactilia, distrofia retiniana, coloboma o fibrosis hepática. Tiene una incidencia aproximada de un caso por cada 80.000 a 100.000 recién nacidos vivos y es de herencia autosómica recesiva. Se han descrito mutaciones en más de 20 genes, asociadas con el síndrome de Joubert, y todas implicadas con proteínas del cuerpo basal y el cilio primario (32).

Otros

Hiperecogenicidad del prematuro

Se trató de una paciente de sexo femenino, producto de la primera gestación de la madre de 16 años, que asistió a tres controles prenatales durante todo el embarazo. La paciente nació a las 26 semanas de gestación por ruptura prematura de membranas y sospecha de corioamnionitis. Tuvo múltiples complicaciones asociadas con la prematuridad, como hemorragia intraventricular, conducto arterioso persistente, displasia broncopulmonar, síndrome convulsivo, resección intestinal por enterocolitis necrosante y falla intestinal secundaria; también, presentó deficiencia de vitamina D, múltiples fracturas e hipocalcemia grave. La ecografía renal mostró aumento de la ecogenicidad cortical renal y múltiples quistes corticales, bilaterales y menores de 5 mm (figura 9). Durante el seguimiento, la paciente tenía presión arterial normal y diuresis adecuada, función renal normal, sin acidosis metabólica ni alteraciones electrolíticas.

Análisis. La corteza renal exterior —que contiene los glomérulos y los túbulos contorneados— rodea las pirámides medulares, que contienen las asas de Henle y los túbulos colectores. En el paciente prematuro, se puede observar hipocogenicidad de las pirámides renales, de origen fisiológico y, usualmente,

observada en neonatos y en lactantes hasta los seis meses. Lo anterior, debido a que en este periodo los glomérulos ocupan un volumen más grande de la corteza, existe un mayor componente celular del penacho glomerular y algunas asas de Henle se sitúan en la corteza renal (33). Esta hipoeogenicidad relativa de las pirámides medulares, comparada con la corteza, puede ser confundida con quistes renales o hidronefrosis en la ecografía.

Simulación de quistes por dilataciones

Se trató de un paciente de sexo masculino, con evidencia ecográfica prenatal de dilatación moderada a grave de las vías urinarias. Nació a las 37 semanas de gestación, sin complicaciones. Sin embargo, luego se confirmó la presencia de dilatación grave, compromiso de ambos sistemas colectores y adelgazamiento del parénquima renal y dilatación de los uréteres (figura 10). En la cistouretrografía miccional, se identificaron divertículos vesicales bilaterales en el margen posteroinferior. Se practicó una uroresonancia que mostró estenosis de los uréteres distales, adyacente a las uniones ureterovesicales. A los tres meses de vida, presentó infección de vías urinarias por *Citrobacter freundii*.

Análisis. Los cambios pseudoquísticos renales pueden ser secundarios a dilatación de la pelvis renal y de los cálices por un fenómeno obstructivo. Las principales causas de dilatación de las vías urinarias son el reflujo vesicoureteral y la obstrucción de la unión ureteropélvica (2).

La dilatación de la pelvis renal por hidronefrosis obstructiva o reflujo vesicoureteral, puede tener la apariencia de quistes renales.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Fundación Valle del Lili por medio de la carta de aprobación No. 200- 2023.

Discusión

Los quistes renales son lesiones con una etiología muy heterogénea que incluye alteraciones hereditarias, del desarrollo y adquiridas del riñón. El diagnóstico diferencial puede ser difícil, dada la variabilidad en la presentación clínica e imagenológica de las lesiones; sin embargo, el establecer el diagnóstico preciso es fundamental para determinar el pronóstico del compromiso renal y obtener información sobre la historia natural de la enfermedad, así como el mecanismo de herencia y la presencia de manifestaciones extrarrenales (2).

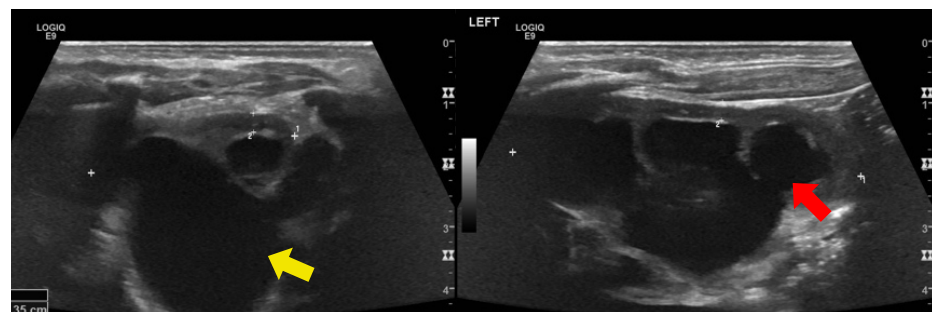


Figura 10. Hidronefrosis obstructiva. A) Dilatación de la pelvis renal (flecha amarilla). B) La comunicación de la pelvis renal con el sistema calicial diferencia la hidronefrosis de lesiones quísticas (flecha roja).

El primer paso cuando se observan lesiones de apariencia quística en exámenes de imagenología, es establecer si en efecto se trata de quistes o no. Para esto, la ecografía es el método de elección, dado que es costo-eficiente y permite evaluar en detalle la diferenciación corticomedular, las lesiones quísticas, y si existe comunicación entre ellas y la pelvis renal (34). Es importante notar que esta metodología depende del evaluador, por lo que debe ser practicada por personal con experiencia en la descripción de hallazgos ecográficos renales. En caso de que se requiera evaluar la anatomía del uréter o descartar la presencia de anomalías congénitas concomitantes del árbol urinario o la vejiga, se puede utilizar una urorresonancia. La tomografía computarizada no tiene indicación en estos pacientes, ya que no brinda un detalle anatómico suficiente y, además, implica una exposición innecesaria a radiación ionizante (34).

Una vez confirmado que se trata de quistes, es importante determinar la edad de presentación de las lesiones. Su presentación prenatal, si es unilateral, es sugestiva de riñón multiquístico. En este caso, se espera que el riñón tenga una tendencia a la hipoplasia y disminución progresiva de su tamaño.

Si, por el contrario, el compromiso es bilateral y se ve acompañado de secuencia de oligohidramnios (secuencia de Potter), con nefromegalia e hipoplasia pulmonar, es sugestivo de enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva. En estos casos, es importante también descartar una lesión obstructiva en las vías urinarias que configure una hidronefrosis obstructiva.

Además, en raras ocasiones, la enfermedad poliquística renal autosómica dominante puede manifestarse en el periodo neonatal, llamándose en estos casos enfermedad poliquística renal de presentación muy temprana. Una forma de diferenciar la enfermedad poliquística renal autosómica dominante de inicio muy temprano de la de herencia autosómica recesiva, es que en la segunda hay presencia de fibrosis hepática.

Otras enfermedades que se pueden manifestar de manera similar son el grupo de las ciliopatías. Este grupo incluye nefronoptosis, síndrome de Joubert, síndrome de Meckel-Gruber y síndrome de Bardet-Biedl, entre otros (21). De estas, la nefronoptosis se caracteriza por quistes en la unión corticomedular y nefritis tubulointerstitial crónica, con consecuente deterioro de la función renal. Se puede presentar de manera aislada o en un contexto sindrómico, por lo que, ante hallazgos sugestivos de nefronoptosis, se debe buscar compromiso extrarrenal, como anomalías oculares, alteraciones del sistema nervioso central, polidactilia u obesidad. Además, las variantes patogénicas en genes como *PAX2* o *HNF1B*, así como síndromes de predisposición a tumores (como el complejo de esclerosis tuberosa y el síndrome de von Hippel-Lindau), también se relacionan con diferentes fenotipos de enfermedad quística renal (21).

Los antecedentes familiares son de gran ayuda para determinar el probable mecanismo de herencia de la condición. Los antecedentes en familiares directos, como padres, tíos o abuelos, sugieren una herencia autosómica dominante. Este tipo de herencia es vista en la enfermedad poliquística renal autosómica dominante, así como en la nefropatía por mutaciones en *PAX2* o *HNF1B*. En estos casos, el riesgo de recurrencia para la descendencia de un afectado es del 50 %. La herencia autosómica recesiva se sugiere si existe consanguinidad parental, con familiares directos

afectados o sin ellos, y es característica de la enfermedad poliquística renal de herencia autosómica recesiva y del grupo de las ciliopatías.

Dado que la presentación clínica e imagenológica de las enfermedades renales quísticas puede ser muy similar, se resalta la importancia de las pruebas genéticas para un adecuado diagnóstico y tratamiento. Este abordaje se puede hacer por secuenciación individual de genes, paneles multigénicos o secuenciación de exoma completo. La selección de la prueba genética dependerá de la sospecha clínica en cada caso. A menos que haya una sospecha clínica muy clara o se conozca la presencia de una variante genética en un familiar, es ideal realizar paneles genéticos que incluyan un gran número de genes asociados con enfermedad quística renal. Se ha reportado un rendimiento diagnóstico del 78 % mediante el uso de paneles genéticos en pacientes con sospecha de enfermedad renal quística hereditaria. En 17 % de los casos, los pacientes no tenían un diagnóstico clínico claro o la prueba genética cambió el diagnóstico (35).

En este trabajo se resaltan las diferencias en la presentación clínica, la historia natural de la enfermedad, y las bases genéticas y fisiopatológicas de las diferentes enfermedades renales quísticas, haciendo una correlación con los hallazgos imagenológicos. La amplia heterogenicidad clínica y genética de este grupo de condiciones requiere que el abordaje clínico y paraclínico sea integral, con el objetivo de llegar a un diagnóstico etiológico claro y, así, ofrecer un cuidado y un seguimiento individualizados a los pacientes.

Agradecimientos

A los pacientes de los casos clínicos presentados y sus familias.

Referencias

1. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1874-6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008040441>
2. Bisceglia M, Galliani CA, Senger C, Stallone C, Sessa A. Renal cystic diseases: A review. *Adv Anat Pathol.* 2006;13:26-56. <https://doi.org/10.1097/01.pap.0000201831.77472.d3>
3. Hélénon O, Crosnier A, Verkarre V, Merran S, Méjean A, Correas JM. Simple and complex renal cysts in adults: Classification system for renal cystic masses. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99:189-218. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.10.005>
4. Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:1004-13. <https://doi.org/10.2214/AJR.11.8083>
5. Raina R, Chakraborty R, Sethi SK, Kumar D, Gibson K, Bergmann C. Diagnosis and management of renal cystic disease of the newborn: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;78:125-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.10.021>
6. Schedl A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet.* 2007;8:791-802. <https://doi.org/10.1038/nrg2205>
7. Pohl M, Bhatnagar V, Mendoza SA, Nigam SK. Toward an etiological classification of developmental disorders of the kidney and upper urinary tract. *Kidney Int.* 2002;61:10-9. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00086.x>
8. Kher KK, Schnaper HW, Greenbaum LA. *Clinical Pediatric Nephrology.* Third edition. CRC Press; 2017.
9. Kellum JA, Lameire, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (part 1). *Crit Care.* 2013;17:204. <https://doi.org/10.1186/cc11454>
10. Teixeira A, Edery P, Cochat P. Cowden disease and multicystic dysplastic kidney: Increased risk of renal cancer? *Clin Kidney J.* 2012;5:453-5. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs069>

11. Forero-Delgadillo JM, Ochoa V, Duque N, Restrepo JM, Londoño H, Nastasi-Catanese JA, *et al.* New *PAX2* mutation associated with polycystic kidney disease: A case report. *Clin Med Insights Pediatr.* 2021;15:117955652199235. <https://doi.org/10.1177/1179556521992354>
12. Dressler GR, Woolf AS. *Pax2* in development and renal disease. *Int J Dev Biol.* 1999;43:463-8.
13. Harshman LA, Brophy PD. *PAX2* in human kidney malformations and disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1265-75. <https://doi.org/10.1007/s00467-011-2053-0>
14. Deng H, Zhang Y, Xiao H, Yao Y, Liu X, Su B, *et al.* Diverse phenotypes in children with *PAX2*-related disorder. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e701. <https://doi.org/10.1002/mgg3.701>
15. Verhave JC, Bech AP, Wetzels JFM, Nijenhuis T. Hepatocyte nuclear factor 1 β -associated kidney disease: More than renal cysts and diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:345-53. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050544>
16. Izzi C, Dordoni C, Econimo L, Delbarba E, Grati FR, Martin E, *et al.* Variable expressivity of *HNF1B* nephropathy, from renal cysts and diabetes to medullary sponge kidney through tubulo-interstitial kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5:2341-50. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.09.042>
17. Mitchel MW, Moreno-De-Luca D, Myers SM, Levy RV, Turner S, Ledbetter DH, *et al.* 17q12 recurrent deletion syndrome. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2024.
18. Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC, Horie S, Peters DJM, Torres VE. Polycystic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
19. Lu H, Galeano MCR, Ott E, Kaeslin G, Kausalya PJ, Kramer C, *et al.* Mutations in *DZIP1L*, which encodes a ciliary-transition-zone protein, cause autosomal recessive polycystic kidney disease. *Nat Genet.* 2017;49:1025-34. <https://doi.org/10.1038/ng.3871>
20. Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenhauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, *et al.* Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: Report of an international conference. *J Pediatr.* 2014;165:611-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.015>
21. Kurschat CE, Müller RU, Franke M, Maintz D, Schermer B, Benzing T. An approach to cystic kidney diseases: The clinician's view. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:687-99. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.173>
22. Cornec-Le Gall E, Alam A, Perrone RD. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet.* 2019;393:919-35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32782-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32782-X)
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105: S117-314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
24. Menezes LF, Germino GG. The pathobiology of polycystic kidney disease from a metabolic viewpoint. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:735-49. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0183-y>
25. Colbert GB, Elrggal ME, Gaur L, Lerma EV. Update and review of adult polycystic kidney disease. *Dis Mon.* 2020;66:100887. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.100887>
26. Gimpel C, Bergmann C, Bockenhauer D, Breysem L, Cadnapaphornchai MA, Cetiner M, *et al.* International consensus statement on the diagnosis and management of autosomal dominant polycystic kidney disease in children and young people. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15:713-26. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0155-2>
27. McConnachie DJ, Stow JL, Mallett AJ. Ciliopathies and the Kidney: A review. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:410-9. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.08.012>
28. Luo F, Tao YH. Nephronophthisis: A review of genotype-phenotype correlation. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:904-11. <https://doi.org/10.1111/nep.13393>
29. Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1855-71. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006121344>
30. Simms RJ, Eley L, Sayer JA. Nephronophthisis. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:406-16. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2008.238>
31. Salomon R, Saunier S, Niaudet P. Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:2333-44. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0840-z>

32. Oud M, Lamers I, Arts H. Ciliopathies: Genetics in pediatric medicine. *J Pediatr Genet*. 2016;06:018-29. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1593841>
33. Einstein DM, Singer AA, Paushter DM, Nasif A, Nally JV Jr. Urologic radiology hypoechoic renal pyramids: Sonographic visualization in older children and young adults. *Urol Radiol*. 1992;13:162-5. <https://doi.org/10.1007/BF02924612>
34. Gimpel C, Avni EF, Breysen L, Burgmaier K, Caroli A, Cetiner M, *et al*. Imaging of kidney cysts and cystic kidney diseases in children: An International Working Group Consensus Statement. *Radiology*. 2019;290:769-82. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018181243>
35. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas I, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, *et al*. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int*. 2018;94:363-71. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.02.027>

Essay

Aducanumab: A look two years after its approval

Astrid Torres¹, Loida Camargo², Norman López^{3,4}

¹ Programa Neurología Clínica, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

² Grupo de Investigación Neurociencia y Salud Global, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

³ Escuela de Kinesiólogía, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile

⁴ Centro de Investigación en Gerontología Aplicada (CIGAP), Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás, Santiago, Chile

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia worldwide and a critical public health problem. While deaths from cardiovascular diseases have decreased, those attributed to Alzheimer's disease have increased in recent years with no curative treatment to date. In this context, effective treatment development has become a global priority. Aducanumab is a human anti-amyloid β monoclonal antibody approved by the FDA in June 2021 for the treatment of Alzheimer's disease but failed to show the expected clinical efficacy in phase III trials.

This review analyzes the history of its controversial acceptance, implications, and prospects for future treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid; disease-modifying therapies; aducanumab.

Aducanumab: una mirada dos años después de su aprobación

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia en todo el mundo y representa un importante problema de salud pública. Si bien las muertes por enfermedades cardiovasculares han disminuido, las atribuidas a la enfermedad de Alzheimer han aumentado en los últimos años y hasta la fecha no existe tratamiento curativo. Por este motivo, el desarrollo de un tratamiento eficaz se ha convertido en una prioridad mundial. Aducanumab es un anticuerpo monoclonal anti-amiloide β humano aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en junio de 2021 por la FDA, sin la eficacia clínica esperada en los ensayos de fase III. Esta revisión analiza la historia de su controvertida aceptación, implicaciones y perspectivas para el tratamiento futuro.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, β amiloide; terapias modificadoras de la enfermedad; aducanumab.

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder characterized by predominantly amnesic progressive cognitive impairment, behavioral changes, and loss of functional abilities (1). It is the leading cause of dementia worldwide and a critical public health problem (2).

According to the Alzheimer's Association, 6.5 million Americans had the disease in 2022, and the number of affected people aged 65 and older is expected to reach 13.8 million by 2060. Between 2000 and 2019, deaths from cardiovascular diseases decreased by 7.3%, while those attributed to Alzheimer's increased by 145% (3). Various therapeutic strategies have been explored, but to date, there is no curative treatment.

By 2003, only four drugs had been approved by the Food and Drug Administration (FDA). Three of them are inhibitors of the acetylcholinesterase enzyme (donepezil, galantamine, and rivastigmine), and one is a non-competitive antagonist of the NMDA glutamate receptor (memantine). They all show a discrete symptomatic improvement but none in cognition (4).

In this context, disease-modifying therapies have become a global priority. Considering that the accumulation and aggregation of β -amyloid is the main cause of the neurodegenerative process, promoting its elimination through specific anti- β -amyloid antibodies is a rational intervention. Immunotherapy targeting β -amyloid has so far been the most promising strategy to delay Alzheimer's disease progression (1).

Received: 18/04/2023

Accepted: 13/02/2024

Published: 13/02/2024

Citation:

Torres A, Camargo L, López N. Aducanumab: A look two years after its approval. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):42-6.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.6967>

Corresponding author:

Loida Camargo, Grupo de Investigación Neurociencia y Salud Global, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia
Phone number: +57 (301) 511 8478
loida.camargo@gmail.com

Author's contributions:

All authors have contributed significantly to the idea, design, conception, and writing of the manuscript.

Funding:

None

Conflicts of interest:

The authors declare no conflict of interest.

Historical count

Aducanumab—a fully human monoclonal antibody—has generated the highest expectations in recent years. Neuroimmune™ was the first to manufacture it, and later, in 2007, Biogen™ bought the license (5). After a series of discussions, on June 7, 2021, the FDA granted it conditional approval as the first disease-modifying agent (6) but recommended further studies. However, most of the FDA advisory board members voted against it. The European Medicines Agency recently disapproved of its use in European countries (7).

This review analyzes the background of its controversial acceptance, implications, and perspectives for future treatment.

Initially, aducanumab was indicated for patients at any stage of Alzheimer's disease, although only patients with mild disease were included in the clinical trials. In an updated indication, the FDA limited its use to the type of population included in the trials.

After an initial titration period, a 10 mg/kg dose of aducanumab should be administered as a monthly intravenous infusion. Once absorbed, it reached a maximum concentration of 182.7 µg/ml with a maximum time of three hours and a lower area under the curve of 31,400 h x µg/ml. After 16 weeks, researchers saw stable concentrations and a mean distribution volume of 9.63 L. The clearance was 0.0159 L/h, and the terminal half-life was 24.8 days (8).

PRIME was a small phase 1b clinical trial with 165 patients, designed by Biogen, to evaluate the effect of different aducanumab doses (1, 3.6, and 10 mg/kg) on β-amyloid elimination (6). The first results, published in 2016, showed a dose- and duration-dependent reduction in amyloid plaque and a possible slowing of cognitive deterioration (9).

Patients receiving the highest dose had a higher β-amyloid elimination rate. However, structural imaging amyloid-related alterations such as edema and hemorrhage also occurred more frequently in this group, especially among patients carrying the gene *APOE4* (6).

After these promising results, in 2015, the pharmaceutical company Biogen conducted ENGAGE and EMERGE, two phase 3 clinical trials, including 3,285 patients with mild cognitive impairment or early dementia from different centers and countries (10).

These methodologically identical trials compared low and high drug doses versus placebo in patients with an average age of 70 years, of whom two-thirds were carriers of the *APOE4* allele. In March 2019, both studies were stopped upon meeting pre-established futility criteria for interim analyses based on data from the first 1,748 patients (11).

In October 2019, Biogen announced that it would ask the FDA for approval based on the analysis of additional data from EMERGE demonstrating a significant effect on cognitive and functional impairment in patients treated with the highest dose (12). Patients receiving higher doses had a 22% decrease in adjusted mean clinical dementia rating scores on the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes questionnaire (13). However, the difference in absolute terms was 0.39 points, far from what it considered clinically relevant in 1-2 points trials (14).

The most common adverse events reported in these two studies were amyloid-related radiological neuroimaging abnormalities, headache, diarrhea, and falls. Cerebral edema was reported in 34 and 35.5% of patients receiving high doses of aducanumab in EMERGE and ENGAGE, respectively (6).

In November 2020, an FDA advisory committee analyzed the data presented by Biogen, issuing a negative report with ten votes against and one abstention due to no compelling evidence of cognitive improvement in patients treated with aducanumab. They also considered high cost of the treatment and the previously documented side effects (7).

Despite conflicting results from these two identically designed studies and the lack of evidence of β -amyloid reduction correlated with clinical improvement, in April 2021, an internal FDA board determined that aducanumab would meet the bar for accelerated approval since its effect on β -amyloid plaques could slow Alzheimer's disease progression (15).

It is worth noting that this approval route has previously been applied to other drugs for diseases such as cancer, AIDS, or, more recently, COVID-19, but always when confirmatory efficacy trials are underway. In the case of aducanumab, both trials had been suspended due to futility. Not even in EMERGE Biogen could show the association between amyloid load elimination and clinical efficacy (7).

Aducanumab use in real life

In *post hoc* analysis of trial data, aducanumab did not reverse cognitive dysfunction. Patients only showed a modest degree of protection against the progression of cognitive decline in a subset of subjects who received the highest dose of medication (6).

Some experts opposing aducanumab approval argued higher associated risks than benefits attributed to the drug. For example, dose-dependent transient amyloid-related structural alterations may outweigh slight improvement in cognitive impairment (13).

Salloway *et al.*, in their study on the adverse effects of different treatment schemes, demonstrated that after completing 20 doses of aducanumab, 41% of the patients presented amyloid dose-dependent radiological alterations such as edema, superficial siderosis, and microbleeds, the latter especially frequent in elderly patients (16).

Moreover, the drug is considered unprofitable, with an annual acquisition cost of USD \$56,000 that further increases due to screening and follow-up testing (PET imaging and periodic magnetic resonance imaging), *APOE4* genotype assays, and the cost related to drug administration every four weeks (17).

On the other hand, the populations included in these trials were not ethnically diverse, without adequate representation of many groups, including blacks, Hispanics, and indigenous people. In this sense, drug safety and effectiveness in these populations is unknown (10).

The Alzheimer's Association accepted aducanumab approval with the initial indication, while the consumer association Public Citizens rejected it after requesting the abandonment of three FDA positions involved in the accelerated approval (7).

The controversy reached such magnitude in the United States that two House of Representatives committees in Washington are carrying out an investigation into the approval process and the drug price. The head of the FDA has asked the Department of Health and Human Affairs for an independent investigation into the approval of aducanumab (18).

Contrary to expectations, most drugs targeting β -amyloid have not demonstrated efficacy in late-stage clinical trials. It raises concerns about patients dropping other drug trials just to be treated with aducanumab, which diverts attention from molecule development targeting other therapeutic alternatives (7).

In recent years, interest in tauopathies has increased, with favorable preclinical results in the first stages of underway clinical trials (1). Some researchers suggest these diseases could play a primary role in Alzheimer's pathogenesis, as the severity of cognitive impairment correlates better with the accumulation of tau than β -amyloid (19).

Finally, based on the precedent of aducanumab, the accelerated approval route may be justified for drugs with similar action mechanisms now being analyzed. It calls for weighing the biological plausibility criterion over the expectations of the scientific community, patients, and society in an era where trust is placed in the autonomy of regulatory agencies.

References

1. Vaz M, Silvestre S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *Eur J Pharmacol.* 2020;887:173554-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
2. Bun S, Moriguchi S, Tezuka T, Sato Y, Takahata K, Seki M, *et al.* Findings of 18 F-PI-2620 tau PET imaging in patients with Alzheimer's disease and healthy controls in relation to the plasma P-tau181 levels in a Japanese sample. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022;42:437-48. <https://doi.org/10.1002/npr2.12281>
3. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement.* 2023;19:33-9. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
4. Behl T, Kaur I, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Makeen HA, *et al.* "Aducanumab" making a comeback in Alzheimer's disease: An old wine in a new bottle. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112746-55. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112746>
5. Neurimmune. Learning from the memory of life to develop transformative immune therapeutics. Accessed: April 12, 2023. Available at: <https://www.neurimmune.com/about-us/about-neurimmune>
6. Beshir SA, Aadithsoorya AM, Parveen A, Goh SSL, Hussain N, Menon VB. Aducanumab therapy to treat Alzheimer's disease: A narrative review. *Int J Alzheimers Dis.* 2022;2022:9343514-24. <https://doi.org/10.1155/2022/9343514>
7. Dal-Ré R. Aducanumab approval for Alzheimer's disease in the USA: The surrender of science. *Rev Neurol.* 2021;73:296-7. <https://doi.org/10.33588/rn.7308.2021378>
8. Ferrero J, Williams L, Stella H, Leitermann K, Mikulskis A, O'Gorman J, *et al.* First-in-human, double-blind, placebo-controlled, single-dose escalation study of Aducanumab (BIIB037) in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (NY).* 2016;2:169-76. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.06.002>
9. Sevigny J, Chiao P, Bussi ere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, *et al.* The antibody Aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537:50-6. <https://doi.org/10.1038/nature19323>
10. Budd-Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, Chalkias S, Chen T, Cohen S, *et al.* Two randomized phase 3 studies of Aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimer's Dis.* 2022;9:197-210. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.30>
11. Gallo P, Roychoudhury S. Challenges in implementing futility schemes with reference to Aducanumab. *Ther Innov Regul Sci.* 2023;57:515-20. <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00499-0>

12. Biogen Inc. Biogen plans regulatory filing for aducanumab in Alzheimer's disease based on new analysis of larger dataset from phase 3 studies. Accessed: April 17, 2023. Available at: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-plans-regulatory-filing-aducanumab-alzheimers-disease>
13. Rahman A, Hossen MA, Chowdhury MFI, Bari S, Tamanna N, Sultana SS, *et al.* Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review. *Psychogeriatrics*. 2023;23:512-22. <https://doi.org/10.1111/psyg.12944>
14. Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer disease: Scientific evidence and regulatory review involving efficacy, safety, and futility. *JAMA*. 2021;325:1717-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>
15. Rubin R. Recently approved Alzheimer drug raises questions that might never be answered. *JAMA*. 2021;326:469-72. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11558>
16. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, Burkett P, Barakos J, Purcell D, *et al.* Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating Aducanumab in patients with early Alzheimer's disease. *JAMA Neurol*. 2022;79:13-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>
17. Coerver K, Yu MM, D'Abreu A, Wasserman M, Nair KV. Practical considerations in the administration of Aducanumab for the neurologist. *Neurol Clin Pract*. 2022;12:169-75. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001144>
18. Carome, MA. The FDA's reckless decision to approve Aducanumab for treating Alzheimer's disease. Accessed: April 17, 2023. Available at: <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2590.pdf>
19. Bejanin A, Schonhaut DR, La Joie R, Kramer JH, Baker SL, Sosa N, *et al.* Tau pathology and neurodegeneration contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Brain*. 2017;140:3286-300. <https://doi.org/10.1093/brain/awx243>

Artículo original

Relación de la calidad y la duración del sueño en población colombiana con hipertensión arterial

Ludwing Ricardo Marín¹, Lina María Vera², Boris Eduardo Vesga³, Mabelyn Solany Marín⁴

¹ Grupo de Investigación GERMINA, Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

² Departamento de Salud Pública, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

³ Grupo de Investigación GERMINA, Instituto del Corazón de Bucaramanga, Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴ Departamento de Medicina Interna, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introducción. Las alteraciones en la calidad y la duración del sueño son factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial sistémica en los países orientales. Sin embargo, hay pocos estudios de los países de Latinoamérica para investigar esta asociación.

Objetivo. Analizar la asociación entre la calidad y la duración del sueño, y la incidencia de hipertensión arterial sistémica en población colombiana.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y analítico, anidado en la cohorte de base poblacional INEFAC, desarrollado con participantes mayores de 18 años de Bucaramanga (Colombia). El sueño se evaluó mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y, su duración, mediante preguntas estandarizadas. Se realizó un análisis multivariado con modelos de regresión logística ajustados por las posibles variables de confusión.

Resultados. Se incluyeron 1.306 participantes no hipertensos con edad media de 40 ± 12 años. El 92,8 % de la población presentaba algún problema del sueño, el 45,15 % dormía 6 horas o menos y el 28,6 % dormía 8 horas o más. El análisis multivariado mostró un mayor riesgo de hipertensión en los participantes con diabetes (OR = 5,27) (IC_{95%}: 2,27-12,26), obesidad (OR = 2,81) (IC_{95%}: 1,11-7,13), tabaquismo activo (OR = 2,02) (IC_{95%}: 1,01-4,04) y mayor estrato socioeconómico (OR = 4,94) (IC_{95%}: 1,59-15,38 para estrato 4), pero no se encontró un mayor riesgo en los participantes con mala calidad o poca duración del sueño.

Conclusiones. No se demostró asociación alguna entre la duración o la calidad del sueño y la incidencia de hipertensión arterial sistémica en población colombiana. Se requieren más estudios en esta población para llegar a conclusiones definitivas.

Palabras clave: hipertensión; presión arterial; higiene del sueño; trastornos del sueño-vigilia; medicina del sueño.

Relationship of quality and duration of sleep with arterial hypertension in a Colombian population

Introduction. Alterations in the quality and duration of sleep are risk factors for the development of arterial hypertension in Eastern countries. However, in Latin America there are few studies researching this association.

Objective. To analyze the association between the quality and duration of sleep and the rate of arterial hypertension in a Colombian population.

Materials and methods. An observational, longitudinal, prospective and analytical study nested in the INEFAC population-based cohort, was conducted with participants over 18 years of age from Bucaramanga (Colombia). Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep duration was assessed using standardized questions. Multivariate analysis was performed with logistic regression models adjusted for possible confounding variables.

Results. A total of 1,306 non-hypertensive participants with a mean age of 40 ± 12 years were included. In this population, 92.8% had one or more sleep issues. 45.15% slept 6 hours or less and 28.6% slept 8 hours or more. Multivariate analysis showed a higher risk of hypertension in participants with diabetes (OR = 5.27; 95% CI: 2.27-12.26), obesity (OR = 2.81; 95% CI: 1.11-7.13), active smoking (OR = 2.02; 95% CI: 1.01-4.04) and higher socioeconomic level (OR = 4.94; 95% CI: 1.59-15.38 for level 4), but no higher risk was found in participants with poor sleep quality or short sleep duration.

Conclusions. No association was found between the duration or quality of sleep and the rate of arterial hypertension in the Colombian population. More studies are required in this population to reach definitive conclusions.

Keywords: Hypertension; arterial pressure; sleep hygiene; sleep wake disorders; sleep medicine specialty.

Recibido: 23/05/2023

Aceptado: 06/12/2023

Publicado: 04/01/2024

Citación:

Marín LR, Vera LM, Vesga BE, Marín MS. Relación de la calidad y la duración del sueño en población colombiana con hipertensión arterial. Biomédica. 2024;44(Supl.1):47-62.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7012>

Correspondencia:

Ludwing Ricardo Marín-Hernández, Grupo de Investigación GERMINA, Hospital Universitario de Santander, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia
Teléfono: (317) 729 7521
ludwing.marin.h@gmail.com

Contribución de los autores:

Ludwing Ricardo Marín: concepción y diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos y redacción de artículo

Lina María Vera: recolección, análisis e interpretación de datos

Boris Eduardo Vesga: análisis e interpretación de datos

Mabelyn Solany Marín: recolección de datos y redacción del manuscrito

Todos los autores participaron en la revisión crítica del artículo.

Financiación:

Los fondos para el desarrollo de la cohorte original INEFAC fueron aportados por Colciencias. No se obtuvo apoyo adicional de personas o instituciones públicas o privadas, para el desarrollo de la presente investigación, la cual corresponde a un estudio anidado en la cohorte INEFAC.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés con personas o instituciones relacionadas con los resultados presentados en este trabajo.

Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar en la morbimortalidad causada por enfermedades no transmisibles (1). La hipertensión arterial sistémica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a nivel global (2). Se estima que en el mundo hay 1.280 millones de adultos de 30 a 79 años con hipertensión arterial, y que la mayoría de ellos vive en los países de ingresos bajos y medios (3).

En Colombia, para el año 2021, la hipertensión arterial fue la sexta causa de muerte en el país, con una tasa de mortalidad de 312,74 por 100.000 habitantes, más del doble de la tasa registrada para el año 2018 (4). La detección temprana de la hipertensión arterial junto con un tratamiento apropiado contribuyen a mejorar la calidad de vida, y disminuir las complicaciones y los costos; por esta razón, es importante conocer los diferentes factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de la enfermedad.

La industrialización, la globalización y el entorno muy productivo que nos hemos autoimpuesto y en el que nos desenvolvemos en la actualidad, han producido cambios significativos en el estilo de vida de los seres humanos, incluyendo cambios en los hábitos de sueño (5). El trabajo por turnos, la duración corta del sueño y el síndrome de apnea se han descrito como factores de riesgo para hipertensión arterial (6). Cada vez es más frecuente el sueño insuficiente y de mala calidad, lo cual es atribuible al insomnio y a su restricción voluntaria, principalmente, por un aumento en la carga laboral y las exigencias de la vida moderna en general (7-10).

En Colombia, la prevalencia de los trastornos del sueño es del 27 %, por lo que se trata de un problema de salud pública y, entre ellos, resaltan la apnea y el síndrome de apnea, con una prevalencia global de alto riesgo del 19 % (IC_{95%}: 17,3; 20,8 %) y del 26,9 % (IC_{95%}: 24,9; 29,0 %), respectivamente (11,12). La relación entre este síndrome y los eventos cardiovasculares ya ha sido establecida previamente en la literatura científica. En los individuos con síndrome de apnea, la prevalencia de enfermedad cardiovascular es dos a tres veces mayor que en la población general (11).

También, se ha presentado un aumento de la prevalencia en la hipertensión arterial en los últimos años (4) y, aunque ya se encuentran establecidos algunos factores de riesgo para su desarrollo, recientemente se ha mostrado un interés por nuevos factores que parecen predisponer a una mayor probabilidad de padecerla, como son las alteraciones del sueño (13,14).

En los países orientales, existe evidencia a favor de una asociación entre la mala calidad y la poca duración del sueño, con una mayor prevalencia de hipertensión arterial (13,14). Sin embargo, en Latinoamérica hay pocos estudios que investiguen esta asociación y en ninguno de ellos se utilizan escalas validadas, como el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI), como una herramienta menos subjetiva para medir la calidad del sueño.

El objetivo de este estudio fue analizar la asociación entre la calidad y la duración del sueño, con la incidencia de hipertensión arterial en una población del nororiente colombiano.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico y de cohorte prospectiva, anidado en la cohorte de base poblacional INEFAC (incidencia de enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo) de fase I y II, realizada en Bucaramanga (Santander) entre los años 2007 y 2017.

La información de la línea de base de la cohorte INEFAC fue recolectada en los años 2000-2001, en el programa CARMEN (conjunto de acciones para la reducción multifactorial de las enfermedades crónicas no transmisibles). En el presente estudio se utilizaron los datos obtenidos del primer seguimiento de la cohorte en el año 2007, conocido como INEFAC I, y del segundo seguimiento llevado a cabo entre los años 2013 y 2017, conocido como INEFAC II. Los métodos utilizados en el estudio INEFAC han sido publicados previamente (15).

La muestra del programa CARMEN fue constituida por adultos mayores de 18 años y fue obtenida mediante un muestreo aleatorio por conglomerados a partir de 40 barrios (conglomerados) de estratos 2 y 3 de Bucaramanga. En cada barrio, se seleccionaron al azar alrededor de 60 a 80 casas y, finalmente, en cada casa se seleccionó un participante al azar. La población de base de la cohorte CARMEN incluyó 2.432 participantes.

En el 2007, se logró contactar a 1.626 participantes que constituyeron el primer seguimiento de la cohorte (INEFAC I), de donde se tomó la muestra para el presente estudio. En el segundo seguimiento (INEFAC II) se logró contactar 1.148 participantes y este constaba de dos etapas; la primera se llevó a cabo en el año 2013 y, la segunda, en donde se hizo seguimiento a la mayoría de la población, durante 2016 a 2017.

Para cada seguimiento, se solicitó el consentimiento informado, y se hizo una encuesta estructurada, usando medidas antropométricas y exámenes de laboratorio. Cada participante recibía un código de 6 dígitos asignado desde la encuesta basal, para salvaguardar su identidad durante el proceso de análisis de los datos. Los participantes fueron evaluados por personal de salud capacitado y entrenado.

Se elaboraron manuales de procedimientos, los investigadores recibieron capacitación y se divulgaron estos manuales para poder recolectar los datos, lo que llevó a mediciones estandarizadas.

El control de calidad de los datos se hizo mediante verificación diaria de las encuestas, las medidas físicas y los exámenes de laboratorio. Se practicaron pruebas de laboratorio por duplicado con laboratoristas enmascarados, en una muestra aleatoria del 10 %, para verificar posibles discordancias o errores en la toma o en el procesamiento de las muestras. Las medidas del examen físico también se tomaron por duplicado. Se llevó a cabo una doble digitación con el *software* EpiInfo, versión 6.04, con digitadores independientes y validación de datos.

Los criterios de inclusión y exclusión son los mismos utilizados en la cohorte original. Los criterios de inclusión fueron: haberse sometido a la medición de la presión arterial en las dos fases de seguimiento INEFAC I y II, y haber respondido el formulario de calidad del sueño; no estar embarazada; ser residente en el área urbana de la ciudad; y estar en capacidad de responder una entrevista verbal y de sostenerse en posición de bipedestación.

Los criterios de exclusión incluyeron estar trabajando en horario nocturno durante el último mes y tener diagnóstico previo o *de novo* de hipertensión arterial sistémica durante el seguimiento de 2007.

El tamaño de la muestra se calculó con base en los resultados obtenidos por Liu *et al.* (16) con un nivel de confianza del 95 % y un poder del 80 %. Se calculó que, para encontrar una diferencia significativa se requerían, para calidad del sueño, 134 individuos para una relación entre no expuestos y

expuestos de 1:1 y, 203 individuos, para una relación entre no expuestos y expuestos de 1:4. Para la duración de sueño, se requerían 494 participantes para una relación de no expuesto y expuestos de 1:1 y, 764 participantes, para una relación de no expuestos y expuestos de 1:4.

La descripción de las variables se muestra en el cuadro suplementario 1.

En el caso de la variable dependiente, incidencia de hipertensión arterial, la presión arterial se midió teniendo en cuenta los criterios recomendados por la *American Heart Association*. Se utilizó el monitor de presión arterial automático elite, OMRON HEM- 7320. Antes de la toma de la presión arterial, se le preguntó al participante acerca de su última comida, consumo de café, chocolate o cigarrillos en las últimas 8 horas, actividad física y consumo de medicamentos previos a la cita.

La presión arterial se midió después de que el participante descansara durante cinco minutos en posición sedente; se midió el perímetro braquial para utilizar el brazalete adecuado; el brazalete se colocó sobre la arteria braquial con el brazo del participante a la altura del corazón; después de cada medición, el paciente descansaba durante dos minutos para pasar a la siguiente medición. Se tomaron en total tres mediciones y, para clasificar al paciente como hipertenso, se tuvo en cuenta el promedio de las dos últimas mediciones.

Se consideraron hipertensos aquellos participantes con una presión arterial de 140/90 mm Hg y aquellos con diagnóstico previo de hipertensión o que estuvieran tomando antihipertensivos.

Las variables independientes comprendidas, como calidad y duración del sueño, se valoraron mediante el PSQI –un cuestionario validado en Colombia– que cuenta con 19 preguntas para evaluar la autopercepción de la calidad del sueño y sus alteraciones durante el último mes y, además, y contiene cinco preguntas adicionales dirigidas al compañero de cama en caso de tenerlo.

Las 19 preguntas de autopercepción se distribuyeron en siete componentes (calidad subjetiva del sueño, latencia, duración, eficiencia habitual, trastornos, uso de medicamentos para dormir y disfunción diurna). Cada pregunta se calificó de 0 a 3 con un posible puntaje final entre 0 y 21 puntos; 0 indicaba ausencia de problemas con el sueño y, 21, dificultad grave, para todos los componentes; además, un valor mayor o igual a 5 indicaba mala calidad del sueño.

El puntaje total de la escala PSQI se clasifica de la siguiente forma: sin problemas del sueño (≤ 4 puntos), problema del sueño que merece atención médica (5-7 puntos), problema del sueño que merece atención médica y tratamiento (8-14 puntos), problema grave del sueño (15-21 puntos) (17).

Por otro lado, la duración del sueño como variable independiente se categorizó en una duración menor o igual a 5 horas y 6 horas o mayor o igual a 8 horas y 9 horas, categorías que se compararon con 7 horas en los análisis estadísticos. El número de horas de sueño se tomó del reporte del participante del número de horas que creía que dormía cada noche.

Las variables sociodemográficas y de confusión o modificadores de efecto, se describen en el cuadro suplementario 1.

Se exploraron valores extremos, valores perdidos, valores máximos y mínimos, escalas de medición, doble digitación y adecuada codificación de los datos. Para el análisis estadístico, se utilizó el *software* Stata 14.0™. Se hizo un análisis descriptivo para obtener la frecuencia absoluta de las variables de interés. Las variables categóricas se describieron mediante su frecuencia absoluta y su respectiva proporción, y las variables continuas, con medidas de tendencia central y de dispersión.

Se presentan los datos diferenciados por sexo y, para determinar si había diferencias por sexo, se aplicó la prueba de ji al cuadrado para las variables categóricas y la prueba paramétrica t de Student para las variables cuantitativas continuas. Posteriormente, se hizo un análisis bivariado para evaluar la asociación entre la variable dependiente (incidencia de hipertensión arterial) y las variables independientes principales (alteración en la calidad del sueño medida mediante el PSQI y la duración del sueño). Se estimó la asociación cruda con las demás variables independientes de interés (posiblemente de confusión).

Para evaluar la asociación entre variables cuantitativas y variables cualitativas dicotómicas con distribución normal, se utilizó la prueba paramétrica t de Student y, en caso de distribución no normal, la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Para evaluar la asociación entre incidencia de hipertensión arterial y las demás variables cualitativas categóricas independientes, se usó la prueba de ji al cuadrado. Las asociaciones se consideraron estadísticamente significativas con un alfa menor de 0,05.

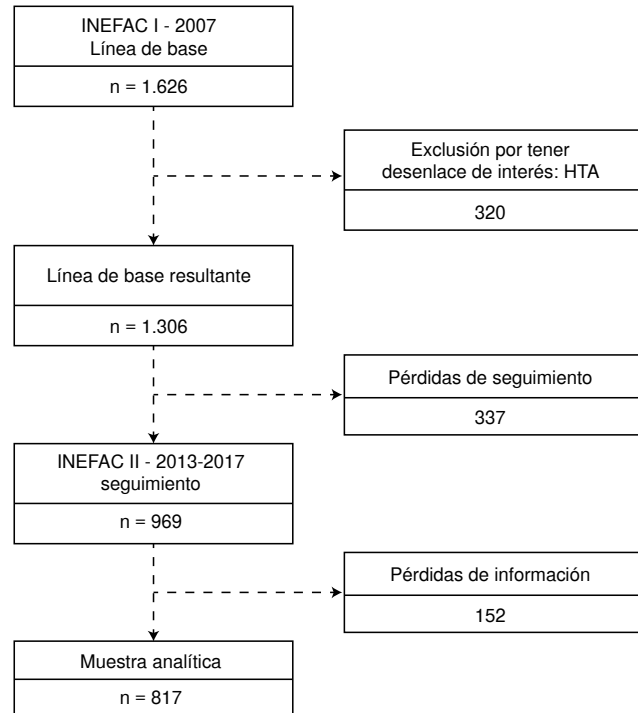
Para el análisis multivariado, con el fin de evaluar la asociación de alteración en la calidad y duración del sueño, con la incidencia de hipertensión arterial, se usó un modelo de regresión logística ajustado por las variables identificadas previamente en la literatura científica como de confusión o modificadoras del efecto y aquellas que en el análisis bivariado mostraron una $p < 0,20$.

Se realizó un análisis de pérdidas para determinar si las características de los participantes no evaluados (perdidos) en el segundo seguimiento de la cohorte diferían de las características de los participantes que se lograron contactar nuevamente. Para esto, se construyó una variable para predecir la participación en el segundo seguimiento que se llamó "participación (sí o no)", y se realizaron modelos bivariados con las variables independientes.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión para observar la probabilidad de participación, teniendo en cuenta las variables que podrían estar asociadas con el resultado. Se predijo la probabilidad de participar o no en el estudio y, a cada sujeto, se le asignó una probabilidad de estar expuesto o no, en función de los factores de confusión. Finalmente, utilizando el método de propensión, se crearon los pesos muestrales con el inverso de la probabilidad y, con este, se ajustó el modelo final.

Consideraciones éticas

Este estudio fue avalado por el Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander. Se contemplaron los principios de beneficencia y no maleficencia. Para este análisis, se recurrió a la información recolectada con el consentimiento de los participantes de la cohorte INEFAC.



HTA: Hipertensión arterial

Figura 1. Flujograma de la población en estudio

Resultados

De los 1.626 participantes de INEFAC I, se excluyeron 320 que eran hipertensos, pues ya presentaban el evento de interés, por lo cual los seleccionados para el presente estudio fueron en total 1.306 (figura 1). La edad media de los participantes fue de 40 años (DE \pm 12 años) (IC_{95%}: 39,05-40,38). La proporción de mujeres fue del 68,7 %. En el cuadro 1 se muestran las características generales y sociodemográficas por sexo de la población en la línea de base.

Se encontró que el 40,25 % del total de participantes tenía una alteración del sueño que merecía atención médica, el 51,47 % tenía una alteración del sueño que merecía atención médica y tratamiento, y solo el 1,08 % tenía un problema grave del sueño. El 45,15 % de los participantes dormía seis horas o menos y el 28,59 % dormía ocho horas o más.

De los 1.306 participantes no hipertensos, se logró contactar en el segundo seguimiento (INEFACII) a 969, de los cuales 154 desarrollaron hipertensión arterial *de novo*. La incidencia de hipertensión arterial en el seguimiento a 10 años fue de 11,8 % y el puntaje de la escala PSQI en el que fue mayor, corresponde a “un problema del sueño que merece atención médica y tratamiento” con una incidencia de de la enfermedad del 9,96 %; seguido de “merece atención medica” con una incidencia de hipertensión del 7,69 %. Solo un participante con problemas graves del sueño desarrolló hipertensión arterial; sin embargo, solo hay 14 participantes en esta categoría en la línea de base, lo cual nos da una incidencia de 7,14 %. La menor incidencia se observó en los participantes sin problemas del sueño, quienes tenían una incidencia del 6,45 %.

Cuadro 1. Características generales y sociodemográficas por sexo de la población en la línea de base 2007

| Variables | Total (N = 1306)* | | Hombres (n = 409) | | Mujeres (n = 897) | | p |
|-------------------------------|-------------------|--------|-------------------|--------|-------------------|--------|----------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Sociodemográficas | | | | | | | |
| Estrato | | | | | | | 0,47 ^a |
| 0-1 | 102 | 7,82 | 33 | 8,11 | 69 | 7,69 | |
| 2 | 638 | 48,93 | 203 | 49,88 | 435 | 48,49 | |
| 3 | 519 | 39,8 | 153 | 37,59 | 366 | 40,8 | |
| 4 | 45 | 3,45 | 18 | 4,42 | 27 | 3,01 | |
| Raza | | | | | | | < 0,01 ^a |
| Blanca | 425 | 32,59 | 108 | 26,54 | 317 | 35,34 | |
| Mestiza | 835 | 64,03 | 288 | 70,76 | 547 | 60,98 | |
| Negra | 10 | 0,77 | 3 | 0,74 | 7 | 0,78 | |
| No responde | 34 | 2,61 | 8 | 1,97 | 26 | 2,9 | |
| Estado civil | | | | | | | < 0,01 ^a |
| Soltero | 420 | 32,21 | 139 | 34,15 | 281 | 31,33 | |
| Casado | 415 | 31,83 | 143 | 35,14 | 272 | 30,32 | |
| Viudo | 51 | 3,91 | 1 | 0,25 | 50 | 5,57 | |
| Divorciado o separado | 111 | 8,51 | 25 | 6,14 | 86 | 9,59 | |
| Unión libre | 307 | 23,54 | 99 | 24,32 | 208 | 23,19 | |
| Escolaridad | | | | | | | 0,46 ^a |
| Ninguno | 33 | 2,53 | 7 | 1,71 | 26 | 2,9 | |
| Primaria | 439 | 33,61 | 130 | 31,78 | 309 | 34,45 | |
| Secundaria | 676 | 51,76 | 219 | 53,55 | 457 | 50,95 | |
| Técnico o tecnológico | 61 | 4,67 | 18 | 4,4 | 43 | 4,79 | |
| Superior | 97 | 7,43 | 35 | 8,56 | 62 | 6,91 | |
| Ocupación | | | | | | | < 0,01 ^a |
| Comerciante | 287 | 22,09 | 136 | 33,58 | 151 | 16,89 | |
| Profesional o administrador | 109 | 8,39 | 29 | 7,16 | 80 | 8,95 | |
| Trabajos generales | 322 | 24,79 | 137 | 33,83 | 185 | 20,69 | |
| Hogar | 137 | 10,55 | 42 | 10,37 | 95 | 10,63 | |
| Otros | 444 | 34,18 | 61 | 15,06 | 383 | 42,84 | |
| Seguridad social | | | | | | | < 0,001 ^a |
| Beneficiario | 294 | 22,6 | 55 | 13,55 | 239 | 26,7 | |
| Cotizante | 384 | 29,52 | 152 | 37,44 | 232 | 25,92 | |
| Ninguno | 623 | 47,89 | 199 | 49,01 | 424 | 47,37 | |
| Comportamentales | | | | | | | |
| Tabaquismo | | | | | | | <0,01 ^a |
| No fumador | 845 | 64,8 | 179 | 43,93 | 666 | 74,25 | |
| Exfumador | 263 | 20,17 | 119 | 29,24 | 144 | 16,05 | |
| Fumador actual | 196 | 15,03 | 109 | 26,78 | 87 | 9,7 | |
| Consumo alcohol | | | | | | | < 0,01 ^a |
| No consumidor | 373 | 28,65 | 62 | 15,27 | 311 | 34,71 | |
| Consumidor | 929 | 71,35 | 344 | 84,73 | 585 | 65,29 | |
| Actividad física | | | | | | | 0,05 ^a |
| ≤ 600 METs/min/sem | 943 | 81,57 | 285 | 78,08 | 658 | 83,19 | |
| 601-1500 METs/min/sem | 198 | 17,13 | 72 | 19,73 | 126 | 15,93 | |
| >1500 METs/min/sem | 15 | 1,3 | 8 | 2,19 | 7 | 0,88 | |
| Clínicas | | | | | | | |
| Calidad del sueño | | | | | | | <0,01 ^a |
| Sin problemas | 93 | 7,2 | 37 | 9,23 | 56 | 6,29 | |
| Merece atención médica | 520 | 40,25 | 183 | 45,64 | 337 | 37,82 | |
| Atención médica o tratamiento | 665 | 51,47 | 176 | 43,89 | 489 | 54,88 | |
| Problema grave del sueño | 14 | 1,08 | 5 | 1,25 | 9 | 1,01 | |
| Horas de sueño | | | | | | | 0,17 ^a |
| 7 (referencia) | 341 | 26,27 | 112 | 27,93 | 229 | 25,53 | |
| ≤ 5 | 258 | 19,88 | 68 | 16,96 | 190 | 21,18 | |
| 6 | 328 | 25,27 | 93 | 23,19 | 235 | 26,2 | |
| 8 | 289 | 22,27 | 100 | 24,94 | 189 | 21,07 | |
| ≥ 9 | 82 | 6,32 | 28 | 6,98 | 54 | 6,02 | |
| Diabetes mellitus | | | | | | | 0,90 ^a |
| No | 1215 | 95,82 | 380 | 95,72 | 835 | 95,87 | |
| Sí | 53 | 4,18 | 17 | 4,28 | 36 | 4,13 | |
| Síntomas depresivos | | | | | | | < 0,01 ^a |
| Ausencia | 853 | 65,41 | 301 | 73,96 | 552 | 61,54 | |
| Presencia | 451 | 34,59 | 106 | 26,04 | 345 | 38,46 | |
| Índice de masa corporal. | | | | | | | < 0,01 ^a |
| Bajo peso | 28 | 2,23 | 10 | 2,54 | 18 | 2,1 | |
| Normal | 564 | 45,01 | 205 | 52,03 | 359 | 41,79 | |
| Sobrepeso | 457 | 36,47 | 142 | 36,04 | 315 | 36,67 | |
| Obesidad | 204 | 16,28 | 37 | 9,39 | 167 | 19,44 | |
| Índice cintura-cadera* | 0,8 | ± 0,07 | 0,86 | ± 0,06 | 0,77 | ± 0,06 | < 0,01 ^b |
| Índice cintura-talla* | 0,49 | ± 0,07 | 0,49 | ± 0,06 | 0,49 | ± 0,07 | 0,97 ^b |

* Los datos corresponden a la media del índice cintura-cadera y cintura-talla con su respectiva desviación estándar.

† Este dato corresponde al número total de participantes en la línea de base; sin embargo, el número de observaciones para cada variable no siempre suma este valor por pérdida de información de algunos participantes. Los porcentajes se calculan de acuerdo con el número de observaciones de cada variable, por lo cual siempre sumará 100 %.

^a ji al cuadrado^b t de Student

Para el análisis bivariado, se logró obtener la información completa de 817 participantes, de los cuales 113 habían desarrollado hipertensión arterial *de novo* y 704 eran no hipertensos. Las variables que mostraron una asociación significativa con la hipertensión arterial en el análisis bivariado, fueron estrato socioeconómico, escolaridad, ocupación, seguridad social, consumo de alcohol, perturbaciones del sueño, diabetes mellitus, índice de masa corporal, índice cintura-talla e índice cintura-cadera.

Durante el seguimiento, se observó un total de 37,4 % de pérdidas de los participantes; teniendo en cuenta que, en la mayoría de los estudios de cohorte, las pérdidas durante el seguimiento son inevitables, se hizo un análisis de pérdidas. Las características de los participantes según la probabilidad de participación se muestran en el cuadro 2. No se observó una diferencia significativa en ninguna de las variables entre los individuos que se perdieron (no participantes) y los que no se perdieron (participantes). En la figura 2 se muestra la probabilidad de participar o no en el estudio, según la probabilidad de estar expuesto o no, en función de los factores de confusión. Los resultados obtenidos en el análisis de propensión y las pruebas de hipótesis muestran que las pérdidas durante el seguimiento no fueron diferenciales.

Finalmente, se utilizó un modelo de regresión logística para evaluar la asociación de las alteraciones en la calidad y duración del sueño, con la incidencia de hipertensión arterial. En el cuadro 3 se muestran los OR (*odd ratios*) crudos (no ajustados) y los OR ajustados de las variables sociodemográficas, comportamentales y clínicas. El modelo fue ajustado por aquellas variables identificadas previamente en la literatura científica como de confusión o modificadoras del efecto y aquellas que en el análisis bivariado mostraron un valor $p < 0,20$.

Al analizar las dos principales variables independientes de interés, no se logró demostrar una asociación estadísticamente significativa de la duración o las alteraciones en la calidad del sueño medida por la escala PSQI, con la incidencia de hipertensión arterial. Sin embargo, las categorías “problema del sueño que merece atención médica” (OR = 1,6) (IC_{95%}: 0,49-5,23) y “problema del sueño que merece atención médica y tratamiento” (OR = 1,57) (IC_{95%}: 0,3-6,85), muestran una tendencia hacia un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial.

Durante el modelado, se recodificó la variable calidad del sueño para comparar aquellos participantes que tenían alguna alteración en la calidad del sueño con aquellos sin problemas del sueño, y no se encontró ninguna asociación significativa con la hipertensión arterial. De igual forma, se recodificó la variable horas de sueño para comparar aquellos participantes que tenían ≤ 5 horas y ≥ 9 horas, con aquellos que tenían una duración del sueño de 6 a 8 horas, sin encontrar asociación significativa con la hipertensión arterial.

El modelo final se ajustó de acuerdo con el inverso de la probabilidad de participación calculada en el análisis de pérdidas, encontrándose que la variable edad perdía su significancia estadística; las demás variables que habían mostrado significancia seguían manteniendo su asociación significativa con la incidencia de la enfermedad.

Cuadro 2. Distribución de las variables sociodemográficas y clínicas según la probabilidad de participación en el estudio de incidencia de enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (INEFAC II)

| | Participantes (n=817) | | No participantes (n=489) | | p+ |
|--------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|-------------------|------|
| | % | IC _{95%} | % | IC _{95%} | |
| Sexo (mujer) | 69,77 | 66,49-72,90 | 66,87 | 62,50-71,03 | 0,11 |
| Edad* | 40,47 | ± 11,95 | 38,46 | ± 12,44 | 0,12 |
| Estrato | | | | | 0,63 |
| 0-1 | 6,61 | 5,00-8,54 | 9,86 | 7,36-12,86 | |
| 2 | 50,92 | 47,43-54,40 | 45,59 | 41,10-50,13 | |
| 3 | 39,78 | 36,40-43,23 | 39,84 | 35,46-44,34 | |
| 4 | 2,69 | 1,70-4,05 | 4,72 | 3,02-7,00 | |
| Raza | | | | | 0,99 |
| Blanca | 32,56 | 29,35-35,89 | 32,65 | 28,50-37,01 | |
| Mestiza | 64,38 | 60,99-67,67 | 63,45 | 59,00-67,74 | |
| Negra | 0,49 | 0,13-1,25 | 1,23 | 0,45-2,66 | |
| No responde | 2,57 | 1,60-3,90 | 2,67 | 1,43-4,52 | |
| Estado civil | | | | | 0,93 |
| Soltero | 29,99 | 26,86-33,26 | 35,93 | 31,67-40,37 | |
| Casado | 33,78 | 30,54-37,14 | 28,54 | 24,57-32,78 | |
| Viudo | 4,9 | 3,52-6,61 | 2,26 | 1,13-4,01 | |
| Divorciado o separado | 8,45 | 6,63-10,57 | 8,62 | 6,29-11,48 | |
| Unión libre | 22,89 | 20,05-25,93 | 24,64 | 20,87-28,72 | |
| Escolaridad | | | | | 0,8 |
| Ninguna | 2,33 | 1,41-3,61 | 2,86 | 1,57-4,76 | |
| Primaria | 35,74 | 32,45-39,13 | 30,06 | 26,03-34,34 | |
| Secundaria | 50,18 | 46,70-53,67 | 54,4 | 49,86-58,88 | |
| Técnico o tecnólogo | 4,9 | 3,52-6,61 | 4,29 | 2,68-6,49 | |
| Superior | 6,85 | 5,22-8,81 | 8,38 | 6,08-11,20 | |
| Ocupación | | | | | 0,15 |
| Comerciante | 22,36 | 19,54-25,38 | 21,65 | 18,06-25,59 | |
| Profesional o administrador | 8,23 | 6,44-10,34 | 8,66 | 6,31-11,53 | |
| Trabajos generales | 24,57 | 21,65-27,68 | 25,15 | 21,35-29,26 | |
| Ama de casa | 10,69 | 8,65-13,02 | 10,31 | 7,75-13,37 | |
| Otros | 34,15 | 30,90-37,52 | 34,23 | 30,01-38,64 | |
| Seguridad social | | | | | 0,91 |
| Beneficiario | 22,77 | 19,93-25,80 | 22,22 | 18,60-26,18 | |
| Cotizante | 29,62 | 26,51-32,88 | 29,22 | 25,21-33,48 | |
| Ninguno | 47,61 | 44,14-51,10 | 48,56 | 44,03-53,10 | |
| Tabaquismo | | | | | 0,15 |
| No | 63,65 | 60,24-66,95 | 66,74 | 62,36-70,91 | |
| Exfumador | 20,32 | 17,61-23,24 | 19,92 | 16,46-23,75 | |
| Fumador actual | 16,03 | 13,58-18,73 | 13,35 | 10,45-16,69 | |
| Consumo de alcohol | | | | | 0,76 |
| No | 28,34 | 25,27-31,57 | 29,16 | 25,16-33,42 | |
| Consumidor | 71,66 | 68,43-74,73 | 70,84 | 66,58-74,84 | |
| Calidad del sueño** | | | | | 0,61 |
| Sin problemas | 7,53 | 5,81-9,57 | 6,64 | 4,59-9,24 | |
| Merece atención médica | 39,14 | 35,76-42,59 | 42,12 | 37,66-46,66 | |
| Merece atención médica o tratamiento | 52,35 | 48,84-55,83 | 50 | 45,44-54,56 | |
| Problema grave del sueño | 0,99 | 0,43-1,94 | 1,24 | 0,46-2,69 | |
| Horas de sueño | | | | | 0,73 |
| ≤ 5 | 20,39 | 17,68-23,33 | 19,01 | 15,61-22,79 | |
| 6 | 25,43 | 22,47-28,57 | 25 | 21,20-29,11 | |
| 7 | 26,54 | 23,53-29,71 | 25,83 | 21,98-29,97 | |
| 8 | 21,25 | 18,49-24,23 | 23,97 | 20,23-28,03 | |
| ≥ 9 | 6,39 | 4,81-8,29 | 6,2 | 4,22-8,73 | |
| Diabetes mellitus | | | | | 0,64 |
| No | 95,77 | 94,13-97,05 | 95,91 | 93,69-97,52 | |
| Sí | 4,23 | 2,95-5,87 | 4,09 | 2,48-6,31 | |
| Síntomas depresivos | | | | | 0,73 |
| No | 64,99 | 61,61-68,27 | 66,12 | 61,72-70,32 | |
| Sí | 35,01 | 31,73-38,39 | 33,88 | 29,68-38,28 | |
| Índice de masa corporal | | | | | 0,98 |
| Normal | 43,09 | 39,62-46,61 | 48,36 | 43,69-53,05 | |
| Bajo peso | 2,26 | 1,35-3,55 | 2,19 | 1,05-3,99 | |
| Sobrepeso | 36,81 | 33,45-40,27 | 35,89 | 31,48-40,47 | |
| Obesidad | 17,84 | 15,24-20,68 | 13,57 | 10,56-17,05 | |
| Índice cintura-talla | | | | | 0,18 |
| Sin obesidad abdominal | 54,91 | 51,38-58,41 | 61,84 | 57,21-66,32 | |
| Obesidad abdominal | 45,09 | 41,59-48,62 | 38,16 | 33,68-42,79 | |
| Índice cintura-cadera | | | | | 0,93 |
| Sin obesidad abdominal | 89,04 | 86,66-91,13 | 91,01 | 88,00-93,47 | |
| Obesidad abdominal | 10,96 | 8,87-13,34 | 8,99 | 6,53-11,99 | |
| Actividad física METs-min | | | | | 0,98 |
| ≤ 600 | 82,27 | 79,29-84,99 | 80,88 | 76,85-84,47 | |
| > 600 y < 1.500 | 16,2 | 13,59-19,10 | 18,2 | 14,68-22,16 | |
| >1.500 | 1,52 | 0,76-2,71 | 0,92 | 0,25-2,34 | |

METs-min: equivalentes metabólicos por minuto

* Media ± desviación estándar; ** Clasificación de la calidad del sueño mediante el puntaje total del índice de Pittsburgh; + Modelo de regresión probit

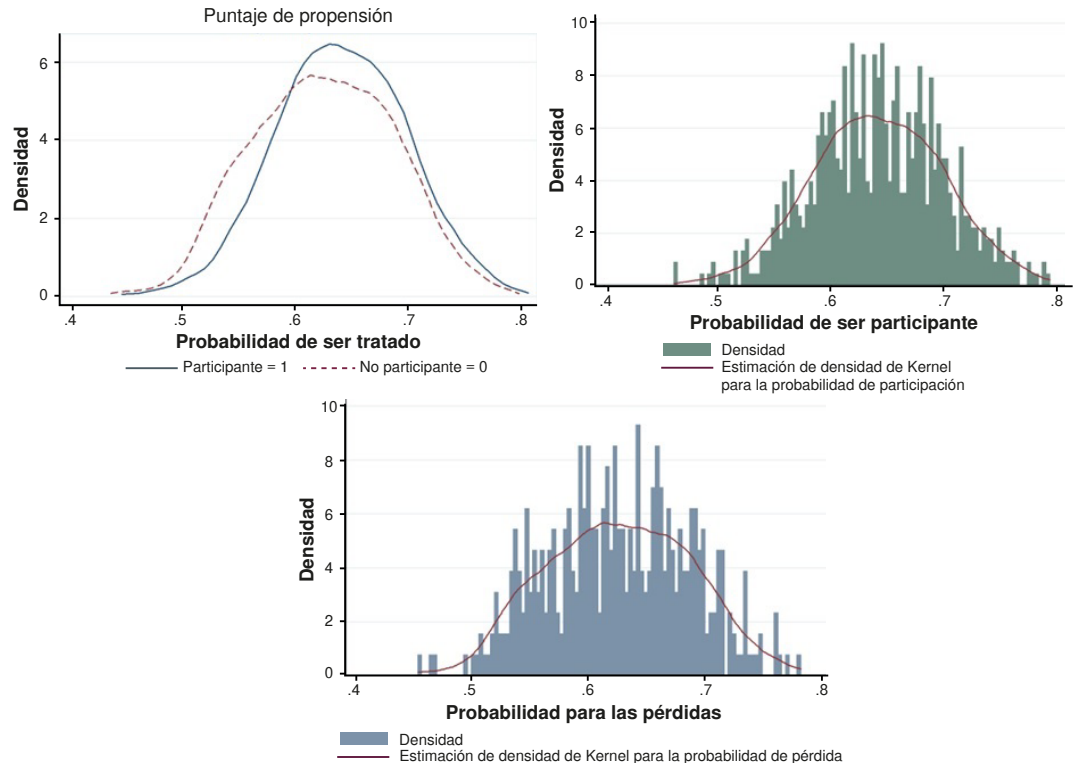


Figura 2. Probabilidad de participación de acuerdo con los factores de confusión

Discusión

Los metaanálisis publicados llegan a la conclusión de que la mala calidad y la poca duración del sueño se asocian significativamente con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial (13,14). Sin embargo, se ha evidenciado que, en la población latinoamericana, solo existen dos estudios que evalúan esta asociación: un estudio de cohorte llevado a cabo en Colombia (18) y un estudio de corte transversal llevado a cabo en Brasil (19). Además, estos metaanálisis han mostrado una gran heterogeneidad (I²: 87 % para calidad del sueño e I²: 79 % para duración del sueño) (13,14). Lo anterior muestra la importancia de realizar nuevos estudios en población latinoamericana, con el fin de determinar si estos resultados pueden generalizarse a nuestra población.

En el presente estudio, fue llamativo observar una alteración en la calidad del sueño en el 92,8 % de la población, lo cual contrasta con lo encontrado por Vargas *et al.* en población bumanguesa, en cuyo estudio solo el 26,1 % de los participantes calificaron su sueño como regular, malo o pésimo (18). En el estudio de Ruiz *et al.* en población colombiana, se encontró una prevalencia del 45,3 % de problemas del sueño que requieren atención médica (12). Por lo tanto, nuestra cohorte parece ser la primera en Colombia en mostrar una prevalencia tan grande de mala calidad del sueño.

Esto podría estar en relación con la gran prevalencia de síntomas depresivos (34,59 %), pues como se conoce ampliamente, la depresión altera de forma importante los patrones del sueño y puede, en el 80 % de los casos, generar insomnio y mala calidad del sueño (20,21). Además, la depresión también puede generar somnolencia diurna excesiva, especialmente si se trata de una depresión moderada a grave; esta somnolencia diurna excesiva, en primer lugar es un signo cardinal de sueño alterado o inadecuado (21)

y, en segundo lugar, es un predictor importante de síndrome de apnea o hipopnea obstructiva del sueño (22).

Cuadro 3. Asociación de las variables independientes con el resultado primario (incidencia de hipertensión arterial) en el seguimiento a 10 años

| Variable dependiente | Variable independiente | Categorías | OR no ajustado | | | OR ajustado + | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------|-----------|---------------|-------------------|------------|-------|
| | | | OR | IC _{95%} | p | OR | IC _{95%} | p | |
| Incidencia de hipertensión arterial | Sociodemográficas | | | | | | | | |
| | Sexo | Mujeres (referencia) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | Hombres | 0,76 | 0,49-1,21 | 0,26 | 1,00 | 0,55-1,83 | 0,99 | |
| | Edad | --- | 1,05 | 1,03-1,07 | <0,001 | 1,03 | 1,00-1,05 | 0,02 | |
| | | Estrato | 2-3 (Ref.) | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | | 0-1 | 0,36 | 0,11-1,19 | 0,09 | 0,21 | 0,06-0,82 | 0,03 |
| | | | 4 | 2,89 | 1,15-7,26 | 0,02 | 4,94 | 1,59-15,38 | <0,01 |
| | | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | Estado civil | Sin pareja (referencia) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | Con pareja | 1,05 | 0,70-1,56 | 0,82 | 0,93 | 0,56-1,53 | 0,76 | |
| | Escolaridad | Ninguno o primaria (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | | Secundaria | 0,56 | 0,37-0,86 | <0,01 | 0,64 | 0,37-1,10 | 0,10 |
| | | | Técnico o tecnológico | 0,23 | 0,05-1,00 | 0,05 | 0,35 | 0,08-1,63 | 0,18 |
| | Ocupación | Superior | | 0,74 | 0,33-1,66 | 0,47 | 0,99 | 0,30-3,29 | 0,98 |
| | | | Comerciante (referencia) | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| | | | Profesional o administrativo | 0,96 | 0,39-2,39 | 0,93 | 1,75 | 0,51-5,96 | 0,37 |
| | | | Trabajos generales | 0,75 | 0,38-1,48 | 0,41 | 0,88 | 0,41-1,93 | 0,76 |
| | | | Hogar | 1,57 | 0,75-3,29 | 0,23 | 1,31 | 0,55-3,10 | 0,54 |
| | Seguridad social | Otros | | 1,98 | 1,14-3,43 | 0,02 | 1,54 | 0,78-3,05 | 0,22 |
| | | Ninguna (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | | Cotizante | 0,7 | 0,42-1,17 | 0,18 | 0,68 | 0,36-1,28 | 0,23 |
| | Beneficiario | | 1,53 | 0,96-2,43 | 0,08 | 1,16 | 0,64-2,09 | 0,62 | |
| | Comportamentales | | | | | | | | |
| | Tabaquismo | No fumador (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | | Exfumador | 1,67 | 1,04-2,67 | 0,03 | 1,60 | 0,89-2,87 | 0,12 |
| | | | Fumador actual | 1,23 | 0,71-2,14 | 0,46 | 2,02 | 1,01-4,04 | 0,05 |
| | Consumo de alcohol | No consumidor (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | Consumidor | 0,58 | 0,38-0,87 | <0,01 | 0,7 | 0,42-1,17 | 0,18 | |
| | Clínicas | | | | | | | | |
| | Calidad del sueño * | Sin problemas (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | |
| | | Merece atención médica | 1,35 | 0,55-3,34 | 0,51 | 1,6 | 0,49-5,23 | 0,44 | |
| | | Merece atención médica o tratamiento | 1,72 | 0,71-4,15 | 0,23 | 1,57 | 0,36-6,85 | 0,55 | |
| | | Problema grave del sueño | 1,33 | 0,14-12,75 | 0,8 | 0,44 | 0,01-13,93 | 0,65 | |
| Horas de sueño | 7 (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | | < 5 | 1,35 | 0,78-2,35 | 0,29 | 0,79 | 0,36-1,76 | 0,57 | |
| | | 6 | 0,69 | 0,38-1,26 | 0,23 | 0,44 | 0,20-1,00 | 0,05 | |
| | | 8 | 1,09 | 0,62-1,92 | 0,77 | 0,93 | 0,39-2,21 | 0,88 | |
| | | ≥ 9 | 0,8 | 0,31-2,05 | 0,65 | 0,67 | 0,20-2,21 | 0,51 | |
| Latencia del sueño** | Sin problemas (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | | Alteración leve | 0,93 | 0,55-1,55 | 0,77 | 0,88 | 0,43-1,80 | 0,73 | |
| | | Alteración moderada | 1,64 | 1,01-2,65 | 0,05 | 1,03 | 0,45-2,33 | 0,95 | |
| | | Alteración grave | 1,52 | 0,63-3,68 | 0,35 | 0,68 | 0,18-2,56 | 0,57 | |
| Perturbaciones** | Sin problemas (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | | Alteración leve | 1,78 | 0,86-3,66 | 0,12 | 1,07 | 0,45-2,53 | 0,88 | |
| | | Alteración moderada | 2,83 | 1,25-6,40 | 0,01 | 1,84 | 0,63-5,33 | 0,26 | |
| | | Alteración grave | 11,44 | 2,01-65,16 | <0,01 | 5,66 | 0,41-77,31 | 0,19 | |
| Síntomas depresivos | Ausencia (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | Presencia | 0,73 | 0,47-1,13 | 0,16 | 0,78 | 0,45-1,34 | 0,37 | | |
| Diabetes mellitus | No (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | Sí | 6,77 | 3,37-13,60 | <0,001 | 5,27 | 2,27-12,26 | <0,01 | | |
| Índice de masa corporal | Normal (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | | Bajo peso | 1,66 | 0,36-7,65 | 0,52 | 2,28 | 0,46-11,28 | 0,31 | |
| | | Sobrepeso | 2,47 | 1,46-4,15 | 0,001 | 1,36 | 0,64-2,92 | 0,43 | |
| | | Obesidad | 4,9 | 2,81-8,56 | <0,001 | 2,81 | 1,11-7,13 | 0,03 | |
| Índice cintura-talla | Sin obesidad abdominal (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | Obesidad abdominal | 3,54 | 2,28-5,49 | <0,001 | 1,7 | 0,79-3,68 | 0,18 | | |
| Índice cintura-cadera | Sin obesidad abdominal (referencia) | | --- | --- | --- | --- | --- | | |
| | Obesidad abdominal | 3,11 | 1,86-5,18 | <0,001 | 1,14 | 0,60-2,16 | 0,69 | | |

* Clasificación de la calidad del sueño mediante puntaje total de la escala de Pittsburgh

** De los subítems que hacen parte de la escala de Pittsburgh, se incluyeron en el modelo multivariado la latencia del sueño y las perturbaciones del sueño, las cuales mostraron un valor de p < 0,20 en el análisis bivariado.

+ Modelo de regresión logística ajustado por las variables que mostraron un valor de p < 0,20 en el análisis bivariado

La mayoría de la población en nuestro estudio (73,81 %) dormía entre 6 y 8 horas al día, lo cual podría considerarse como una duración adecuada del sueño según algunas organizaciones como la *National Sleep Foundation* (23). Sin embargo, nuestro estudio mostró una mayor prevalencia de poca duración del sueño que la encontrada por Vargas *et al.* en población bumanguesa (18). Otros estudios en población colombiana, como el de Ruiz *et al.* (12), muestran una menor prevalencia de duración corta del sueño (2,71 %), una prevalencia similar de duración adecuada del sueño (76,14 %) y una mayor prevalencia de duración prolongada del sueño (21,15 %). Estas diferencias, probablemente, se deben a diferentes formas de categorizar las variables.

La incidencia de hipertensión arterial en nuestro estudio fue más baja que la reportada por otros estudios en Colombia, como el de Vargas *et al.*, quienes reportaron una incidencia del 15,1 % en población bumanguesa (18). Esta menor incidencia pudiera estar en relación con un menor tiempo de seguimiento y con un mayor porcentaje de mujeres en nuestra cohorte (68,7 %), pues se sabe que los hombres presentan una mayor prevalencia de hipertensión arterial que las mujeres hasta los 45 años (24).

Al clasificar a los participantes de nuestra cohorte según su calidad del sueño, los resultados sugieren que, entre menor sea la calidad del sueño, mayor es la incidencia de hipertensión arterial, y esta relación podría tener su explicación fisiopatológica en una mayor activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y un aumento del tono simpático en pacientes con mala calidad del sueño (25).

Llamativamente, en nuestra cohorte había un porcentaje muy pequeño de participantes con un problema grave del sueño en la línea de base y, en esta categoría, casi la mitad de los participantes se perdieron durante el seguimiento, lo cual podría explicar por qué la incidencia de hipertensión arterial fue menor en esta categoría.

En el análisis multivariado no se encontró una asociación significativa entre la duración o la mala calidad del sueño y la incidencia de hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, se observó una tendencia a ser mayor el riesgo en cuanto menor fuera la calidad del sueño. Si bien no se encontró una significancia estadística, el tamaño de la muestra en el presente estudio es pequeño, en comparación con el de otros en los cuales sí se ha encontrado (16); además, el intervalo de confianza es amplio, lo que podría sugerir la necesidad de una muestra de mayor tamaño para lograr encontrar significancia. De igual forma, en el caso de la categoría "problema grave del sueño", pudo haber disminuido el poder estadístico para encontrar asociación debido al mínimo tamaño de la muestra en esta categoría (ocho participantes).

Por lo tanto, serían necesarios nuevos estudios con poblaciones más específicas que tengan problemas graves del sueño, para determinar si estas poblaciones tienen mayor riesgo de hipertensión arterial. Liu *et al.*, por ejemplo, lograron encontrar una asociación de los mayores puntajes globales de la escala PSQI con hipertensión arterial sistémica, en una población de 9.404 adultos (16).

A pesar de que no se encontró un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica entre los participantes que duermen cinco horas o menos u ocho horas o más, en comparación con los que duermen siete horas, el dormir seis horas se muestra como un factor protector. Este resultado debe interpretarse con cautela, pues algunas sociedades, como la *National Sleep*

Foundation, llegan a considerar el dormir 6 horas dentro de la categoría de un sueño adecuado (23), razón por la cual podría mostrarse como factor protector sin que pueda clasificarse como un sueño corto. Al igual que ocurre con la calidad del sueño, nuestro tamaño de muestra es pequeño comparado con el de otros autores que lograron encontrar esta asociación, como es el caso de Grandner *et al.*, con más de 700.000 adultos estudiados (26).

Nuestros resultados concuerdan con lo encontrado por Vargas *et al.* en población colombiana, quienes tampoco lograron demostrar asociación entre la mala calidad y la duración del sueño, y la hipertensión arterial (18). De igual forma, otros estudios como los de Sforza *et al.* en población francesa (27), y los de Thomas *et al.* (28) y Bansil *et al.* (29) en población norteamericana, muestran que la calidad y la duración del sueño no se asociaron con un mayor riesgo de hipertensión arterial. Sin embargo, estos resultados contrastan con lo encontrado por los metaanálisis en población asiática (13,14), y con otros estudios en población norteamericana (30), italiana (31) y española (32). En Latinoamérica, en un estudio de corte transversal llevado a cabo en Brasil, Quadra *et al.* evidenciaron una mayor prevalencia de hipertensión arterial en la población con peor calidad subjetiva del sueño (19).

Lo anterior pone en evidencia la necesidad de una mayor cantidad de estudios, con poblaciones más grandes, metodologías más homogéneas y mayor número de participantes pertenecientes a poblaciones latinoamericanas, norteamericanas y europeas, con el fin de determinar si realmente existe asociación de la hipertensión arterial con alteraciones de la duración y la calidad del sueño.

Este estudio correspondería al tercero publicado, en el que se investiga si existe asociación de la duración y la calidad del sueño con la hipertensión arterial sistémica en población latinoamericana. No obstante, es el primero entre ellos en utilizar el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI) para evaluar esta asociación; este es un índice validado en población colombiana y que permite una estimación más objetiva de la calidad del sueño, lo que aumenta la confiabilidad de los resultados. Además, es el segundo estudio de cohorte prospectiva en Latinoamérica, después de la cohorte de Vargas *et al.* en investigar esta asociación (18).

La principal limitación del presente estudio, son las pérdidas durante el seguimiento; sin embargo, al analizarlas se demostró que no fueron diferenciales, por lo cual se concluyó que no afectaron significativamente los resultados finales. Además, no se contó con el monitoreo ambulatorio de presión arterial ni con la polisomnografía para el registro de las alteraciones del sueño, estudios que hubieran permitido una medición más objetiva de las variables estudiadas aquí y descartar otras variables de confusión, como el síndrome de apnea, el cual ha demostrado asociarse con la hipertensión arterial. Sin embargo, estos estudios son muy costosos y poco prácticos para grandes investigaciones de base poblacional.

En la presente cohorte, las mediciones estandarizadas han demostrado ser la mejor forma de medir estas variables en grandes estudios poblacionales (13,18). Además, no fue posible establecer el riesgo de hipopnea obstructiva del sueño con escalas como la de somnolencia de Epworth, ya que esta no se incluyó en las mediciones en la cohorte original.

Vale la pena resaltar que Waldman *et al.* encontraron que los pacientes pueden no ser conscientes de que sus síntomas podrían indicar un síndrome de apnea que requiere evaluación y tratamiento. Incluso después del diagnóstico, la excesiva somnolencia diurna asociada con este síndrome puede seguir afectando sustancialmente la calidad de vida relacionada con la salud y el funcionamiento diario. Esto plantearía la importancia de utilizar escalas como la de Epworth o practicar polisomnografía en futuras cohortes, para superar esta limitación (33).

En conclusión, las alteraciones en la calidad y la duración del sueño no se asociaron significativamente con un mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica en población colombiana. Estos resultados podrían ser útiles en futuros metaanálisis para dilucidar si en la población latinoamericana existe esta asociación, como sí existe en países orientales, con el fin de desarrollar políticas públicas orientadas hacia la promoción de la salud y la prevención de la hipertensión arterial.

Además, la importante prevalencia de mala calidad del sueño y de síntomas depresivos, sugiere que se necesitan políticas públicas para la promoción de mejores hábitos de sueño, además de la intervención oportuna de problemas del sueño y de trastornos del ánimo en nuestra población. Se requieren más estudios en población colombiana y latinoamericana para llegar a conclusiones definitivas.

Agradecimientos

A todo el equipo de investigadores de la Universidad Industrial de Santander que hicieron parte de la cohorte INEFAC.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles. Fecha de consulta: 16 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Gorostidi M, Gijón T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, *et al.* Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Hipertensión y Riesgo Vascular. 2022;39:174-94. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2022.09.002>
3. Organización Mundial de la salud. Hipertensión. Fecha de consulta: 16 de octubre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
4. Cuenta de Alto Costo, Ministerio de Salud y Protección Social. Día mundial de la hipertensión arterial 2022. Fecha de consulta: 16 de octubre de 2022. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/general/dia-mundial-de-la-hipertension-arterial-2022/>
5. Hristova K, Shiue I, Pella D, Singh RB, Chaves H, Basu TK, *et al.* Prevention strategies for cardiovascular diseases and diabetes mellitus in developing countries: World Conference of Clinical Nutrition 2013. Nutrition. 2014;30:1085-99. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.12.013>
6. Makarem N, Alcántara C, Williams N, Bello NA, Abdalla M. Effect of sleep disturbances on blood pressure. Hypertension. 2021;77:1036-46. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14479>
7. Basta M, Chrousos GP, Vela A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and stress system. Sleep Med Clin. 2007;2:279-91. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2007.04.002>
8. Parra EG, Noroña DR, Vega V. Factores de riesgo psicosociales y calidad del sueño en docentes en una unidad educativa. Rev Científic. 2022;7:56-77. <https://doi.org/10.29394/Scientific.issn.2542-2987.2022.7.24.3.56-77>
9. Morínigo ND, Godoy GA, González R, Morel M, Dolores J. Carga horaria laboral y calidad del sueño en médicos residentes del Hospital de Clínicas. Rev Virtual Soc Parag Med Int. 2016;3:95-100. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03\(02\)95-100](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(02)95-100)

10. Silva AF, De Marchi RDC, Eckeli AL, Sousa A, Cruz AM, Cruz ML. Calidad de sueño, variables personales, laborales y estilo de vida de enfermeros de hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2022;30:e35-8. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.5756.3576>
11. Hidalgo P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). *Rev Fac Med*. 2017;65:17-20. <http://doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>
12. Ruiz AJ, Rondón MA, Hidalgo P, Cañón M, Otero L, Panqueva OP, *et al*. Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Sci*. 2016;9:100-5. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2016.05.008>
13. Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: A meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018;20:592-605. <https://doi.org/10.1111/jch.13220>
14. Li H, Ren Y, Wu Y, Zhao X. Correlation between sleep duration and hypertension: A dose-response meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33:218-28. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0135-1>
15. Bautista LE, Oróstegui M, Vera LM, Prada GE, Orozco LC, Herrán OF. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga, Colombia: Results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI/CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13:769-75. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000219113.40662.dd>
16. Liu RQ, Qian Z, Trevathan E, Chang JJ, Zelicoff A, Hao YT, *et al*. Pooor sleep quality associated with high risk of hypertension and elevated blood pressure in China: Results from a large population-based study. *Hypertens Res*. 2016;39:54-9. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.98>
17. Escobar F, Eslava J. Validación colombiana del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Rev Neurol*. 2005;4:150-5. <https://doi.org/10.33588/rn.4003.2004320>
18. Vargas JE, Vásquez SM, Villar JC, Herrera VM. Relación entre los atributos del sueño y el cambio en la presión arterial. Análisis de la cohorte CHICAMOCHA. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26:198-204. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.09.005>
19. Quadra MR, Santos LPD, Schäfer AA, Meller FO. Influence of sleep and chrononutrition on hypertension and diabetes: A population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2022;38:e00291021. <https://doi.org/10.1590/0102-311XPT291021>
20. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. 5ª edición. Washington, D.C: American Psychiatric Publishing; 2014. p. 438.
21. Chellappa SL, Schröder C, Cajochen C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Med*. 2009;10:505-14. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.05.010>
22. Zhang D, Zhang Z, Li H, Ding K. Excessive daytime sleepiness in depression and obstructive sleep apnea: More than just an overlapping symptom. *Front Psychiatry*. 2021;12:710435. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.710435>
23. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, *et al*. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: Final report. *Sleep Health*. 2015;1:233-43. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>
24. Urrea JK. Hipertensión arterial en la mujer. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25:13-20. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.003>
25. Thomas SJ, Calhoun D. Sleep, insomnia, and hypertension: Current findings and future directions. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11:122-9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2016.11.008>
26. Grandner M, Mullington JM, Hashmi SD, Redeker NS, Watson NF, Morgenthaler TI. Sleep duration and hypertension: Analysis of > 700,000 adults by age and sex. *J Clin Sleep Med*. 2018;14:1031-9. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7176>
27. Sforza E, Martin MS, Barthelemy JC, Roche F. Association of self-reported sleep and hypertension in non-insomniac elderly subjects. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:965-71. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4026>
28. Thomas SJ, Booth 3rd JN, Jaeger BC, Hubbard D, Sakhuja S, Abdalla M. Association of sleep characteristics with nocturnal hypertension and nondipping blood pressure in the CARDIA Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015062. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015062>

29. Bansil P, Kuklina EV, Merritt RK, Yoon PW. Associations between sleep disorders, sleep duration, quality of sleep, and hypertension: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008. *J Clin Hypertens*. 2011;13:739-43. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00500.x>
30. Montag SE, Knutson KL, Zee PC, Goldberger JJ, Ng J, Kim KA, *et al*. Association of sleep characteristics with cardiovascular and metabolic risk factors in a population sample: The Chicago Area Sleep Study. *Sleep Health*. 2017;3:107-12. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.01.003>
31. Bruno RM, Palagini L, Gemignani A, Viridis A, Di Giulio A, Ghiadoni L, *et al*. Poor sleep quality and resistant hypertension. *Sleep Med*. 2013;14:1157-63. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.04.020>
32. Aguirre AM, Maldonado S, Corres P, Gorostegi I, Aispuru GR, Mujika I. Actigraphy-based sleep analysis in sedentary and overweight/obese adults with primary hypertension: Data from the EXERDIET-HTA study. *Sleep Breath*. 2019;23:1265-73. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01813-7>
33. Waldman LT, Parthasarathy S, Villa KF, Bron M, Bujanover S, Brod M. Understanding the burden of illness of excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea: A qualitative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:128. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01382-4>

Original article

Circulating zinc levels and cardiometabolic risk-related variables in adults

Milton Fabián Suárez-Ortegón¹, Alejandra Arbeláez², José Guillermo Ortega-Ávila³, Mildrey Mosquera^{2,4}

¹ Departamento de Alimentación y Nutrición, Facultad de Ciencias de La Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Seccional Cali, Cali, Colombia

² Grupo de Nutrición, Universidad del Valle, Cali, Colombia

³ Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias de La Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Seccional Cali, Cali, Colombia

⁴ Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introduction. Altered serum zinc levels, lower and higher than values in healthy controls, have been observed in individuals affected by non-communicable chronic diseases. However, to date, studies describing potential determinants of zinc levels in general populations free of chronic diseases appear to be limited.

Objective. To evaluate whether nutrient intake, biochemical and clinical measures, lifestyle, and family history of cardio-metabolic diseases are independently associated with zinc levels in apparently healthy individuals.

Materials and methods. We evaluated 239 healthy subjects. Serum zinc was measured via flame atomic absorption spectrometry, and the remaining biochemical markers were assessed using enzymatic colorimetric methods. Standard techniques were employed to quantify waist circumference, height, and weight. Body fat was measured via bioimpedance, and blood pressure was measured using digital sphygmomanometers. We applied a survey to record the personal and family history of non-communicable chronic diseases, and nutrient intake was estimated using the 24-hour recall method.

Results. Women had lower serum zinc levels than men. In multivariate analyses, total fat intake ($\beta = -0.15$; standard error = 0.03; $p < 0.001$), plasma log-triglycerides ($\beta = -10.18$; standard error = 3.9; $p = 0.010$), and female gender ($\beta = -6.81$; standard error = 3.3; $p = 0.043$) were significant predictors for serum zinc levels. Zinc intake was not significantly related to serum zinc in univariate and multivariate analyses.

Conclusions. Variables related to cardiometabolic risk, such as plasma triglyceride levels and total fat intake, were associated with serum zinc levels in individuals without a diagnosis of chronic or infectious/inflammatory diseases. Further studies are required to confirm our findings and to evaluate possible biological mechanisms for these relationships.

Keywords: Zinc; heart disease risk factors; triglycerides; micronutrients.

Niveles de zinc circulante y variables relacionadas con el riesgo cardiometabólico en adultos

Introducción. Se han observado niveles séricos alterados de zinc, más altos o más bajos, en personas afectadas por enfermedades crónicas no transmisibles. Sin embargo, la información sobre determinantes de zinc sérico en poblaciones sin enfermedad crónica es muy limitada.

Objetivo. Evaluar si la ingestión de nutrientes, las medidas bioquímicas y clínicas, el estilo de vida y los antecedentes familiares de las enfermedades cardiometabólicas están asociados de forma independiente con los niveles de zinc en individuos aparentemente sanos.

Materiales y métodos. Se evaluaron 239 sujetos sanos. El zinc sérico se midió por espectrometría de absorción atómica de llama y el resto de los marcadores bioquímicos por métodos enzimáticos-colorimétricos. Se utilizaron técnicas estándar para medir la antropometría. Se aplicó una encuesta para registrar antecedentes personales y familiares, y se estimó el consumo de nutrientes por recordatorio de 24 horas.

Resultados. Las mujeres tenían niveles séricos de zinc más bajos que los hombres. En los análisis multivariados, la ingestión total de grasas ($\beta = -0,15$; error estándar = 0,03; $p < 0,001$), los triglicéridos plasmáticos ($\beta = -10,18$; error estándar = 3,9; $p = 0,010$), y el sexo femenino ($\beta = -6,81$; error estándar = 3,3; $p = 0,043$) fueron predictores significativos de los niveles séricos de zinc. La ingestión de zinc no estuvo significativamente relacionada con el zinc sérico en los análisis univariados y multivariados.

Conclusiones. Las variables relacionadas con el riesgo cardiometabólico como los niveles de triglicéridos y la ingestión total de grasas se asociaron con los niveles de zinc en individuos sin diagnóstico de enfermedades crónicas o infecciosas-inflamatorias. Se requieren más estudios para confirmar estos hallazgos, así como la evaluación de los posibles mecanismos biológicos de estas relaciones.

Received: 06/02/2023

Accepted: 18/01/2024

Published: 19/01/2024

Citation:

Suárez-Ortegón MF, Arbeláez A, Ortega-Ávila JG, Mosquera M. Circulating zinc levels and cardiometabolic risk-related variables in adults. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):63-72. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6882>

Corresponding author:

Milton Fabián Suárez-Ortegón, Pontificia Universidad Javeriana, seccional Cali, Calle 18 N°118-250, Cali, Colombia
Tel.: (+57) (602) 321 8200
milton.suarez@javerianacali.edu.co

Author's contributions:

Milton Fabián Suárez-Ortegón conceived the study design, obtained funding, collected, researched and analyzed data, and drafted the manuscript. Alejandra Arbeláez collected and researched data. José Guillermo Ortega-Ávila researched data. Mildrey Mosquera obtained funding, collected and researched data.

Funding:

This research was supported by Colciencias (Grant 1106-45921521) and *Universidad del Valle*.

Conflicts of interest:

The authors declare no conflicts of interest.

Palabras clave: zinc; factores de riesgo de enfermedad cardiaca; triglicéridos; micronutrientes.

Zinc is the most abundant intracellular trace element, serving as a structural and functional component in many enzymes involved in physiological functions such as cell division, growth, immune response, gene expression, sexual reproduction, and antioxidant defense, among others (1). Although zinc status has been studied concerning nutritional deficiency, in recent years, interest in zinc and its relationship with cardiometabolic diseases, such as type 2 diabetes and cardiovascular conditions, has grown, but results are still conflicting.

A systematic review and meta-analysis reported a positive association between serum or blood zinc and type 2 diabetes, presumably due to disturbed body zinc distribution (2). In contrast, Hennigar *et al.* did not find a significant difference in serum zinc concentration between individuals with and without diabetes in populations from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014 (3). Meanwhile, *in vitro* evidence shows zinc deficiency may lead to alterations in insulin secretion and predispose to type 2 diabetes (4,5).

However, studies *in vivo* (in humans) on circulating blood zinc and type 2 diabetes are limited, with most employing cross-sectional designs (2). Similarly, accumulated observations in cross-sectional studies have revealed a trend toward lower zinc status in individuals affected by cardiovascular diseases compared to controls (6). Additional reverse causation between cardiometabolic diseases and zinc is highly plausible as metabolic alterations inherent to cardiometabolic diseases, such as inflammation and increased oxidative stress, could also impact zinc balance via up-regulation of metallothioneins, proteins that capture zinc ions and impede their distribution in the body (1).

To date, studies describing potential determinants of zinc levels in general populations free of chronic diseases appear to be limited. Thus, we conducted a study to assess whether metabolic, nutritional, clinical, and lifestyle variables, as well as a family history of cardio-metabolic diseases, could be independently associated with zinc levels in apparently healthy individuals.

Materials and methods

Subjects

This study utilized available data from a project focusing on iron status, insulin resistance, and type 2 diabetes. The project maintains a bank of participants' blood serum preserved at -70°C. Serum zinc measurements were successfully conducted in 239 out of 245 samples based on a feasible volume for the laboratory technique. The original project employed a convenience sample, with participants voluntarily recruited from the staff of a hospital, a university, a governmental health department, and a supermarket chain in Cali, Colombia, in response to research advertisements. The final sample comprised apparently healthy subjects (120 men, 119 women) aged 25-64.

To ensure a healthy condition and avoid confounding factors in serum zinc, lipid profile variables, insulin, glucose, or high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels, we excluded individuals with clinically significant hepatic, neurological, or endocrinologic diseases; cardio-metabolic diseases (except class I obesity) or another systemic disease; tobacco use; long-term multivitamin or vitamin supplement consumption (two or more days per week in the last six months); therapy with drugs to lower lipid or glycemia levels; and evidence of acute or chronic inflammatory or infective diseases.

The *Universidad del Valle* Research Ethics Committee approved the study (Permission number: 0016-07), and all participants provided written informed consent.

Clinical measurements

Trained researchers measured waist circumference, height, and weight using standard techniques by Lohman (7,8) and calculated body mass index (BMI). Additionally, body fat percentages were estimated using bioimpedance equipment (Omron®), and blood pressure was quantified using digital sphygmomanometers (Omron®).

Biochemical markers

The following biochemical markers were determined: Glycemia, plasma triglycerides, total cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (direct method) by a colorimetric assay (Biosystems®, Spain); insulin levels by chemiluminescence test (kit IMMULITE 1000, San José, CA), and levels of hs-CRP by turbidimetry (Biosystems®, Spain). An autoanalyzer A-15 was used (Biosystems®, Spain) to performed previous assays. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated using the Friedewald equation [total cholesterol - HDL-C - (triglycerides / 5)] (9). The Homeostatic Model Assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index was computed as glucose mmol/L × insulin mU/mL / 22.5 (10).

The flame atomic absorption spectrometry method, standardized by Smith *et al.*, was employed to measure serum zinc (11). To analyze zinc levels, we cleaned the test tubes with 0.1% nitric acid to ensure that the samples were not contaminated. To analyze Zn levels, plasma samples were diluted fivefold, mixing 500 µl of plasma with 2 ml of deionized water. The spectrometer Shimadzu AA-7000 aspirated the zinc calibrators in sequence—starting from the least to the most concentrated—until it achieved stable readings. The obtained values were used to create calibration curves through least squares regression fitting, which helped to extrapolate sample concentrations. The coefficient of variation was 5.4%, and the recovery percentage was 106.6%.

Dietary intake and personal and family history

Food intake was estimated via the 24-hour dietary recall method using the food composition table of the Center of Nutritional Service elaborated by Quintero and Escobar (12). All the nutrients available in the table were evaluated. The dietary recalls were conducted on one day, either Thursday or Friday, the scheduled days for the complete evaluation of the recruited individuals. Similarly, a survey to record personal data and cardio-metabolic disease history in siblings, aunts/uncles, parents, and grandparents was applied by trained interviewers. The physical activity was recorded based on whether individuals had vigorous or moderate physical activity (at least three sessions of 30 minutes per week). The absence of physical activity was defined as not having any sessions per week.

Data analysis

The analyses were carried out in the whole group without any stratification. In the case of non-Gaussian distribution, studied variables were reported as median and interquartile range, while mean and standard deviation were used for normally distributed variables. The relationship between potential determinants and serum zinc levels was tested via linear regression.

Multiple linear regression models were built to explain serum zinc levels. Initially, potential determinants were explored through a preliminary univariate analysis, where variables with a p value < 0.10 entered the multiple explanatory model (13). In these multiple models, a p value < 0.05 was considered significant. Variables not normally distributed were log-transformed before inclusion in the linear regression analyses (intakes of carbohydrates, ascorbic acid, vitamin A, zinc, and iron; calories per day; HOMA-IR index; hs-CRP; and plasma triglycerides).

Additionally, a linear regression analysis was conducted, wherein the built multivariable explanatory model of serum zinc levels was further adjusted for a set of covariates (potential confounders or variables influencing the predictors-outcome relationship), regardless of the statistical significance of these covariates as predictors of zinc levels. The planned covariates included age, sex, hs-CRP levels, total intake (calories per day), BMI, and the absence of physical activity per week. The inclusion of a covariate was omitted if it was already part of the multivariable explanatory model. All analyses were performed using Stata™, version 10.0, software.

Results

Table 1 describes the studied population. The participants were adults with a mean age of 45.5 years, and a BMI falling within the overweight range. Among the individuals, 110 (46%) were overweight, and 48 (20%) had obesity class I. Average LDL-C and plasma triglyceride levels were in the upper reference range, and a family history of hypertension was the most prevalent cardio-metabolic disease antecedent.

The univariate analysis showed significant negative associations ($p < 0.1$) with serum zinc levels, except for log-plasma triglyceride levels and glycemia, which showed positive relationships (table 2). Intakes of minerals, including zinc itself, were not found to be associated with serum zinc levels. Female sex was inversely associated with serum zinc levels. Log-hs-CRP levels, self-reported family history of obesity, and total fat intake were also related to serum levels ($p < 0.1$).

In the multivariate analysis (table 3), variables that emerged as significant predictors ($p < 0.05$) for serum zinc levels were total fat intake and log-plasma triglycerides in the whole group; total fat intake and age (a negative predictor with marginal significance) among men; and log-plasma triglyceride levels, log-hs-CRP levels (a negative predictor with marginal significance), and total fat intake among women.

Table 4 shows the multiple models from table 3 adjusted for a pre-established set of covariates (age, calories per day, BMI, and physical activity). Findings were similar to those from the multiple models in table 3. The female gender improved its statistical significance as a negative predictor of serum zinc levels ($p = 0.076$ to $p = 0.043$).

Discussion

The present study assessed the independent relationship of a group of nutritional, sociodemographic, biochemical, anthropometrical, and lifestyle variables with serum zinc levels. Female gender and variables related to cardiometabolic risk, such as plasma triglyceride levels and total fat intake, were associated with serum zinc levels.

Table 1. Description of the studied population (N = 239)

| | |
|---|--|
| Age (years) ¹ | 45.5 ± 7.7 |
| Clinical variables | |
| BMI (kg/m ²) ¹ | 26.1 ± 3.7 |
| WC (cm) ¹ | 80.5 ± 10.4 |
| Body fat (%) ¹ | 31.7 ± 10.0 |
| SBP (mm Hg) ¹ | 117 ± 16.4 |
| DBP (mm Hg) ¹ | 74 ± 11.3 |
| Menopausal women, n (%) | 50 (20.9) |
| Biochemical variables | |
| Zinc (µg/dl) ¹ | 76.6 ± 13.5 |
| Cholesterol (mg/dl) ¹ | 197 ± 34.1 |
| HDL-C (mg/dl) ¹ | 48 ± 11.1 |
| LDL-C (mg/dl) ¹ | 115 ± 29.1 |
| Log-I Plasma triglycerides (mg/dl) ² | 131 (94-196) |
| Log-Glucose (mg/dl) | 88 (83-93) |
| Insulin (mU/ml) | 8.4 (5.7-13.3) |
| Log-hs-CRP (mg/L) ² | 1.5 (1.1-2.4) |
| Log-HOMA-IR ² | 1.7 (1.1-2.8) |
| Dietary intake | |
| Total energy intake (cal/day) | 1,859.3 (1,555.5-2,111.8) ² |
| Total fat (g/day) ¹ | 89.5 ± 27.7 |
| Carbohydrates (g/day) | 197.6 (163.0- 51.3) ² |
| Protein (g/day) ¹ | 65.9 ± 25.7 |
| Calcium (mg/day) ² | 366.5 (204.6-543.7) |
| Iron (mg/day) ² | 9.1 (6.8-12.4) |
| Zinc (mg/day) ² | 6.9 (4.3-10.1) |
| Vitamin A (mg/day) ² | 406.3 (256.6-712.6) |
| Vitamin C (mg/day) ² | 58.6 (37.5-115.4) |
| Copper (mg/day) ² | 0.5 (0.3-0.7) |
| Family history of cardiometabolic disease | |
| Myocardial infarction, n (%) | 87 (36.4) |
| Stroke, n (%) | 42 (17.6) |
| Dyslipidemia, n (%) | 95 (39.7) |
| Diabetes, n (%) | 111 (46.4) |
| Hypertension, n (%) | 140 (58.6) |
| Obesity, n(%) | 81 (33.9) |
| Lifestyle variables | |
| No physical activity peer week, n (%) | 118 (49.4) |

WC: Waist circumference; BMI: Body mass index; hs- CRP: High sensitivity C reactive protein; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of insulin resistance

¹ Mean ± standard deviation

² Median (interquartile range)

We identified plasma triglycerides as the only lipid profile variable significantly and independently related to serum zinc levels in the entire group and among women. To our knowledge, this is the first report of a relationship between plasma triglycerides and serum zinc in a multivariate analysis. Previously, Tully *et al.* described a positive correlation of serum zinc with total and LDL cholesterol in elderly women (77-99 years old), and Laitinen *et al.* reported correlations with LDL-C, HDL-C, and total cholesterol in young people (3-18 years old) (14,15). However, He *et al.* did not find a relationship between serum zinc and lipid profile in men (16). Tully *et al.* supported their findings with red meat consumption, a source of zinc, and saturated fat. In contrast, our study found that the higher the total fat intake, the lower the serum zinc levels. We did not find similar studies evaluating total fat intake as a potential predictor of serum zinc levels.

Serum zinc levels could negatively respond to fat-load meals through the metal consumption in the peripheral tissues, as there is evidence of zinc as a promoter factor of insulin signaling (17). Another potential explanation for the inverse association between fat intake and zinc levels might lie in the pro-inflammatory effects of intracellular fat (18). Inflammation, in turn, triggers the sequestration of tissue zinc (19). Meanwhile, the positive association between

plasma triglyceride levels and serum zinc could be related to the lipolytic effects of serum zinc- α 2-glycoprotein (20). However, these hypotheses and other possible mechanisms need further evaluation.

Table 2. Univariate analysis With serum zinc levels as dependent variable in the whole group and by gender

| Variable | β coefficient | Standard error | p value |
|--------------------------------|---------------------|----------------|---------|
| Clinical variables | | | |
| BMI | -0.18036 | 0.239 | 0.452 |
| WC | 0.13669 | 0.083 | 0.104 |
| % Body fat | -0.27333 | 0.087 | 0.002 |
| SBP | 0.01147 | 0.053 | 0.831 |
| DBP | -0.01801 | 0.077 | 0.817 |
| Menopause | 2.42550 | 2.422 | 0.318 |
| Biochemical variables | | | |
| Cholesterol | 0.02452 | 0.025 | 0.340 |
| HDL-C | -0.09298 | 0.078 | 0.239 |
| LDL-C | -0.03552 | 0.030 | 0.243 |
| Log-Plasma triglycerides | 14.3445 | 3.610 | 0.00† |
| Log-Glucose | 41.2479 | 19.189 | 0.003 |
| Insulin | 0.91705 | 3.381 | 0.786 |
| Log-HOMA | 1.80126 | 3.176 | 0.571 |
| Log-hs-CRP | -0.50104 | 3.042 | 0.034 |
| Dietary intake | | | |
| Calories | -12.07119 | 7.711 | 0.116 |
| Total fat | -0.14774 | 0.030 | 0.00† |
| Carbohydrates | 5.92232 | 5.496 | 0.282 |
| Protein | 0.02194 | 0.034 | 0.524 |
| Calcium | 3.49406 | 2.660 | 0.190 |
| Iron | -1.03839 | 4.827 | 0.830 |
| Zinc | 0.06269 | 0.190 | 0.742 |
| Log-Vitamin A | 1.69669 | 1.900 | 0.393 |
| Log-Vitamin C | 1.66690 | 2.422 | 0.492 |
| Copper | 0.57591 | 1.518 | 0.705 |
| Family history | | | |
| Myocardial infarction | 0.53947 | 1.819 | 0.767 |
| Stroke | 1.77387 | 2.297 | 0.441 |
| Dyslipidemia | 2.43881 | 1.782 | 0.172 |
| Diabetes | -1.07516 | 1.754 | 0.541 |
| Hypertension | -1.74105 | 1.774 | 0.327 |
| Obesity | -3.81356 | 1.833 | 0.039 |
| Sociodemographic variables | | | |
| Gender (Female) | -7.21638 | 1.687 | 0.00† |
| Age | -0.07133 | 0.113 | 0.529 |
| Lifestyles | | | |
| No physical activity peer week | -0.64469 | 1.750 | 0.714 |

WC: Waist circumference; BMI: Body mass index; hs-CRP: High sensitivity C reactive protein; HDL-C, High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, Low-density lipoprotein cholesterol; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of insulin resistance.

Table 3. Multiple linear regression model¹ with serum zinc levels as the outcome

| Variable | β coefficient | Standard error | p value |
|---------------------------------|---------------------|----------------|----------------|
| % body fat | -0.07303 | 0.135 | 0.589 |
| Log-Plasma plasma triglycerides | 10.18376 | 3.901 | 0.010 |
| Log-hs-CRP | -3.19418 | 3.162 | 0.314 |
| Log-Glucose | 1.72965 | 19.498 | 0.929 |
| Total fat intake | -0.15065 | 0.031 | < 0.001 |
| Family history of obesity | -0.76590 | 1.805 | 0.672 |
| Gender (Female) | -4.77600 | 2.683 | 0.076 |

hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

¹The multiple linear regression model was built with variables related to serum zinc (p < 0.1) in a preliminary univariate analysis.

Table 4. Serum zinc's explanatory multiple model¹ adjusted for a preestablished set of covariates²

| Variable | β coefficient | Standard error | p value |
|---------------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
| % body fat | -0.07303 | 0.135 | 0.589 |
| Log-Plasma plasma triglycerides | 10.18376 | 3.901 | 0.010 |
| Log-hs-CRP | -3.19418 | 3.162 | 0.314 |
| Log-Glucose | 1.72965 | 19.498 | 0.929 |
| Total fat intake | -0.15065 | 0.031 | < 0.001 |
| Family history of obesity | -0.76590 | 1.805 | 0.672 |
| Gender (Female) | -4.77600 | 2.683 | 0.076 |

hs-CRP: high sensitivity C reactive protein

¹ The multiple linear regression model was built with variables related to serum zinc ($p < 0.1$) in a preliminary univariate analysis.

In this analysis, women presented lower zinc values than men, and female gender was a negative predictor of serum zinc levels. However, the relationship between serum zinc levels and gender is not conclusive. While our finding by gender aligns with those reported by Mariani *et al.* (21), other authors did not observe that relationship (22,23), and even Schumacher *et al.* had reported higher serum zinc levels in women (24). Although Andriollo-Sanchez *et al.* argued for the lack of difference in serum zinc by gender based on a low hormonal status in their middle-aged and old populations, the Mariani *et al.* study was conducted in healthy elderly subjects.

In our analysis, women presented a higher body fat percentage and hs-CRP levels than men, and these variables were inversely associated with serum zinc levels in univariate analysis. hs-CRP levels were significant serum zinc predictors in the multiple models if gender and body fat percentage were not included, while body fat percentage was found to be associated only if gender was not included in the multivariate analysis (data not shown). These findings are consistent with the hypothesis of a possible subclinical inflammation derived from adipose tissue as a modulator of serum zinc levels, as previously discussed.

Among the possible nutritional determinants of serum zinc levels, zinc intake was not a significant predictor. This finding is coherent with two explanations: First, serum zinc levels are not an ideal marker for assessing zinc status, except in cases of severe deficiency (25,26); and second, serum zinc levels are influenced or modulated by non-nutritional factors, as we found.

A non-significant correlation between zinc intake and serum zinc was described by Hyun *et al.* ($r = 0.005$; $p = 0.929$), but it became significant when zinc supplement consumption was added to zinc intake, although this correlation was weak ($r = 0.114$; $p = 0.027$) (27). Andriollo-Sanchez *et al.* also reported a weak but significant correlation between zinc intake and serum zinc ($r = 0.129$), but zinc intake was not discriminate between food and supplement consumption (22).

In agreement with our non-significant finding, Hennigar *et al.* did not find an association between zinc intake and serum levels of the same micronutrient in the U.S. general population (3). In contrast, some studies (25,28,29) have found significant increments in serum zinc levels after supplementation with zinc. It seems zinc supplement use could improve the relationship between intake and circulating levels, perhaps due to a better bioavailability of commercial zinc salts and a considerable increase in consumed zinc. However, bioavailability would depend on the type of supplement (*e.g.*, aqueous, tablets) and used salt (*e.g.*, zinc sulfate, histidinate) (30,31). The use of mineral or vitamin supplements was an exclusion criterion in our study, and therefore, the zinc intake is from nutritious sources.

There are limitations to the present study that need mentioning. The 24-hour recall survey covered only one day, and averaging data over two days might enhance the precision of individual intake estimations. Additionally, the study's cross-sectional nature limits our ability to establish cause-effect relationships. The group of individuals in the original project constituted a convenience sample. Hence, our findings should be compared with results from future population-based studies among individuals without non-communicable chronic diseases. Similarly, excluding individuals with overweight/obesity would have been advisable due to the potential effects of excess adiposity on the relationship between cardiometabolic determinants and serum zinc.

However, in Colombia, one out of every two individuals is overweight or obese (32), and excluding individuals with this condition would significantly impact the sample size and the ability to detect associations. Nevertheless, when the obtained relationships were adjusted for BMI and other covariates, they did not substantially change.

On the other hand, the recruited sample in our study is a strength in terms of apparently healthy condition, and the absence of potential confounding factors (tobacco use, multivitamin supplements, and medication consumption). Similarly, the evaluation of a wide range of cardiovascular risk markers and family cardiometabolic disease history (not limited to nutritional and anthropometric variables) as predictors of serum zinc levels is another advantageous aspect of the present research.

In summary, variables related to cardiovascular risk, such as plasma triglyceride levels, total fat intake, and hs-CRP levels, were identified as predictors for serum zinc levels. Further studies are required to confirm our findings and to evaluate possible mechanisms for the relationship between serum zinc and predictor variables.

References

1. Baltaci AK, Yuce K, Mogulkoc R. Zinc metabolism and metallothioneins. *Biol Trace Elem Res.* 2018;183:22-31. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1119-7>
2. Fernández-Cao JC, Warthon-Medina M, Moran VH, Arija V, Doepking C, Serra-Majem L, *et al.* Zinc intake and status and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2019;11:1027. <https://doi.org/10.3390/nu11051027>
3. Hennigar SR, Lieberman HR, Fulgoni 3rd VL, McClung JP. Serum zinc concentrations in the US population are related to sex, age, and time of blood draw but not dietary or supplemental zinc. *J Nutr.* 2018;148:1341-51. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy105>
4. Chausmer AB. Zinc, insulin and diabetes. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:109-15. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718735>
5. Wiernsperger N, Rapin J. Trace elements in glucometabolic disorders: An update. *Diabetol Metab Syndr.* 2010;2:70. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-2-70>
6. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition.* 2010;26:1050-7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2010.03.007>
7. Lohman TG. Applicability of body composition techniques and constants for children and youths. *Exerc Sport Sci Rev.* 1986;14:325-57.
8. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Books; 1988.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of LDL in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.

10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9. <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
11. Smith JCJ, Butrimovitz GP, Purdy WC. Direct measurement of zinc in plasma by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem*. 1979;25:1487-91.
12. Quintero S, Escobar E. Tabla de composición de alimentos. Segunda edición. Medellín: Centro de Atención Nutricional de Antioquia; 2001.p. 107.
13. Lang TA, Secic M. How to report statistics in medicine: Annotated guidelines for authors, editors, and reviewers. Philadelphia: ACP Press; 2006.
14. Laitinen R, Vuori E, Viikari J. Serum zinc and copper: Associations with cholesterol and triglyceride levels in children and adolescents. Cardiovascular risk in young Finns. *J Am Coll Nutr*. 1989;8:400-6. <https://doi.org/10.1080/07315724.1989.10720314>
15. Tully CL, Snowdon DA, Belcher JD. Serum zinc and plasma lipoproteins in elderly women: Findings from the nun study. *J Trace Elem Exp Med*. 1996;4:201-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-670X\(199605\)8:4<201::AID-JTRA2>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-670X(199605)8:4<201::AID-JTRA2>3.0.CO;2-P)
16. He JA, Tell GS, Tang YC, Mo PS, He GQ. Relation of serum zinc and copper to lipids and lipoproteins: The Yi People Study. *J Am Coll Nutr*. 1992;11:74-8. <https://doi.org/10.1080/07315724.1992.10718199>
17. Norouzi S, Adulcikas J, Sohal SS, Myers S. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLoS One*. 2018;13:e0191727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191727>
18. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, *et al*. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*. 2005;146:4192-9. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>
19. Tapiero H, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology: Zinc and metallothioneins. *Biomed Pharmacother*. 2003;57:399-411. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00081-7](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00081-7)
20. Xiao X, Li H, Qi X, Wang Y, Xu C, Liu G, *et al*. Zinc alpha 2 glycoprotein alleviates palmitic acid-induced intracellular lipid accumulation in hepatocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;439:155-64. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.003>
21. Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC, Mangialasche F, Malavolta M, Cecchetti R, *et al*. Antioxidant enzyme activities in healthy old subjects: Influence of age, gender and zinc status. *Biogerontology*. 2006;7:391-8. <https://doi.org/10.1007/s10522-006-9054-6>
22. Andriollo-Sanchez M, Hininger-Favier I, Meunier N, Toti E, Zaccaria M, Brandolini-Bunlon M, *et al*. Zinc intake and status in middle-aged and older European subjects: The ZENITH study. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59 (Suppl. 2):S37-41. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602296>
23. Romero CD, Sánchez PH, Blanco FL, Rodríguez Rodríguez E, Serra Majem L. Serum copper and zinc concentrations in a representative sample of the Canarian population. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16:75-81. [https://doi.org/10.1016/s0946-672x\(02\)80032-3](https://doi.org/10.1016/s0946-672x(02)80032-3)
24. Schumacher M, JL D, Corbella J. Zinc and copper levels in serum and urine: Relationship to biological, habitual and environmental factors. *Sci Total Environ*. 1994;148:67-72. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(94\)90376-x](https://doi.org/10.1016/0048-9697(94)90376-x)
25. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:1062-71. <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.6.1062>
26. Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr*. 2000;130 (Suppl. 5):S1350-4. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1350S>
27. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: The Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:715-21. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.3.715>
28. Bogden JD, Oleske JM, Lavenhar MA, Munves EM, Kemp FW, Bruening KS, *et al*. Zinc and immunocompetence in elderly people: Effects of zinc supplementation for 3 months. *Am J Clin Nutr*. 1988;48:655-63. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.3.655>

29. Gunasekara P, Hettiarachchi M, Liyanage C, Lekomwasam S. Effects of zinc and multiminerall vitamin supplementation on glycemic and lipid control in adult diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;26:53-60. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S16691>
30. Schölmerich J, Freudemann A, Köttgen E, Wietholtz H, Steiert B, Löhle E, *et al.* Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:1480-6. <https://doi.org/10.1093/ajcn/45.6.1480>
31. Solomons NW, Romero-Abal ME, Weiss G, Michalke B, Schumann K. Bioavailability of zinc from NutriSet zinc tablets compared with aqueous zinc sulfate. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:125-31. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.198>
32. Jimenez-Mora MA, Nieves-Barreto LD, Montano-Rodriguez A, Betancourt-Villamizar EC, Mendivil CO. Association of overweight, obesity and abdominal obesity with socioeconomic status and educational level in Colombia. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:1887-98. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S244761>

Original article

Clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia that developed SARS-CoV-2 infection

Karen M. Férez-Bonelo^{1,2}, María B. Iriarte-Durán², Oscar Giraldo², Luis G. Parra-Lara^{2,3,4}, Veline Martínez^{2,4}, María A. Urbano³, Guillermo Guzmán^{1,2}

¹ Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

³ Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴ Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Introduction. Diabetes and stress hyperglycemia have been related with poorer clinical outcomes in patients infected by SARS-CoV-2 and at risk for severe disease.

Objective. To evaluate clinical outcomes in three groups of patients (with diabetes, without diabetes and with stress hyperglycemia) with SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted in Cali (Colombia).

We included patients 18 years old or older with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection, managed in the emergency room, hospitalization, or intensive care unit between March 2020 and December 2021. Immunocompromised patients and pregnant women were excluded. Patients were classified into three groups: without diabetes, with diabetes, and with stress hyperglycemia. A comparison between the groups was performed.

Results. A total of 945 patients were included (59.6% without diabetes, 27% with diabetes, and 13.4% with stress hyperglycemia). Fifty-five-point three percent required intensive care unit management, with a higher need in patients with stress hyperglycemia (89.8%) and diabetes (67.1%), with no difference between these groups ($p = 0.249$). We identified a higher probability of death in the group with stress hyperglycemia versus the one without diabetes (adjusted OR = 8.12; 95% CI: 5.12-12.88; $p < 0.01$). Frequency of acute respiratory distress syndrome, need for invasive mechanical ventilation, use of vasopressors and inotropes, need for *de novo* renal replacement therapy, and mortality was higher in patients with metabolic alterations (diabetes and stress hyperglycemia).

Conclusions. Diabetes and stress hyperglycemia were associated with worse clinical outcomes and mortality in patients with COVID-19. These patients should be identified early and considered them high risk at the COVID-19 diagnosis to mitigate adverse outcomes.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; diabetes mellitus; hyperglycemia; intensive care units; mortality.

Desenlaces clínicos de los pacientes con diabetes e hiperglucemia de estrés que presentaron infección por SARS-CoV-2

Introducción. La diabetes y la hiperglucemia de estrés se han relacionado con peores desenlaces clínicos en pacientes infectados por SARS-CoV-2 y con riesgo de enfermedad grave.

Objetivo. Evaluar los resultados clínicos en tres grupos de pacientes (con diabetes, sin diabetes o con hiperglucemia de estrés) con infección por SARS-CoV-2.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte en Cali (Colombia). Se incluyeron pacientes de 18 años o más, con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 atendidos en urgencias, hospitalización o unidad de cuidados intensivos entre marzo de 2020 y diciembre de 2021. Se excluyeron los pacientes inmunocomprometidos y las mujeres embarazadas. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos: sin diabetes, con diabetes y con hiperglucemia de estrés. Se realizó una comparación entre los grupos.

Resultados. Se incluyeron 945 pacientes (59,6 % sin diabetes, 27 % con diabetes y 13,4 % con hiperglucemia de estrés). El 55,3 % requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos, con mayor necesidad por parte de los pacientes con hiperglucemia de estrés (89,8 %) y diabetes (67,1%), sin diferencia entre estos grupos ($p = 0,249$). Se observó una mayor probabilidad de muerte en el grupo con hiperglucemia de estrés versus sin diabetes (OR ajustado = 8,12; IC_{95%}: 5,12-12,88; $p < 0,01$). La frecuencia de síndrome de distrés respiratorio agudo, necesidad de ventilación mecánica invasiva, uso de vasopresores e inotrópicos, necesidad de terapia de reemplazo renal *de novo* y mortalidad fue mayor en pacientes con alteraciones metabólicas (diabetes e hiperglucemia de estrés).

Conclusiones. La diabetes y la hiperglucemia de estrés se asociaron a peores resultados clínicos y mortalidad en pacientes con COVID-19. Estos pacientes deben ser identificados

Received: 29/07/2023

Accepted: 31/01/2024

Published: 31/01/2024

Citation:

Férez-Bonelo KM, Iriarte-Durán MB, Giraldo O, Parra-Lara LG, Martínez V, Urbano MA, *et al.* Clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia that developed SARS-CoV-2 infection. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):73-88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7095>

Corresponding author:

Karen M. Férez-Bonelo, Servicio de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Carrera 98 N°18-49, Cali, Colombia
karen.feriz@fvl.org.co

Author's contributions:

Karen M. Férez-Bonelo, Veline Martínez and Guillermo Guzmán conceived and designed the analysis. María B. Iriarte-Durán, Oscar Giraldo and María A. Urbano collected the data. Karen M. Férez-Bonelo, María B. Iriarte-Durán and Luis G. Parra-Lara contributed data or analysis tools and performed the analysis. All the authors participated in writing the paper.

Funding:

Not funded.

Conflicts of interest:

None declared.

tempranamente y considerados de alto riesgo al momento del diagnóstico de COVID-19 para mitigar los desenlaces adversos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; diabetes mellitus; hiperglucemia; unidades de cuidados intensivos; mortalidad.

In December 2019, the world saw how SARS-Cov-2 infection started taking thousands of lives (1) being the COVID-19 epidemic declared a public health emergency by the World Health Organization (WHO) on January 30th, 2020 and characterized as a pandemic on March 11th, 2020 (2). In Colombia, according to the *Instituto Nacional de Salud*, the number of confirmed cases was 6,305,562 with a total of 141,746 deceased patients (3).

The mechanisms of glycemic disturbances in COVID-19 include several complex and interrelated etiologies, including impairments in glucose disposal and insulin secretion, stress hyperglycemia, preadmission diabetes, and steroid-induced diabetes. Additionally, factors that have been identified, such as preexisting diabetes, poor glycemic control (age, sex, comorbidities, obesity, inflammation, pro-coagulative state), COVID-19 severity (SARS-CoV-2 β -cell tropism, cytokine storm, stress) that contribute to new-onset diabetes show a bidirectional relationship between type 2 diabetes, hyperglycemia, and COVID-19 (4). That is why diabetes is a risk factor for developing severe COVID-19 with a higher risk of related adverse outcomes (5-8).

Severe hyperglycemia is common in critically ill patients and is often a marker of disease severity (9). Stress hyperglycemia negatively affects the outcomes of patients with and without diabetes hospitalized due to infections. Evidence suggests that stress hyperglycemia alters the immune response against infection, increases the release of pro-inflammatory chemokines, generates abnormalities in the coagulation system, increases oxidative stress, induces greater bronchial hyperreactivity, and promotes airway fibrosis (10).

As for the greater risk in patients with metabolic alterations of glucose, such as diabetes and stress hyperglycemia in the current SARS-CoV-2 pandemic scenario, there are further studies needed in different population groups that allow the establishment of expected clinical outcomes for each one. This study aimed to evaluate the clinical outcomes in patients with diabetes and stress hyperglycemia who developed SARS-CoV-2 infection.

Materials and methods

Design and setting

A retrospective cohort study was conducted at the *Fundación Valle del Lili*, in Cali (Colombia), a non-profit university hospital serving as a reference center for all the Colombian southwest, affiliated with the *Facultad de Ciencias de la Salud* from the *Universidad ICESI*. In Colombia, the prevalence of diabetes in 2021 was around 10%, according to the International Diabetes Federation (11). The high-cost account reported the incidence of diabetes in men as 2.98 and 3.77 in women per 100,000 inhabitants. The highest proportion of newer cases occurs between 55 and 69 years of age, accounting for 43.77% of incidence (12).

In the country, most COVID-19 cases occurred in the age group that comprises between 30 and 39 years: 52.52% corresponded to women, 97.01% were mild cases, the death rate was 2.5 per 100 cases, and the three main comorbidities were hypertension (6,416), diabetes (3,901), and kidney disease (2,226 cases) (13).

Ethics statement

The *Comité de Ética en Investigación Biomédica* at *Fundación Valle del Lili* approved this study (IRB/EC 1566), and it was conducted after the Declaration of Helsinki and Resolution 8430/1993 from the Colombian *Ministerio de Salud y Protección Social*. There was no process of written consent, because data was gathered through clinical records and databases from the clinical and microbiology laboratories.

Patients and data

The selected population were patients treated between March 2020 and December 2021 for COVID-19. Patients 18 years old or more, from both sexes, admitted to the hospital and managed either in the emergency room, hospitalization or in the intensive care unit were eligible.

SARS-CoV-2 infection cases

SARS-CoV-2 cases were patients with clinical or epidemiological criteria and a viral antigen detection test, or presence of SARS-CoV-2 antibodies, or patients with a positive viral real-time RT-PCR test assay regardless of clinical or epidemiological criteria (according with the WHO definitions). The clinical criteria were acute onset of fever and cough (influenza-like illness) or acute onset of three or more of any signs or symptoms (fever, cough, weakness/fatigue, headache, myalgia, sore throat, coryza, dyspnea, nausea, diarrhea or anorexia). The epidemiological criteria were contact of a probable, confirmed or linked case to a COVID-19 cluster.

SARS-CoV-2 infections were diagnosed with nasopharyngeal swabs using the CDC 2019-nCoV real-time RT-PCR diagnostic panel protocol (CDC, Atlanta, Georgia, USA), Viasure® SARS-CoV-2 real-time PCR detection kit (Certest Biotec S.L., Zaragoza, Spain), Allplex™ 2019-nCoV assay (Seegene Inc, Seoul, South Korea), or AccuPower® SARS-CoV-2 multiplex real-time RT-PCR Kit (Bioneer Corporation, Daedeok-gu, South Korea). Measurement of IgG and IgM antibodies against SARS CoV-2 was through a chemiluminescence assay (Abbott Architect Assays, Chicago, Illinois). All diagnosis tests were performed in the hospital, and cases were obtained from the clinical records and laboratory databases.

Exclusion criteria

Immunocompromised and pregnant patients were excluded.

Cases classification

Patients included were classified in three groups: without diabetes, with diabetes (known diagnosis, or HbA1c > 6.5%) and with stress hyperglycemia (defined as blood glucose levels > 180 mg/dl and HbA1c < 6.5%, or blood glucose levels > 180 mg/dl, without HbA1c measurement during the hospitalization). This cut-off to define stress hyperglycemia is based on the criteria of some scientific associations like the Endocrine Society (14); it is also the maximum upper limit for the initiation of insulin therapy in the hospital setting, and some studies showed there are worse clinical outcomes associated with this level of blood glucose (15,16).

Variables and outcomes

Demographic, clinical, laboratory tests, treatment (need of insulin, required insulin dose, glycemic control during hospitalization and development of diabetic ketoacidosis) and complications variables were collected retrospectively from the clinical records of all patients. Old age was defined as higher than or equal to 65 years old; cardiovascular event as the group of coronary disease, heart failure and arrhythmias; chronic kidney disease as a glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² calculated by the CKD-EPI equation (17); hypertension as a patient with a known diagnosis following the criteria given by the Eight Joint National Committee (18) or the use of anti-hypertensive medication. Body mass index (BMI) was determined by weight and height at hospital admission (kg/m²).

The clinical outcomes evaluated during the follow-up while the patient was hospitalized were in-hospital stay (intensive care unit and general hospitalization), sequential organ failure assessment (SOFA) score, acute respiratory distress syndrome, need for invasive mechanical ventilation, use of vasopressor and/or inotrope support, *de novo* renal replacement therapy and death. The information related to these outcomes was collected in a database retrospectively after reviewing the medical records.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of the data. Data distribution was evaluated with the Shapiro-Wilk test. Numerical variables comparison between groups was performed with the Mann-Whitney's U test or t of Student regarding the data distribution; the chi squared test was used for categorical variables.

Odds ratios (OR) were calculated with corresponding 95% confidence intervals (CI) through logistic regression for qualitative variables to measure the association. For outcomes involving quantitative variables, β -coefficients were obtained using linear regression. Graphic representations of serum glucose levels were also provided for each group. Statistically significant differences were considered if the p value was less than 0.05. Performed analyses were further refined by adjusting for potential confounding factors. Specifically, the models were adjusted for heart disease, chronic kidney disease, hypertension, and angiotensin II receptor blocker use.

Study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at *Fundación Valle del Lili* (19,20). All analyses were performed using Stata™, version 14.0 (StataCorp LP, College Station, TX).

Results

We included a total of 945 patients with confirmed COVID-19 diagnosis: 563 did not have diabetes (59.6%), 255 had diabetes (27%), and 127 presented stress hyperglycemia (13.4%). The patient selection flow chart is shown in figure 1.

Population characteristics

Table 1 presents the demographic and clinical characteristics of patients at hospital admission. Ages ranged between 18 and 99 years; the youngest population belonged to the group without diabetes ($p < 0.001$). Most were men (63.1%), but there was no significant difference regarding sex or BMI in the different groups (median = 27.1 kg/m²; IQR: 24.4-30.5 kg/m²).

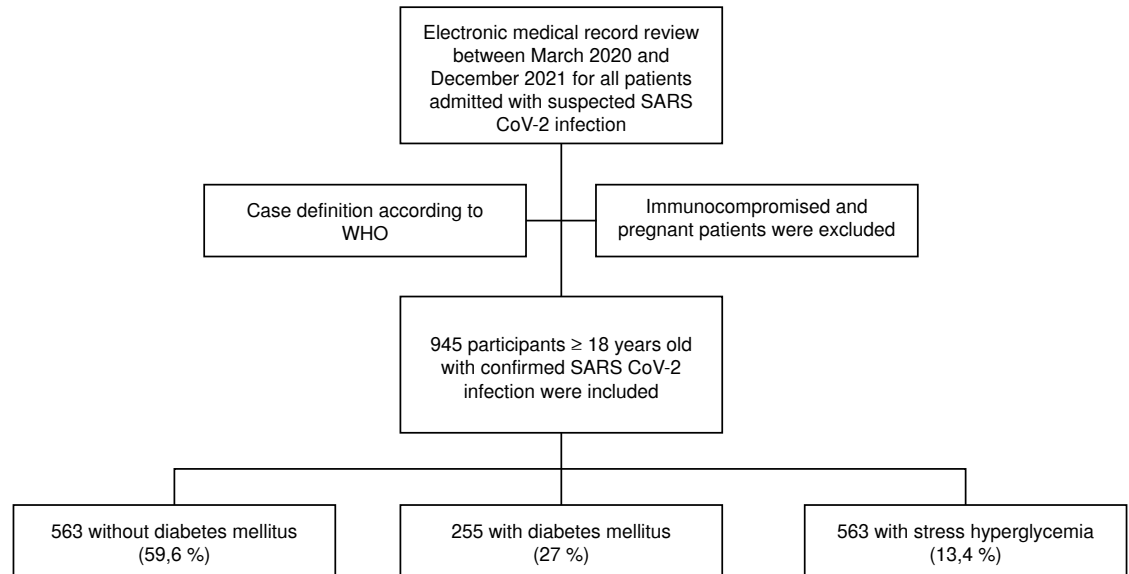


Figure 1. Patient selection flow chart

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients included in the study (N = 945).

| Characteristics | Total (N = 945) | Without diabetes (n = 563) | Diabetes n = 255 | Stress hyperglycemia n = 127 | p-value |
|--|------------------|----------------------------|------------------|------------------------------|---------|
| Demographic | | | | | |
| Age (years), median (IQR) | 61 (50-72) | 57 (45-68) | 66 (57-73) | 67 (56 - 76) | < 0,001 |
| Male sex, n (%) | 596 (63,1) | 347 (61.6) | 166 (65.1) | 83 (65.4) | 0.540 |
| Clinical | | | | | |
| BMI (kg/m2), median (IQR) | 27.1 (24.4-30.5) | 27.1 (24.2-30.1) | 27.4 (24.8-31.3) | 26.8 (24.2-30.1) | 0.184 |
| Comorbidities, n (%) | | | | | |
| Hypertension | 427 (45.2) | 205 (36.4) | 163 (63.9) | 59 (46.5) | < 0.001 |
| Chronic kidney disease | 99 (10.5) | 41 (7.3) | 44 (17.3) | 14 (11.0) | < 0.001 |
| Neoplasms | 97 (10.3) | 57 (10.1) | 25 (9.8) | 15 (11.8) | 0.819 |
| Heart disease | 96 (10.2) | 41 (7.3) | 40 (15.7) | 15 (11.8) | 0.001 |
| Coronary artery disease | 56 (58.3) | 20 (48.8) | 28 (70.0) | 8 (53.5) | 0.140 |
| Cerebrovascular disease | 34 (3.6) | 20 (3.6) | 11 (4.3) | 3 (2.4) | 0.614 |
| Chronic obstructive lung disease | 32 (3.4) | 17 (3.0) | 10 (3.9) | 5 (3.9) | 0.863 |
| Chronic heart failure | 26 (27.1) | 10 (24.4) | 11 (27.5) | 5 (33.3) | 0.705 |
| Arrhythmias | 25 (2.6) | 8 (1.4) | 12 (4.7) | 5 (3.9) | 0.372 |
| Pulmonary hypertension | 6 (0.6) | 5 (0.8) | 1 (0.4) | - | 0.158 |
| Smoking, n (%) | 71 (7.5) | 38 (6.7) | 21 (8.2) | 12 (9.5) | 0.508 |
| Drugs, n (%) | | | | | |
| ACEI | 38 (4) | 19 (3.4) | 14 (5.5) | 5 (3.9) | 0.361 |
| ARB | 300 (31.7) | 136 (24.2) | 122 (47.8) | 42 (33.1) | < 0.001 |
| Laboratory | | | | | |
| Glycated hemoglobin (%), median (IQR) | 7.2 (6.5-8.4) | NA | 7.3 (6.7-8.7) | 6.2 (5.7-6.3) | < 0.001 |
| Thrombocytopenia (< 150.000/μl) n (%) | 41 (4.3) | 27 (4.8) | 4 (1.6) | 10 (7.9) | 0.012 |
| Neutrophil/lymphocyte rate, median (IQR) | 6.3 (3.4-11.0) | 5.5 (3.0-10.4) | 6.7 (3.9-11.1) | 8.9 (5.1-14.7) | < 0.001 |
| C-reactive protein (mg/dl), median (IQR) | 11.1 (5.4-21.2) | 8.9 (3.9-18.8) | 14.1 (6.9-23.8) | 15.6 (9.5-25.7) | < 0.001 |
| Erythrocyte sedimentation rate (mg/dl), median (IQR) | 28 (13-40) | 22 (13-46) | 37 (30-43) | 24.5 (12-30) | 0.238 |
| Interleukin 6, median (IQR) | 31.1 (9.9-92.9) | 28.3 (6.6-91.8) | 32.4 (10.2-101) | 31.1 (13.4-86.8) | 0.830 |
| D-dimer (μg/ml), median (IQR) | 1 (0.6-1.8) | 0.9 (0.5-1.5) | 1.1 (0.6-2.0) | 1.4 (0.9-5.5) | < 0.001 |
| Ultra-high sensitivity troponin-I (ng/l), median (IQR) | 7.7 (3.4-25.9) | 5.35 (2.6-16.9) | 10.6 (4.4-44.6) | 17.9 (7.9-85.4) | < 0.001 |

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin II receptor blocker; IQR: Interquartile range

Cardiovascular comorbidities were present in 10.2% of patients, being more frequent in patients with diabetes than in the other groups (15.7%; $p < 0.001$). Hypertension was higher in the diabetes group (63.9%; $p < 0.001$), like chronic kidney disease (17.3%; $p < 0.001$). There were no differences with smoking, cerebrovascular events, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and neoplasms among groups.

Patients with diabetes and stress hyperglycemia presented a higher increase in the neutrophil/lymphocyte ratio, serum concentration of C-reactive protein, D-dimer, and ultra-high sensitivity cardiac troponin-I compared to the group without diabetes.

When evaluating the population with diabetes ($n = 225$), we found that metformin was the most used medicine for outpatient management (43% of the cases). Twenty-five-point-nine percent of the patients used insulin at the admission (median insulin dose was 34 IU/day; IQR: 20-50 IU/day), 9.8% received DPP-4 inhibitors, 4.7% SGLT2 inhibitors, 2.7% sulfonylureas, and 1.9% GLP-1 receptor agonist. The median HbA1c was 7.2% (IQR: 6.5-8.42).

Clinical outcomes during hospitalization

Median in-hospital stay was 11 days (IQR: 5-23 days) for patients with diabetes and 17 days for stress hyperglycemia (IQR: 10-29 days) with a statistically significant difference ($p < 0.001$); 55.3% of the population required intensive care unit management. The need for intensive care unit transfer was higher in patients with stress hyperglycemia (89.8%) and diabetes (67.1%) than in the group without diabetes (42.3%) as well as intensive care unit stay (12 and 11 days versus 6 days, respectively; $p < 0.001$) (table 2).

Patients with diabetes and stress hyperglycemia had higher chances of acute respiratory distress syndrome, invasive mechanical ventilation need, vasopressor and inotrope support, and *de novo* renal replacement therapy requirement compared to normoglycemic patients (table 3). We found a higher likelihood of death in patients with the previously mentioned abnormalities, differences that kept on showing in the logistic regression model.

Table 2. Level of healthcare attention and stay-in times of the included patients

| Characteristics | Total (N = 945) | Without diabetes (n = 536) | Diabetes (n = 255) | Stress hyperglycemia (n = 127) | p value |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------|
| Inpatient hospital stay (days), median (IQR) | 8 (4-18) | 6 (3-12) | 11 (5-23) | 17 (10-29) | < 0.001 |
| Transfer to general hospitalization rooms, n (%) | 422 (44.7) | 325 (57.7) | 84 (32.9) | 13 (10.2) | < 0.001 |
| Stay-in time in general hospitalization rooms (days), median (IQR) | 4 (2-7) | 4 (2-7) | 4 (2-7) | 7 (4-11) | 0.171 |
| ICU transfer, n (%) | 523 (55.3) | 238 (42.3) | 171 (67.1) | 114 (89.8) | - |
| ICU stay-in time (days), median (IQR) | 8 (4-16) | 6 (3-11) | 11 (5-18) | 12 (7-22) | < 0.001 |
| Steroid use, n (%) | 757 (80.1) | 415 (73.7) | 221 (86.7) | 121 (95.3) | < 0.001 |

IQR: interquartile range. ICU: intensive care unit

Table 3. Clinical outcomes of patients with glucose alterations (diabetes and stress hyperglycemia) compared to normoglycemic patients during inpatient hospital stay.

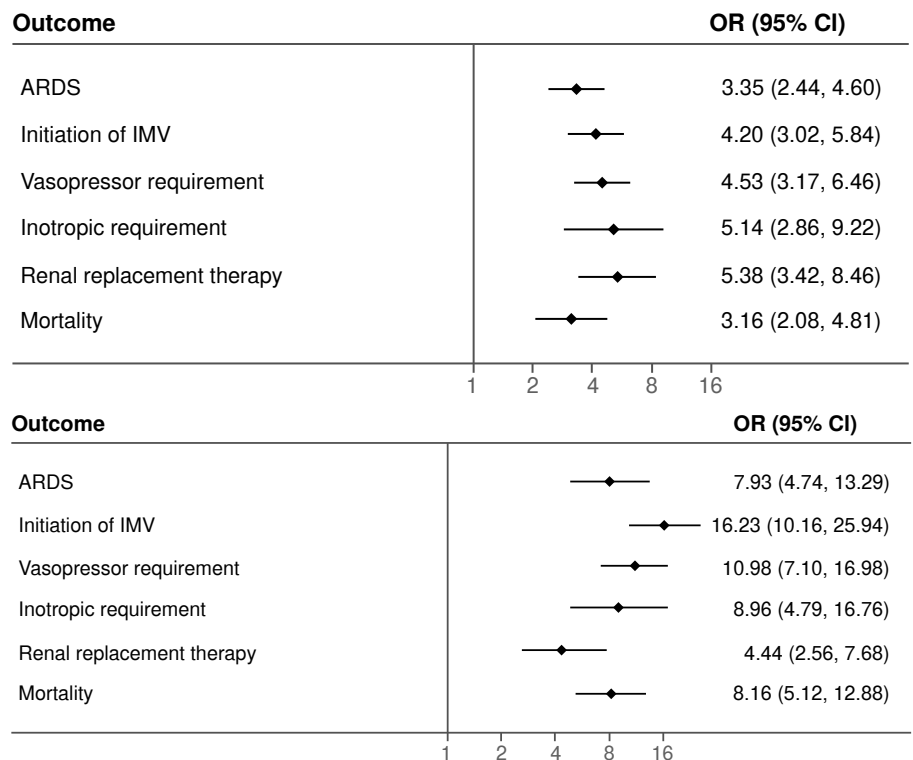
| Clinical outcomes | Diabetes OR (95% CI) | Stress hyperglycemia OR (95% CI) |
|---|-------------------------|-------------------------------------|
| Logistic regression model | | |
| ARDS | 3.35 (2.44-4.60) | 7.93 (4.74-13.29) |
| Invasive mechanical ventilation | 4.20 (3.02-5.84) | 16.23 (10.16-25.94) |
| Vasopressor requirement | 4.53 (3.17-6.46) | 10.98 (7.10-16.98) |
| Inotrope requirement | 5.14 (2.86-9.22) | 8.96 (4.79-16.76) |
| De novo renal replacement therapy requirement | 5.38 (3.42-8.46) | 4.44 (2.567.68) |
| ICU requirement | 2.78 (2.04-3.79) | 11.97 (6.59-21.77) |
| Mortality | 3.16 (2.08-4.81) | 8.12 (5.12-12.88) |
| Linear regression model | | |
| SOFA score | 1.63 (1.10-2.17) | 2.30 (1.67-2.93) |
| Inpatient stay in general hospitalization rooms | 6.62 (3.86-9.37) | 13.48 (9.90-17.06) |
| ICU stay-in time | 5.78 (3.11-8.45) | 8.16 (5.17-11.16) |

ARDS: acute respiratory distress syndrome; ICU: intensive care unit; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Clinical outcomes in intensive care unit

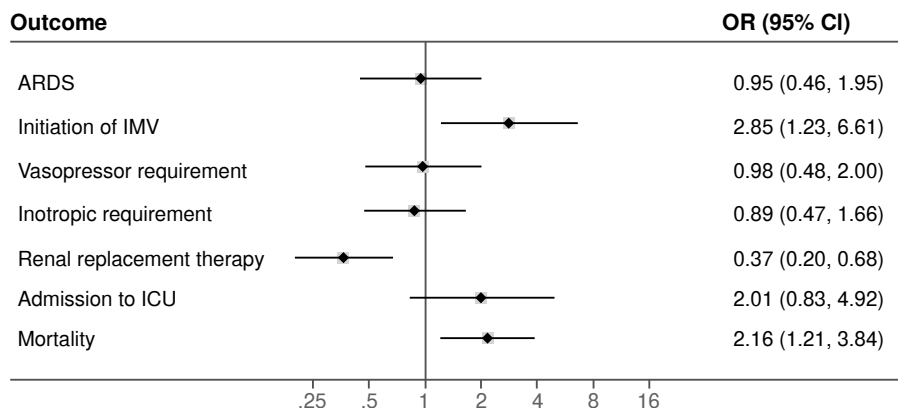
Considering the sample size for each group, adjustments were made solely for heart disease, chronic kidney disease, hypertension, and angiotensin II receptor blocker use; the choice of these specific variables aimed to balance the need for adjustment with maintaining parsimony.

Figure 2 presents the clinical outcomes of 523 patients that required intensive care unit management. Patients with diabetes had higher probabilities of developing acute respiratory distress syndrome (OR = 3.35; 95% CI: 2.44-4.60), invasive mechanical ventilation requirement (OR = 4.20; 95% CI: 3.02-5.84), vasopressor (OR = 4.5; 95% CI: 3.17-6.46) and inotrope support need (OR = 5.14; 95% CI: 2.86-9.22), and renal replacement therapy (OR = 5.38; 95% CI: 3.42-8.46) than those with normoglycemia. Patients with stress hyperglycemia had higher probabilities of developing acute respiratory distress syndrome (OR = 7.93; 95% CI: 4.74-13.29), invasive mechanical ventilation requirement (OR = 16.23; 95% CI: 10.16-25.94), vasopressor (OR = 10.98; 95% CI: 7.10-16.98) and inotrope support need (OR = 8.96; 95% CI: 4.79-16.76), and renal replacement therapy (OR = 4.44; 95% CI: 2.56-7.68) than those with normoglycemia. Differences that kept true after adjusting for the logistic regression model (figure 3). We found that the presence of diabetes (OR = 3.16; 95% CI: 2.08-4.81) and stress hyperglycemia (OR = 8.16; 95% CI: 5.12-12.88) significantly increased the risk of death when compared with those with normoglycemia.



ARDS: acute respiratory distress syndrome; IMV: invasive mechanical ventilation

Figure 2. Clinical outcomes of patients treated in the intensive care unit (n = 523).



ARDS: acute respiratory distress syndrome; IMV: invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit
 Note: SOFA score and inpatient stay in intensive care unit variables were not included.

Figure 3. Logistic regression model between diabetes and stress hyperglycemia for clinical outcomes

Body mass index, age, and sex effect

When adjusting the effect of BMI on mortality for those with diabetes versus those without diabetes, we found that the presence of diabetes increased the risk of death independent of BMI. In patients with obesity, the absence of diabetes behaved as a protective factor (OR = 0.40; 95% CI: 0.16-0.97; p = 0.042).

The analysis reported that the risk of death is directly related to age. When suffering from diabetes, mortality increases independent of age, observing a trend worse in those with diabetes and old age (OR = 42.85; 95% CI: 10.18-180.42; p < 0.001). In patients from 18-49 years of age, the risk was higher (OR = 12.07; 95% CI: 1.91-76.23; p = 0.008) than in the 50-64 years old group (OR = 8.74; 95% CI: 1.81-42.08; p = 0.007). When adjusted to diabetes, the sex category compelled a significantly higher risk of death in men (OR = 4.54; 95% CI: 2.42-8.53; p < 0.001). Nonetheless, both sexes had a higher chance of death when diabetes was present independent of sex.

We discovered that patients with stress hyperglycemia have a higher risk of dying independent of BMI versus those with diabetes, and in patients with obesity, the lack of stress hyperglycemia behaved as a protective factor (OR = 0.39; 95% CI: 0.16-0.97; p = 0.042). In relation to age and sex, the probability of death increases with the presence of stress hyperglycemia, being highest in those older than 65 years; as it happened in the diabetes group, patients with stress hyperglycemia between 18 and 49 years had higher chances of death (OR = 59; 95% CI: 11.26-309.10; p < 0.001) than those between 50-64 years (OR = 28.55; 95% CI: 5.97-136.59; p < 0.001)

Our analysis of mortality revealed that diabetes is an independent risk factor for increased mortality (OR = 2.55; 95% CI: 1.60-4.08; p < 0.001). Moreover, it increased when adjusted to concomitant heart disease if both conditions were present (OR = 8.41; 95% CI: 4.17-16.97; p < 0.001). The trend remains when adjusting for chronic kidney disease (OR = 7.54; 95% CI: 3.79-14.99; p < 0.001) and hypertension (OR = 4.03; 95% CI: 2.33-6.94; p < 0.001). With stress hyperglycemia the same findings were obtained, having a higher probability of dying in patients with stress

hyperglycemia than those without it, worsening if two pathologies were present (heart disease: OR = 17.07; 95% CI: 5.80-50.27; $p < 0.001$; chronic kidney disease: OR = 8.98; 95% CI: 2.97-27.16; $p < 0.001$; hypertension: OR = 9.73; 95% CI: 5.05-18.78; $p < 0.001$).

Glycemic control

The HbA1c value was obtained before inpatient admission in 149 patients. Median HbA1c for patients with diabetes mellitus was 7.3% (IQR: 6.7-8.7); 11.5% (13 / 113) of the patients had a value inferior to 6.5%.

In-hospital glycemic control was studied in 374 patients: 86.6% were out of treatment goals. In these patients, there was a higher frequency of acute respiratory distress syndrome, invasive mechanical ventilation, vasopressor support requirement, inpatient hospitalization time, and intensive care unit transfer need (table 4).

Diabetes versus stress hyperglycemia

We found that patients with diabetes presented a higher frequency of hypertension (63.9%; $p = 0.001$) and angiotensin II receptor blockers use (47.8%; $p = 0.006$) compared with the stress hyperglycemia group. There were no differences regarding age, heart disease, chronic kidney disease or angiotensin-converting enzyme inhibitors use.

With respect to inflammatory markers, NLR, D-dimer, and ultra-high sensitivity troponin-I values were higher in patients with stress hyperglycemia.

Inpatient global stay was significantly higher in those with stress hyperglycemia ($p < 0.001$), and there was no difference in intensive care unit stay time. Patients with stress hyperglycemia had higher chances of requiring invasive mechanical ventilation (OR = 2.85; 95% CI: 1.23-6.61; $p = 0.001$); likewise, the risk of dying was higher in this group (OR 2.15; 95% CI: 1.20-3.84; $p = 0.009$) (figure 3).

Table 4. Clinical outcomes according to glycemic control

| Characteristics | Glycemic control during hospitalization | | p value |
|--|---|---------------------------------------|---------|
| | Out of goals (n = 324) | Within goals [‡] (n = 50) | |
| SOFA score, median (IQR)* | 4 (3-7) | 4 (2-5) | 0.081 |
| ARDS, n (%) | 260 (80.2) | 27 (54.0) | < 0.001 |
| IMV requirement, n (%) | 196 (60.5) | 21 (42.0) | 0.014 |
| Vasopressor requirement, n (%) | - | 17 (34.0) | 0.047 |
| Inotrope requirement, n (%) | 57 (17.6) | 9 (18.0) | 0.944 |
| <i>De novo</i> renal replacement therapy, n (%) | 81 (25.0) | 11 (23.4) | 0.761 |
| Diabetic ketoacidosis, n (%) | 15 (4.6) | 1 (2.0) | 0.399 |
| Inpatient stay-in general hospitalization rooms, median (IQR) [†] | 14 (7-27) | 8 (3-21) | 0.004 |
| Location of hospitalization, n (%) | | | |
| General hospitalization rooms, n (%) | 66 (20.4) | 23 (46.0) | < 0.001 |
| ICU, n (%) | 258 (79.6) | 27 (54.0) | |
| ICU inpatient stay, median (IQR)* | 12 (7-21) | 12 (5-19) | 0.673 |
| Mortality, n (%) | 102 (31.5) | 8 (16.0) | 0.025 |

* n = 196/324 and n = 29/50, respectively

† n = 317/324 and n = 50/50, respectively

‡ Glycemic levels between 140-180 mg/dl

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ARDS: acute respiratory distress syndrome; IMV: invasive mechanical ventilation; ICU: intensive care unit

When adjusting for BMI, normal-weight or overweight in the stress hyperglycemia group, compared with patients with diabetes in the same BMI category, had a higher probability of dying. Obese patients with stress hyperglycemia did not have higher statistically significant chances of dying.

Related to age, having over 65 years was associated with a higher risk of death in both groups, being significantly higher in those older than 65 with stress hyperglycemia (OR = 8.80; 95% CI: 2.40-32.29; $p = 0.001$); in the 18-49 year-old group, this probability was three times higher (OR = 4.89; CI: 1.09-21.95; $p = 0.001$) for those who had stress hyperglycemia; and it was not significant in the 50-64 year-old group (OR = 2.37; 95% CI: 0.58-9.60; $p = 0.228$). Stress hyperglycemia increases the risk of death independent of the sex.

Discussion

To our knowledge, this is the first study that compares the clinical outcomes of COVID-19 patients suffering from diabetes or stress hyperglycemia with those without these conditions in Latin America and the Caribbean.

The proportion of diabetes in the study was 27%. Previous studies have shown the prevalence of diabetes in patients hospitalized due to COVID-19 ranging between 5 and 20%, being higher as the severity of the disease increases (21).

The need for intensive care unit transfer in our population was 42%, a high number compared to what has been published for COVID-19 in general (22,23). Nonetheless, it can be because our institution is a regional reference center for high-complexity pathologies.

Diabetes and stress hyperglycemia have been associated with higher mortality. The finding of higher mortality in the diabetes group (adjusted OR = 3.16; 95% CI: 2.08-4.81) and the stress hyperglycemia group (adjusted OR = 8.12; 95% CI: 5.12-12.88) that developed COVID-19 is consistent with the reported literature in other population groups. A meta-analysis that included 83 studies performed in China, USA, France, Italy, Australia, and the United Kingdom with 78,874 patients admitted to inpatient treatment due to COVID-19 found that preexisting diabetes was related to approximately twice the risk of having severe or critical COVID-19 ($n = 22$ studies; random effects OR = 2.10; 95% CI: 1.71-2.57; $I^2 = 41.5\%$) and with threefold the risk of inpatient mortality ($n = 15$ studies; random effects OR = 2.68; 95% CI: 2.09-3.44; $I^2 = 46.7\%$) (24). Another meta-analysis that included 33 studies, conducted mainly in China, showed that diabetes in patients with COVID-19 was associated with an increase in twice the mortality and severity of COVID-19, compared to the without diabetes group (combined OR = 1.90; 95% CI: 1.3 -2.64; $p < 0.01$) (25).

The impact of diabetes on mortality increases if patients on top of it suffer from cardiovascular disease, chronic kidney disease, or hypertension. Another meta-analysis that comprised 35 studies conducted in China, France, Italy, Greece, and USA discovered that cardiovascular disease was strongly associated with both severity and mortality in COVID-19 patients (random effects OR = 4.02; 95% CI: 2.76-5.86; $I^2 = 53.08$; and random effects OR = 6.34; 95% CI: 3.71-10.84; $I^2 = 50.14$), meanwhile, diabetes and hypertension were moderately associated with severity (diabetes: random effects OR = 2.35; 95% CI: 1.80-3.06;

$I^2=34.78$; hypertension: random effects OR = 2.98; 95% CI: 2.37-3.75; $I^2= 49.89$) and mortality (diabetes: random effects OR = 2.50; 95% CI: 1.74-3.59; hypertension: random effects OR = 2.88; 95% CI: 2.22-3.74; $I^2= 35.57$) (26). Regarding chronic kidney disease, a meta-analysis of observational studies that included 13 studies adding up to a total of 18,822 patients found that the presence of diabetes in patients with chronic kidney disease with COVID-19 was correlated with a greater risk of mortality (RR = 1.41; 95% CI: 1.15-1.72; $I^2= 70\%$) (27).

In our population, BMI was not a determinant for mortality, as are stress hyperglycemia and diabetes, independent risk factors for death. These results could be an information bias derived from the study design, the lack of standardization in the protocol to measure the height and weight of patients during the pandemic's peak, and the small sample size in the group of patients with BMI recorded in charts. The result found in patients with obesity, without alterations in glucose, was not previously reported and could be explained by the small sample size.

When analyzing the impact of age on mortality, we found that the risk of dying was higher among older patients (> 65 years old) and that it increased considerably if the patient had a glucose alteration (diabetes or stress hyperglycemia). The impact of age on mortality in patients with COVID-19 was assessed in a meta-analysis that included 27 studies driven in 34 different geographical sites. This study reported an exponential relation between age and COVID-19 mortality, being very low in children and young adults younger than 25 years old (0.002% up to 10 years old and 0.01% until 25 years old) but raised progressively to 0.4% for those who are 55 years old, 1.4% up to 6 years old, 4.6% for 75 years old and 15% for those who are 85 years old (28).

We found a higher risk of death in patients aged between 18 and 49.9 years old compared to those aged 50-64, probably because the younger patients consulted later to health services (versus those older than 50), which could have impacted this group. Moreover, this could be explained by our sample size.

The presence of diabetes and stress hyperglycemia was associated with a higher need for ICU management and worse clinical outcomes (acute respiratory distress syndrome, invasive mechanical ventilation, vasopressor and inotrope support, *de novo* renal replacement therapy). A study done in Colombia evaluating associated factors with admission and mortality in intensive care unit in COVID-19 patients found severe pneumonia (OR = 9.86; 95% CI: 5.99-16.23), each point increase in the NEWS-2 score (OR = 1.09; 95% CI: 1.00-1.19), history of heart disease of ischemic origin (OR = 3.24; 95% CI: 1.16-9.00), and COPD (OR 2.07; 95% CI: 1.09-3.90) among the factors related to intensive care unit admission; while for mortality: age younger than 65 years (OR = 3.08; 95% CI: 1.66-5.71), acute kidney injury (OR = 6.96; 95% CI: 4.41-11.78), intensive care unit admission (OR = 6.31; 95% CI: 3.63 - 10.95) and for every point increase in the Charlson comorbidity index (OR 1.16; 95% CI: 1.00-1.35), but only 20.5% of the cases had a history of diabetes (29). A meta-analysis that included 78 studies of critically ill patients, with 21,510 patients treated in intensive care unit, showed that the mortality rate in patients with mechanical ventilation was as high as 47.9% (95% CI = 41.6 - 54.2; $I^2=96.9\%$) and renal replacement therapy was 58.7% (95%

CI: 50.0-67.2; $I^2 = 83.1\%$) (30). Another study performed in New Jersey showed that 79.5% of intubated patients had diabetes (31).

When comparing the outcomes between those with hyperglycemia (diabetes versus stress hyperglycemia), we found that the presence of stress hyperglycemia is linked to a higher risk of complications and death when compared to the presence of diabetes (figure 2). A probable explanation could be that hyperglycemia is a stress and inflammatory marker potentially contributing to adverse metabolic responses to infection (32). It is consistent with an observational study performed in New York with 133 patients describing that patients with stress hyperglycemia have an adjusted hazard ratio (HR) higher for 14-day mortality (HR = 7.51; 95% CI: 1.70-33.24) and 60 days (HR = 6.97; 95% CI: 1.86-26.13) when compared to the group without diabetes. Similarly, there were higher levels of C-reactive protein, procalcitonin, and lactate (33).

A study conducted in France showed that at least a quarter of COVID-19 hospitalized patients had diabetes, and additionally, it was associated with a higher risk of intensive care unit admission but not with mortality (34). Our study found that most cases corresponded to stress hyperglycemia instead of diabetes and that this group required intensive care unit management to a greater extent. Furthermore, there was a higher mortality in the diabetes group. This association was described in England's National Cohort study (adjusted HR = 1.23; 95% CI: 1.14-1.32) since 26.4% of deceased patients had diabetes (35).

Patients with stress hyperglycemia and diabetes received steroids more frequently than those without diabetes, which could have influenced the results. However, the type and dose of these are unknown, and a specific analysis of their effects on adverse outcomes cannot be made considering the studies that suggest lower mortality with its use (36,37).

The mechanism by which the population with glucose abnormalities has worse outcomes is poorly understood. Nevertheless, historically, hyperglycemia alters the immune system response to infection (compromises chemotaxis, phagocytosis, innate cellular immunity), increases the release of pro-inflammatory chemokines, generates abnormalities in the coagulation system, increases oxidative stress, and at a pulmonary level, induces a prolonged inflammatory response, bronchial hyperreactivity and the development of fibrosis in the airway (38), all of which potentially explains the unfavorable outcomes seen in patients with diabetes and viral infections in previous pandemics (i.e., Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS, or AH1N1) (10,24,39-41).

Stress hyperglycemia presents a higher prevalence of rise in acute phase reactants, suggesting that this phenomenon is derived from immune system dysregulation. These observations are related at a molecular level with various mechanisms, including reduction in neutrophil degranulation, expression of cytokines, phagocytosis, and cellular toxicity (40).

Likewise, it worsens the patient's inflammatory state and oxidative stress, generating an increased hyperglycemia that augments cellular glucotoxicity. Simultaneously, insulin resistance increases circulating free fatty acids causing lipotoxicity, which constitutes, together with inflammation and glucotoxicity, the most important characteristics of acute illness related to hyperglycemia. Additionally, insulin resistance and secondary

hyperinsulinemia can promote endothelial dysfunction and alterations in the fibrinolytic system (42), meaning all previous elements add up for worse clinical outcomes.

In our population, those patients with diabetes and stress hyperglycemia had significantly higher levels of NLR, serum concentrations of C-reactive protein, D-dimer, and ultra-high sensitivity troponin-I compared to the group without diabetes. This finding suggests a greater inflammatory response that was apparently higher in stress hyperglycemia patients since inflammatory response markers were higher when compared to the patients with diabetes.

Our study has certain limitations, and our descriptions must be interpreted in the context of its design. First, our institution is a reference center for the management of Colombian southwest patients, the reason for which there could be a selection bias within our population. Second, clinical data from every patient was obtained directly from clinical records and secondary databases (clinical and microbiology laboratories). Ergo, there can be an information bias from missing relevant patient data—as it happened with BMI and HbA1c, which was strikingly lower than what was reported in other local studies, not knowing if this could impact the outcomes evaluated—and their present comorbidities. Due to this, there is no detailed specification with respect to the diabetes type of the included patients. However, most of them probably correspond to type 2 diabetes, considering the local prevalence when compared to type 1 diabetes in the country (43). Third, the only clinical tests considered for the study were those taken at hospital admission, but those laboratory parameters were not followed up during the inpatient stay.

The main limitation of this study is that when designing the methodology, including the variables and planning the statistical analysis, we considered the conditions that were relevant at that pandemic time, in the midst of global ignorance of the disease course of SARS-CoV-2 infection, may be left out of the analysis confounding factors of individual or pathological character that could influence the outcomes in a positive or negative way.

One of the strengths from the study was the adjustment for common confounding factors in the population, some already suggested as risk factors for adverse outcomes in COVID-19, such as hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease. Data adjustment to age also resulted in a strong point of the study due to the known and reported relation between higher age and worse outcomes in COVID-19. Even though the retrospective aspect of the study impedes us from excluding every potential confounding factor, the strength of association found between diabetes and stress hyperglycemia and adverse outcomes that prevail after adjusting for co-variables supports the hypothesis that alterations in glucose metabolism within the hospital, such as diabetes and especially stress hyperglycemia, constitute risk factors for the development of severe COVID-19 and unwanted clinical outcomes. The number of patients included is a strength because of the lack of data reported in Latin-American populations of this kind.

Another limitation of the study was the unanalyzed coexistence of infections and their possible impact on outcomes. Concerning other drugs received by patients, we explored the effect of taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers (because

the initial literature during the pandemic reported some data that suggested worse outcomes in patients who received them) without finding significant differences between those taking it and those who did not. The previous use of other drugs, such as immunosuppressants, was an exclusion criterion to avoid these as confounding factors.

Despite our limitations, our study contributes to the knowledge of the behavior of COVID-19 patients with diabetes or stress hyperglycemia in Colombia and Latin America, aiming to establish public health strategies at a clinical level to favor better clinical outcomes in this population.

Diabetes and stress hyperglycemia are associated with unfavorable clinical outcomes and higher mortality in patients with COVID-19. Among the alterations, the presence of stress hyperglycemia grants a significantly higher risk. Hence, the importance of considering this group of patients as high risk at the moment of COVID-19 diagnosis to initiate early therapeutical measures and mitigate adverse outcomes.

Acknowledgements

The authors would like to thank to the *Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili* for their constant support in this study.

References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *Diseases.* 2020. Accessed: January 20, 2022. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia. Accessed: September 20, 2022. Available at: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
4. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:2645-55. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
6. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1,591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323:1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
7. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323:2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
8. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
9. Jivanji CJ, Asrani VM, Windsor JA, Petrov MS. New-onset diabetes after acute and critical illness. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:762-73. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.12.020>
10. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med.* 2006;23:623-8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>
11. International Diabetes Federation. Colombia diabetes report 2000-2045. *Atlas Diabetes 10th edition.* 2021. Accessed: May 1st, 2022. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/country/43/co.html>

12. Cuenta de Alto Costo. Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de salud en las personas con enfermedades de alto costo. Accessed: October 23, 2022. Available at: <https://cuentadealtocosto.org/site/general/dia-mundial-de-la-diabetes-2021/>
13. Instituto Nacional de Salud. COVID-19 en Colombia. Accessed: December 6, 2021. Available at: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-comunicaciones.aspx>
14. Seisa MO, Saadi S, Nayfeh T, Muthusamy K, Shah SH, Firwana M, *et al.* A Systematic review supporting the endocrine society clinical practice guideline for the management of hyperglycemia in adults hospitalized for non-critical illness or undergoing elective surgical procedures. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:2139-47. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac277>
15. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, *et al.* Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:813-21. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>
16. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-induced hyperglycemia: Consequences and management. *Cureus.* 2022;14:e26714. <https://doi.org/10.7759/cureus.26714>
17. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro 3rd AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
18. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, *et al.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
19. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform.* 2009;42:377-81. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
20. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, *et al.* The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
21. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
22. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8:506-17. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
23. Zangrillo A, Beretta L, Silvani P, Colombo S, Scandroglio AM, Dell'Acqua A, *et al.* Fast reshaping of intensive care unit facilities in a large metropolitan hospital in Milan, Italy: Facing the COVID-19 pandemic emergency. *Crit Care Resusc.* 2020;22:91-4. <https://doi.org/10.51893/2020.2.pov1>
24. Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: A meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30:1236-48. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>
25. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, *et al.* Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:535-45. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>
26. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, *et al.* Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:75. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>
27. Iryaningrum MR, Supriyadi R, Lawrensia S, Henrina J, Soetedjo NN. Diabetes and mortality among patients with chronic kidney disease and COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Indian J Nephrol.* 2022;32:327-33. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_293_21
28. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020;35:1123-38. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>

29. Machado-Alba JE, Valladales-Restrepo LF, Machado-Duque ME, Gaviria-Mendoza A, Sánchez-Ramírez N, Usma-Valencia AF, *et al.* Factors associated with admission to the intensive care unit and mortality in patients with COVID-19, Colombia. *PLoS One*. 2021;16:1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260169>
30. Leazer S, Collen J, Alcover K, Tompkins E, Ambardar S, Allard RJ, *et al.* Outcomes associated with intensive care and organ support among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Mil Med*. 2022;188:541-6. <https://doi.org/10.1093/milmed/usac143>
31. Smith SM, Boppana A, Traupman JA, Unson E, Maddock DA, Chao K, *et al.* Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93:409-15. <https://doi.org/10.1002/jmv.26227>
32. Gerganova A, Assyov Y, Kamenov Z. Stress hyperglycemia, diabetes mellitus and COVID-19 infection: Risk factors, clinical outcomes and post-discharge implications. *Front Clin Diabetes Health*. 2022;3:826006. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2022.826006>
33. Mazori AY, Bass IR, Chan L, Mathews KS, Altman DR, Saha A, *et al.* Hyperglycemia is associated with increased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Endocr Pract*. 2021;27:95-100. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.12.015>
34. Al-Salameh A, Lanoix JP, Bennis Y, Andrejak C, Brochet E, Deschasse G, *et al.* Characteristics and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients with and without diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37:e3388. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3388>
35. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, *et al.* Type 2 diabetes and COVID-19-related mortality in the critical care setting: A National Cohort Study in England, March-July 2020. *Diabetes Care*. 2021;44:50-7. <https://doi.org/10.2337/dc20-1444>
36. Wang W, Snell LB, Ferrari D, Goodman AL, Price NM, Wolfe CD, *et al.* Real-world effectiveness of steroids in severe COVID-19: A retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2022;22:776. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07750-3>
37. Thakur M, Kumar Datusalia A, Kumar A. Use of steroids in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2022;914:174579. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174579>
38. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, *et al.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: Can we do more on glycemic control? *Diabetes Care*. 2020;43:1408-15. <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
39. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:510-3. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.510>
40. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: Assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:148-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00379-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00379-4)
41. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019;4:e131774. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131774>
42. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009;373:1798-807. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60553-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60553-5)
43. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An epidemiologic analysis of diabetes in Colombia. *Ann Glob Health*. 2015;81:742-53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>

Original article

Cardiac disease discrimination from 3D-convolutional kinematic patterns on cine-MRI sequences

Alejandra Moreno, Lola Xiomara Bautista, Fabio Martínez

Biomedical Imaging, Vision, and Learning Laboratory (BIVL²ab), Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Introduction. Cine-MRI (cine-magnetic resonance imaging) sequences are a key diagnostic tool to visualize anatomical information, allowing experts to localize and determine suspicious pathologies. Nonetheless, such analysis remains subjective and prone to diagnosis errors.

Objective. To develop a binary and multi-class classification considering various cardiac conditions using a spatiotemporal model that highlights kinematic movements to characterize each disease.

Materials and methods. This research focuses on a 3D convolutional representation to characterize cardiac kinematic patterns during the cardiac cycle, which may be associated with pathologies. The kinematic maps are obtained from the apparent velocity maps computed from a dense optical flow strategy. Then, a 3D convolutional scheme learns to differentiate pathologies from kinematic maps.

Results. The proposed strategy was validated with respect to the capability to discriminate among myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, abnormal right ventricle, and normal cardiac sequences. The proposed method achieves an average accuracy of 78.00% and a F_1 score of 75.55%. Likewise, the approach achieved 92.31% accuracy for binary classification between pathologies and control cases.

Conclusion. The proposed method can support the identification of kinematically abnormal patterns associated with a pathological condition. The resultant descriptor, learned from the 3D convolutional net, preserves detailed spatiotemporal correlations and could emerge as possible digital biomarkers of cardiac diseases.

Keywords: Heart diseases; diagnostic imaging; magnetic resonance spectroscopy.

Discriminación de enfermedades cardíacas utilizando patrones cinemáticos codificados con convoluciones 3D en secuencias de cine-RM

Introducción. Las secuencias del cine-resonancia magnética (*cine-MRI*, *cine magnetic resonance imaging*) son una herramienta diagnóstica clave para visualizar la información anatómica que les permite a los expertos localizar y determinar aquellas anomalías que resulten sospechosas. No obstante, este análisis sigue siendo subjetivo y propenso a errores de diagnóstico.

Objetivo. Desarrollar una clasificación binaria y multiclase, considerando diferentes condiciones cardíacas, mediante un modelo espaciotemporal que permita resaltar los movimientos cinéticos para caracterizar cada enfermedad.

Materiales y métodos. Este estudio se centra en el uso de una representación de convolución 3D para caracterizar los patrones cinéticos durante el ciclo cardíaco que puedan estar asociados con enfermedades. Para ello, se obtienen mapas cinéticos a partir de mapas de velocidad aparente, calculados mediante una estrategia de flujo óptico denso. A continuación, un esquema de convolución 3D "aprende" a diferenciar patologías a partir de mapas cinemáticos.

Resultados. La estrategia propuesta se validó según la capacidad de discriminar entre infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, ventrículo derecho anormal y un examen normal. El método propuesto alcanza una precisión media del 78,0 % y una puntuación F_1 score del 75,55 %. Asimismo, el enfoque alcanzó el 92,31 % de precisión para la clasificación binaria entre enfermedades y casos de control.

Conclusiones. El método propuesto es capaz de apoyar la identificación de patrones cinéticos anormales asociados con una condición patológica. El descriptor resultante, aprendido de la red de convolución 3D, conserva correlaciones espaciotemporales detalladas y podría surgir como posible biomarcador digital de enfermedades cardíacas.

Palabras clave: cardiopatías; diagnóstico por imagen; espectroscopía de resonancia magnética.

Received: 04/08/2023

Accepted: 13/02/2024

Published: 13/02/2024

Citation:

Moreno A, Bautista LX, Martínez F. Cardiac disease discrimination from 3D-convolutional kinematic patterns on cine MRI sequences. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):89-100.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7115>

Corresponding author:

Fabio Martínez, Biomedical Imaging, Vision, and Learning Laboratory (BIVL²ab), Universidad Industrial de Santander, Calle 9 N°27, Bucaramanga, Colombia
famarcar@saber.uis.edu.co

Author's contributions:

Alejandra Moreno and Fabio Martínez conceived the method.

Alejandra Moreno implemented the method.

All authors conceived the evaluation experiments, analyzed the results, and wrote the paper.

Funding:

This research was supported with funding from the *Vicerrectoría de Investigación y Extensión* of the *Universidad Industrial de Santander* under the project entitled: "*Predicción de patologías cardíacas utilizando representaciones de aprendizaje profundo en secuencias de resonancia magnética cardíaca (CMR)*", with the SIVIE code 2703.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare relevant to the content of this article.

Associated cardiac pathologies represent the main cause of death worldwide, representing around 30% of the total deaths (1). The movement and kinematic components of cardiac structures represent a key biomarker of heart disorders. Magnetic resonance imaging (MRI) has become the primary clinical diagnostic technique for quantifying, inspecting, and analyzing the heart. The ejection fraction can be calculated from the MRI modality to discriminate among several cardiac conditions. However, the estimation of such measurements is based on manual delineation, which can be subject to errors. In addition, cardiac measurements may be insufficient to characterize and differentiate the diverse cardiac behaviors, often complex among different cardiac diseases.

Computational methods have allowed for modeling and quantifying the motion and shape of cardiac features, supporting tasks related to segmentation (2-5), motion analysis, and classification of cardiovascular diseases. Regarding segmentation, the approaches have used atlas templates (2,6), encoder-decoder architectures (7-9), and even deep representations dedicated to localizing regions (3).

Likewise, Qin *et al.* used a motion-seg net to simultaneously obtain motion and shape estimations under an unsupervised scheme (10). Additionally, semi-supervised learning was introduced to propagate cardiac disease labels, using as a backbone a U-net that codifies the shape and motion features (11). Punithakumar *et al.* calculated diverse statistics related to velocities and ventricle distances to classify pathologies, such as infarcts, dilated heart disease, and other cardiovascular diseases (12). Also, Zheng *et al.* performed an unsupervised cardiac image representation learned from a multi-scale deep network that achieved a direct volume estimation (13).

The present work introduces a deep volumetric representation that fully characterizes cardiac motion patterns, allowing motion embedding descriptors that classify diverse cardiac diseases. From deep cardiac representation, the high-level net embedding vectors are obtained as hidden kinematic cardiac descriptors used to classify and discriminate among several cardiac pathologies.

In the next sections, we will describe the methodological approximations and the validation over a public dataset.

Materials and methods

This work introduces a 3D convolutional representation to encode cardiac kinematic maps as embedding descriptors that can classify cardiac condition set. From velocity fields, cardiac kinematic maps are calculated to locally represent patterns such as normal and tangential acceleration, divergence, and vorticity. These enriched and dense motion primitives are convolved several times to obtain a hierarchical deep representation of 2D+t spatiotemporal patterns through the cardiac cycle along the short axis.

The main hypothesis underlying this work is the capability of spatiotemporal motion patterns to represent cardiac conditions. In consequence, the architecture can receive (2D +) feature maps of the whole cardiac cycle, generating a hidden deep and latent representation that discriminates among different cardiac diseases. The general pipeline of the proposed approach is shown in figure 1.

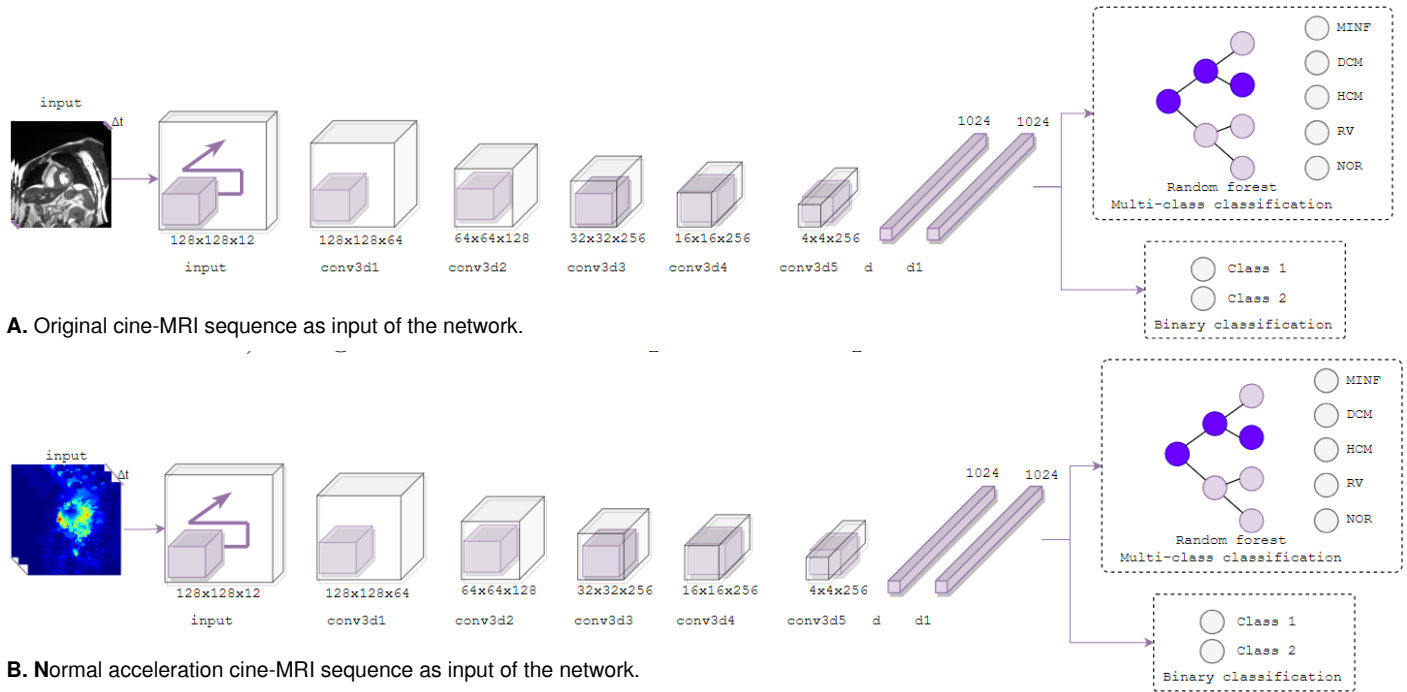


Figure 1. Pipeline of the proposed representation to classify heart conditions from cine-MRI temporal sequences (bottom-up scheme) or using kinematic maps as input on deep representation.

Kinematic cardiovascular maps

To characterize the motion patterns in the cardiac cycle, it is necessary to build a set of kinematic maps that recover motion features from a dense optical flow strategy. The displacement vector field, computed among consecutive frames, is related to the apparent velocity of the cardiac cycle. Here, the displacement vector field was selected as an approximation of the optical flow that recovers large displacements, as well as a deformation representation that lies in a constraint across nearby regions.

For each pair of consecutive frames $I(x)_t, I(x)_{t+1}$, a dense motion field was computed $\vartheta := (u, v)^T$. From this motion field, we computed $x = (x, y)^T$, a respective displacement vector (u, v) for each pixel. Hence, the dense motion field was obtained as a typical minimization of appearance ($\|I_t - I_{t+1}\|^2$) and gradient ($\|\nabla I_t - \nabla I_{t+1}\|^2$), with a function that matches non-local points (SIFT points) where the flow region is coherent (14).

The kinematic maps are then derived from this optical flow field and are represented as $K = [k_1, k_2, \dots, k_i]$. In this case, K represents a motion feature map, while i is the index of each calculated kinematic (velocities, accelerations, divergences, or vorticities). It is important to note that these feature maps can be used as isolated observations or even integrated to enrich cardiac disease representation from motion patterns.

Initially, we considered two acceleration types: The first one is the normal acceleration, representing the direction change of the velocity considering as reference the local center of rotation of the analyzed point ($a_N(t) = \frac{\|v(t)\|}{\|\vartheta^T(t)\|}$); the second was tangential acceleration, introduced to approximate heart deformation during the cardiac cycle as: ($a_T(t) = \frac{u}{dt} \|v(t)\|$).

We also included divergence and vorticity. Divergence measures the motion density of the input compared to the output and mathematically is formulated as: $(div(t) = \frac{\partial u(t)}{\partial x} + \frac{\partial v(t)}{\partial y})$; vorticity measures the cardiac rotational motion during contraction (ED) and relaxation phases (ES) and is defined as: $(vor(t) = \frac{\partial v(t)}{\partial x} - \frac{\partial u(t)}{\partial y})$.

A deep 3D convolution architecture

A key issue in cardiac conditions analysis is the modeling and quantification of spatial and temporal patterns, allowing the identification of correlations between sequence observations and specific pathologies. In this study, we implemented a robust 3D convolutional representation, which captures spatiotemporal patterns at different processing levels through a hierarchical convolutional configuration (15). Hypothetically, we assumed that a cine-MRI observation can be fully expressed by spatiotemporal patterns. These patterns are incorporated into a deep representation adjusted through a conditional discrimination rule. Interestingly, the proposed architecture can receive kinematic maps to code more complex relationships related to cardiac conditions.

A sequence of images ϕ of dimension $(L \times H \times W)$ stands for either a cine-MRI sequence, the corresponding kinematics representation (velocities, accelerations, vorticity, or divergence), or even a concatenation of multiple kinematics. In this case, L denotes the temporal frame number of the cardiac cycle, and $(H \times W)$ denotes the spatial frame dimensions. This sequence is then used as input in the convolutional representation and operated at different 3D-convolutional layers. In such case, κ exemplifies the (z, v, w) -dimensional convolution kernel, where the z dimension convolves over the temporal axis and the (v, w) dimensions over the spatial axes. At each processing step, we calculated a representation volume D' indicating a bank of spatiotemporal feature maps, capturing a more accurate characterization of motion throughout the cycle (figure 2).

The total feature volume represents the union of each map b for the specified number D' of kernels. The respective generalization at different layers provides a multi-scale motion representation providing a signature for each cardiovascular disease.

A cardiac embedding representation

The proposed convolutional representation can predict cardiac conditions under an end-to-end scheme, embedding a probability prediction output within the final layer according to training cardiac classes. Furthermore, the final layers of the architecture model are a set of hidden and complex relationships of kinematic inputs, representing a descriptor of a particular disease.

In this work, we explored the embedding space resulting from these descriptors and measured the capability to discriminate among pathologies. Specifically, we extracted the embedded vectors from the last dense connected layer. For a particular dataset, the inputs are then mapped to a trained net, and the compact vectors x' are recovered with the label corresponding to the disease y' .

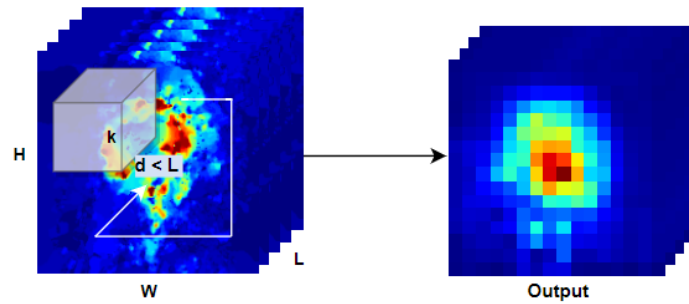


Figure 2. 3D convolution representation. An input image of size $L \times H \times W$ performing a convolution with a kernel $t \times y \times x$.

The training sample set was used to create a random forest, defined as (X, θ_j) , where θ_j represents each decision tree of independent and identically distributed random variables formed by a uniform random selection of characteristics. A particular threshold (τ_i) is learned for each kinematic (K), which creates a node in the tree $\varrho(K, \tau_i)$ and builds a new partition in the feature space.

The group of trees gives an independent vote for predicting pathology draw a discrete partition over topological space to define the boundaries of cardiac classes and obtain an automatic classification.

Experimental setup

This section details the data and procedures of the proposed approach to validate the method and its performance according to the classification task. The next subsection describes each of the components in the experimental setup.

ACDC database: This method was tuned and validated with a public dataset named Automated Cardiac Diagnosis Challenge (ACDC) (16). The dataset consisted of a cine-MRI image set from patients diagnosed with cardiovascular diseases and a control population. Four pathologies are characterized by ejection fraction and other morphological features. The myocardial infarction is defined by multiple myocardial segments with an abnormal contraction and a left ventricular ejection fraction of less than 40%. The dilated cardiomyopathy is depicted as having a left ventricular ejection fraction of less than 40% and a diastolic left ventricular volume greater than 100 ml/m². Several myocardial segments with a thickness greater than 15 mm in diastole, a left ventricular cardiac mass greater than 110 g/m², and a normal ejection fraction constitute indicators of hypertrophic cardiomyopathy. On the other hand, when a patient has a right ventricular cavity volume greater than 110 ml/m² and a right ventricle ejection fraction lower than 40%, it indicates an abnormal right ventricle cardiac condition. This dataset also included patients labeled with a normal cardiac condition.

For whole image sequences recorded in the dataset, the heart position is mainly on the basal and the mid-cavity. Each patient has a mean of 9 slices (from apical to basal), varying from 13 to 56 temporal frames across the cardiac cycle. The study includes 100 patients diagnosed with one of the described pathologies (20 patients for each cardiac condition) and an estimated number of slices of 1,300. From a data analysis study, the cardiac cycle for each volume was set to 13 temporal frames. Volumes with larger cardiac cycles were sub-sampled, ensuring the coverage of the end-diastole and end-systole.

Table 1. Parameters of the 3D deep convolutional architecture

| Layers | Output shape | Parameters | Activation |
|---------------------------|--------------------|------------|------------|
| <i>Input</i> | (12, 128, 128, 1) | - | ReLU |
| <i>Conv3D</i> | (12, 128, 128, 64) | 5,842 | ReLU |
| <i>Conv3D₁</i> | (6, 64, 64, 128) | 221,312 | ReLU |
| <i>Conv3D₂</i> | (3, 32, 32, 256) | 884,992 | ReLU |
| <i>Conv3D₃</i> | (2, 16, 16, 256) | 1,769,728 | ReLU |
| <i>Conv3D₄</i> | (1, 4, 4, 256) | 1,769,728 | ReLU |
| <i>Dense</i> | 1,024 | 1,049,600 | ReLU |
| <i>Dense₁</i> | 1,024 | 1,049,600 | ReLU |
| <i>Dense₂</i> | 2 | 2,050 | ReLU |

Implementation details: The configuration of the proposed 3D convolutional architecture is summarized in table 1. All the convolutions have the same size (2X2X2) except for the initial (1X2X2). For the introduced method, we configured two different strategies of classification, described as follows:

- **End-to-end training:** The 3D convolutional approach was constructed with a softmax layer to classify the cardiac pathologies. The net was trained with a batch of one, a 0.001 learning rate, and an Adam optimization. The proposed net was also adjusted with a dropout of 0.4 and batch normalization to prevent over-fitting and regularize the loss. We used 20 epochs and followed a binary classification rule during each run.
- **Random forest classifier:** We used the activations from the embedding layer of the learned net. It was expected that such embedding encoded learning kinematic features and allowed discrimination among cardiac conditions. The embedding descriptor was taken from the layer *Dense₁*, serving as input to a random forest. In such cases, all the kinematics were trained independently for each discrimination rule between two cardiac conditions. Hence, each image was mapped to each architecture, obtaining the respective embedding vector corresponding to the last layer. The corresponding embeddings are concatenated, representing the new cardiac descriptor of each input sample. A fine-tuning was performed with the following parameters:
 1. A maximum tree of 100 and a maximum depth of 60;
 2. Each tree was encoded in a binary classification for experiments to discriminate between pairs of classes; and
 3. Each tree encoded a multi-class classification between normal cardiac sequences versus any cardiac pathology.

Statistical validation

The proposed strategy was validated according to the “leave-one-patient-out” scheme, adapted from the classical leave-one-out cross-validation. In this case, one patient (with 13 slices) was left out for testing purposes while the rest of the patients (39 subjects accounting for 507 slices for each binary classification) were used for tuning the model until all patients were validated. For end-to-end experiments, a convolutional net was trained at each fold and later validated with samples of a particular patient. The averaged results corresponded to the reported performance on classification.

When the validation scheme was finished, the model retrieved a prediction for each patient, helping to account for each metric classification, such as accuracy, precision, sensitivity, or F_1 score. Worth noticing is that each iteration had no overlap between patients since only one cardiac cycle was used per patient. The input samples have a dimension of 12, 128, 128, 1. For

experiments with multiple kinematics, the multidimensional input was set as 12, 128, 128, 3. Each dimension corresponds to the cardiac cycle, height, width, and the concatenation between kinematics. The best multi-kinematic representation was considered to obtain descriptor vectors to perform experiments from embedding representation.

Results

Classification from an end-to-end scheme

Figure 3 illustrates corresponding heart-kinematic activations from two layers of the proposed architecture. As expected, these maps enhance spatial relationships that eventually may correspond to patterns associated with a specific disease. The illustrated sample corresponds to cine-MRI labeled as a myocardial infarction condition. As inputs, the optical flow channels and the divergence were included independently.

Also, we mapped the normal acceleration, divergence, and vorticity combinations onto the trained architecture to obtain deep hierarchical activations. For each illustrated input, these activations achieved consistent localization that stands out in particular kinematic behaviors at ventricles during a cardiac cycle. These activations hierarchically code cardiac descriptors for an automatic classification to be supported and can be implemented as observational maps to develop further analysis during diagnosis and clinical routine. For three input configurations, the activations of the first layer highlighted local cardiac patterns, while the $(L-1)$ layer focused on the coarse characterization of heart regions. These maps involved temporal correlations allowing an enriched heart description during the cardiac cycle.

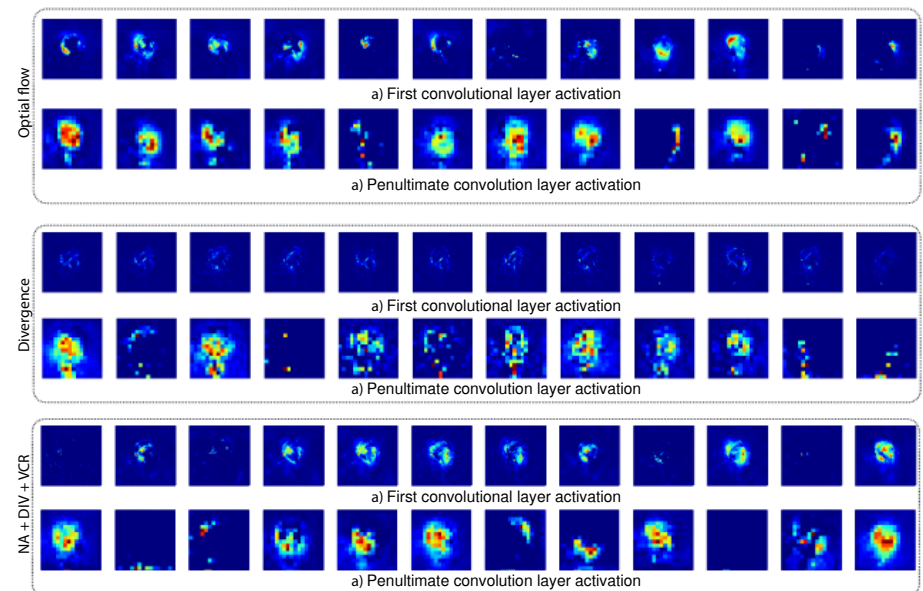


Figure 3. Feature map representation in the convolutional layers obtained from the first and penultimate layers. These primitives are the optical flow, divergence, and a concatenation between normal acceleration, divergence, and vorticity. The illustrated sample corresponds to cine-MRI labeled as a myocardial infarction.

Table 2. Accuracy and F_1 score obtained using the Automated Cardiac Diagnosis Challenge dataset in the deep learning strategy.

| Cardiac diseases | $a_T(t)$ | | $a_N(t)$ | | Divergency | | Vorticity | | Optical flow | | Cine-MRI | |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 |
| MINF vs. DCM | 82.50 | 83.72 | 80.00 | 80.00 | 70.83 | 77.57 | 85.00 | 84.21 | 89.20 | 85.00 | 81.20 | 72.50 |
| MINF vs. HCM | 65.20 | 61.53 | 70.00 | 70.00 | 70.20 | 77.57 | 62.50 | 61.53 | 73.09 | 65.00 | 59.09 | 57.50 |
| MINF vs. RV | 80.00 | 77.77 | 80.00 | 78.94 | 80.30 | 80.00 | 85.00 | 78.94 | 81.33 | 77.50 | 70.53 | 70.00 |
| MINF vs. N | 72.50 | 70.27 | 72.50 | 71.72 | 87.59 | 87.59 | 77.50 | 74.28 | 72.05 | 70.00 | 76.71 | 70.00 |
| DCM vs. HCM | 55.00 | 52.63 | 62.50 | 59.45 | 59.40 | 73.81 | 55.00 | 50.00 | 80.71 | 72.50 | 60.38 | 65.00 |
| DCM vs. RV | 67.50 | 64.86 | 60.00 | 61.90 | 72.56 | 67.54 | 65.00 | 65.00 | 72.78 | 62.50 | 51.43 | 55.00 |
| DCM vs. N | 85.00 | 84.21 | 85.00 | 85.00 | 80.30 | 60.99 | 85.00 | 85.00 | 73.38 | 72.50 | 83.38 | 80.00 |
| HCM vs. RV | 62.50 | 63.41 | 70.00 | 68.42 | 84.67 | 74.00 | 62.50 | 61.53 | 78.38 | 75.00 | 31.95 | 50.00 |
| HCM vs. N | 75.00 | 73.68 | 72.50 | 73.17 | 81.25 | 64.25 | 65.00 | 61.11 | 70.00 | 67.50 | 75.76 | 67.50 |
| RV vs. N | 75.00 | 73.68 | 72.50 | 70.27 | 65.15 | 55.05 | 67.50 | 66.66 | 67.40 | 67.50 | 57.65 | 55.00 |
| Mean | 71.75 | 70.58 | 72.50 | 71.89 | 75.23 | 72.34 | 70.50 | 68.83 | 75.83 | 71.50 | 64.81 | 57.95 |

ACC: Accuracy; MINF: myocardial infarction; DCM: dilated cardiomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; RV: abnormal right ventricle; N: normal conditions

Table 2 summarizes the classification performance of the proposed approach using independent kinematic cine-MRI features. The accuracy and the F_1 score were the metrics selected to analyze globally the performance of the proposed descriptor. As observed, each independent kinematic can discriminate between two cardiac conditions, being potential descriptors to support disease diagnosis. On average, the velocity field patterns (accuracy of 75.83% and F_1 score of 71.50%) and the divergence (accuracy of 75.23% and F_1 score of 72.34%) achieved better discrimination for all the experiments.

These findings may be associated with principal components of heart dynamics, such as the rotation movements to describe the left ventricle and particular spatial velocity patterns along the cardiac cycle. Interestingly, each kinematic excelled in discrimination between several conditions. For instance, the vorticity achieved remarkable results in classifying between myocardial infarction versus dilated cardiomyopathy, while the tangential and normal acceleration kinematics had a notable performance in separating dilated cardiomyopathy from control samples.

In a subsequent experiment, we combined the most promising kinematic features as an input block. Table 3 summarizes the results of different kinematic configurations. Considering the correlated nature of such kinematics (there are differential relationships from the optical flow field), no significant enhancement was observed in global accuracy. Nonetheless, there are some remarkable configurations, such as the dilated cardiomyopathy versus normal cardiac condition, that achieve an average accuracy of 92.50% and an F_1 score of 92.68%, using the coupled configuration of the kinematics: tangential acceleration, divergence, vorticity.

Classification of embeddings from random forest

We considered an additional multi-modal kinematic configuration to enhance the deep representation of each motion feature map. The new cardiac descriptor was evaluated with a random forest classifier. Table 4 shows an experiment using the late fusion of embedding vectors taken from deep representations of the kinematics: normal acceleration, divergence, and vorticity. Following this configuration, the best accuracy result achieved an average of 78.00% and an F_1 score of 77.55%. Also, it should be highlighted that some experiments achieved a perfect classification score, showing the discrimination capabilities of the three deep kinematic representations.

Table 3. Obtained accuracy and F_1 score by using the Automated Cardiac Diagnosis Challenge dataset in the deep learning strategy considering diverse concatenations over time. The kinematic maps herein considered are: a_N : normal acceleration; a_T : tangential acceleration; div : divergency, and vor : vorticity.

| Cardiac disease | $(a_N(t), a_T(t), div(t))$ | | $(a_N(t), a_T(t), vor(t))$ | | $(a_N(t), div(t), vor(t))$ | | $(a_N(t), div(t), vor(t))$ | |
|-----------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|
| | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 | ACC | F1 |
| MINF vs. DCM | 80.00 | 80.00 | 77.50 | 79.06 | 82.50 | 82.05 | 80.00 | 80.02 |
| MINF vs. HCM | 62.50 | 61.54 | 62.50 | 63.41 | 60.00 | 57.89 | 65.00 | 66.67 |
| MINF vs. RV | 85.00 | 85.00 | 85.00 | 85.00 | 85.00 | 85.00 | 80.00 | 77.76 |
| MINF vs. N | 75.00 | 76.19 | 85.00 | 83.34 | 77.50 | 75.67 | 80.00 | 78.94 |
| DCM vs. HCM | 55.00 | 52.63 | 50.00 | 47.36 | 55.00 | 52.63 | 52.50 | 53.65 |
| DCM vs. RV | 70.00 | 68.42 | 67.50 | 66.67 | 77.50 | 79.06 | 67.50 | 68.29 |
| DCM vs. N | 85.00 | 85.00 | 90.00 | 89.47 | 90.00 | 89.47 | 92.50 | 92.68 |
| HCM vs. RV | 67.50 | 66.67 | 62.50 | 65.11 | 67.50 | 69.76 | 55.00 | 59.09 |
| HCM vs. N | 75.00 | 75.00 | 87.50 | 87.80 | 80.00 | 78.94 | 75.00 | 73.68 |
| RV vs. N | 80.00 | 80.00 | 85.00 | 84.21 | 82.50 | 82.92 | 85.00 | 84.21 |
| Mean | 73.50 | 73.05 | 75.25 | 75.14 | 75.75 | 75.34 | 73.25 | 73.50 |

ACC: Accuracy; MINF: myocardial infarction; DCM: dilated cardiomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; RV: abnormal right ventricle; N: normal conditions

Table 4. Obtained accuracy using the Automated Cardiac Diagnosis Challenge dataset in the binary embedding classification with random forest.

| Cardiac disease | $(a_N(t), div(t), vor(t))$ | | | |
|-----------------|----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | Accuracy | F1 score | Precision | Recall |
| MINF vs. DCM | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| MINF vs. HCM | 80.00 | 78.10 | 85.00 | 80.00 |
| MINF vs. RV | 100.00 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |
| MINF vs. N | 80.00 | 81.90 | 90.00 | 80.00 |
| DCM vs. HCM | 80.00 | 80.00 | 86.67 | 80.00 |
| DCM vs. RV | 60.00 | 66.30 | 86.67 | 60.00 |
| DCM vs. N | 60.00 | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| HCM vs. RV | 60.00 | 60.00 | 60.00 | 60.00 |
| HCM vs. N | 80.00 | 71.11 | 64.00 | 80.00 |
| RV vs. N | 80.00 | 78.10 | 85.00 | 80.00 |
| Mean | 78.00 | 77.55 | 81.73 | 78.00 |

ACC: Accuracy; a_N : Normal acceleration; div : divergency; vor : vorticity; MINF: myocardial infarction; DCM: dilated cardiomyopathy; HCM: hypertrophic cardiomyopathy; RV: abnormal right ventricle; N: normal conditions

The proposed representations can be implemented as a triage alternative to classify between cine-MRI with any condition or control sequence. We validated the proposed approach in an experiment that merged all labels corresponding to the abnormal cardiac conditions in the same class (myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, and abnormal right ventricle). A binary classification was obtained from abnormal conditions versus control sequences, as seen in table 5. The group of embedding vectors – tangential acceleration, divergence, and vorticity kinematics – were employed to perform a late fusion classification. In this last experiment, the proposed approach achieved a remarkable 92.31% accuracy and 91.19% F_1 score.

Table 5. Obtained accuracy using the automated cardiac diagnosis challenge dataset in the multi-class embedding classification with random forest between normal cardiac sequences and any cardiac disease.

| Cardiac diseases | Accuracy | F_1 score | Precision | Recall |
|-------------------------------------|--------------|-------------|--------------|---------------|
| Cetin <i>et al.</i> , 2017 (2) | 94.00 | - | 94.00 | 93.00 |
| Insensee <i>et al.</i> , 2017 (9) | 92.00 | - | 92.00 | 92.00 |
| Khened <i>et al.</i> , 2017 (5) | 90.00 | - | 83.40 | 100.00 |
| Wolterink <i>et al.</i> , 2017 (10) | 86.00 | - | 84.00 | 91.00 |
| Ours | 92.31 | 91.19 | 92.95 | 92.31 |

Discussion

The proposed approach introduced a novel 3D convolutional net to quantify and characterize diverse spatiotemporal motion patterns on the complete cardiac functional cycle. This strategy can recover kinematic maps and obtain a hierarchical deep multi-level representation constructed from a discrimination rule between cardiac conditions. Furthermore, we validated the classification and characterization capabilities of the 3D network operated on the selected cardiac kinematics. The compact embedding outputs were tested and used to train and validate a random forest classifier, achieving remarkable results. The estimation of the deep kinematic representation improved accuracy by over 6% and F_1 score by 10.88% for each kinematic concerning the original cine MRI sequences. With this proposed kinematic setup, it is possible to combine and enrich a motion representation by convolving simultaneously multiple kinematics for a particular 3D net. This enriched representation (from normal acceleration, divergence, and vorticity) achieved improved performance in discriminating multiple cardiac conditions.

An important feature in this approach is the capability to build compact embedding descriptors that code cardiac conditions and form a topological space to access to an automatic classification. These resultant embedding correspondences may emerge as potential digital biomarkers of cardiac conditions, storing complex correlations achieved from a learning optimization. This approach is promising for implementation in a clinical routine to support triage protocols because of the exhibited performances of around 92.31% accuracy in discriminating between control and any cardiac condition included in this study. Although Cine-MRI is not currently the primary diagnostic study for most cardiac conditions, its growing advantages are becoming increasingly evident, leading to its adoption as a triage scheme for detecting specific cardiac conditions (17). Current reports also evidence an effort to introduce such artificial intelligence tools in clinical protocols (18). Additionally, the kinematic maps and resultant activations at different layers of hierarchical representation may be relevant during observational analysis.

In the state of the art, much of the methodologies are dedicated to performing ventricle segmentation tasks. Classical indexes such as the ejection fraction and the ventricle volume, among others, can be computed using the resultant volumes (4,5,8,9). Indexes are computed from relative differences between end-diastole and end-systole. For instance, Puyol *et al.* proposed a multi-modal atlas that integrates MRI and ultrasound to extract Laplacian motion descriptors, allowing the classification of patients with dilated cardiomyopathy from control subjects (6). Additionally, Yang *et al.* proposed a registration strategy to quantify displacement of the left ventricle among temporal consecutive images. However, bypassing abnormal right ventricle analysis, like in that study, might lead to lose information relevant to certain diseases (7). Furthermore, Clough *et al.* recovered variational embeddings to discriminate among cardiac diseases (19).

Despite the remarkable contributions of these approaches, they remain dependent on proper ventricle segmentation to characterize cardiac pathologies. A main issue of these schemes is the dependency on guided segmentation and the loss of temporal patterns that may be crucial to enrich diagnosis. Likewise, these descriptors are based on known physical features, poorly exploiting potential hidden relationships that may be computed from the $(2D + t)$ information provided by complete cine-MRI sequences.

In contrast, the proposed approach exploits motion relationships that can be calculated from kinematic representation maps but also learned through a 3D representation. This strategy recovers complex motion patterns and may be advantageous to complement typical indices to support expert characterizations of particular cardiac conditions. In this line, some strategies have also captured motion patterns from left ventricles, so their success depends on a proper geometry recovery (7,10).

These experiments evidence a potential use of this strategy as triage support of patients in clinical schemes. Regarding the state-of-the-art, the proposed approach evidenced competitive results regarding accuracy and precision by using several kinematic characteristics and following a leave-one-patient-out cross-validation scheme. This fact showed the robustness of the embedding representation, allowing a reliable classification of cardiac conditions. Furthermore, this approach operates without segmentation requirements, resulting in a more generalized heart representation from cine MRI sequences. The proposed strategy was validated over an open database with real cine MRI sequences over five cardiac conditions. Nonetheless, the capability of the proposed approach should be validated over larger cohorts of data, ideally from different clinical centers. In such a sense, it is expected to report the generalization capacity and the impact of each kinematic map regarding the discrimination capability among cardiac conditions. Also, more middle and end embeddings exploration should be carried out, searching for alternative descriptors of heart observations.

For instance, a topological analysis or a geometrical search over embedding space may be an alternative to validate the discrimination capability. The proposed approach also requires additional processing schemes to include multi-classification from an end-to-end scheme. Future works include studying other types of kinematics that can help to extract relevant patterns, such as attention feature maps. Finally, validation with a larger dataset that includes expert cardiologist annotations and clinical information will be considered to define a possible correlation with medical findings and the advantages and limitations of the approach.

This work proposed a deep volumetric convolutional net to classify cardiac pathologies from MRI sequences. The proposed strategy computes kinematic maps, which allow deep representations to encode complex and hidden kinematics related to the observed pathologies. Two classification schemes were used to validate the proposed approach: 1) An end-to-end scheme and 2) A scheme using embedding descriptors, further mapped into a random forest classifier. The proposed approaches evidence coherent competitive results over an open-access dataset. Future works include the study of geometrical embedding space and validation with larger data cohorts to establish the statistical scope and discriminate among close cardiac pathologies.

References

1. World Health Organization. World Health Statistics 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
2. Cetin I, Sanroma G, Petersen SE, Napel S, Camara O, Ballester MA, *et al.* A radiomics approach to computer-aided diagnosis with cardiac cine-MRI. arXiv. 2019:1909.11854v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1909.11854>
3. Chang Y, Jung C. Automatic cardiac MRI segmentation and permutation-invariant pathology classification using deep neural networks and point clouds. Neurocomputing. 2020;418:270-9. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2020.08.030>

4. Chang Y, Song B, Jung C, Huang L. Automatic segmentation and cardiopathy classification in cardiac MRI images based on deep neural networks. ICASSP. 2018;1020-4. <https://doi.org/10.1109/ICASSP.2018.8461261>
5. Khened M, Kollerathu VA, Krishnamurthi G. Fully convolutional multi-scale residual DenseNets for cardiac segmentation and automated cardiac diagnosis using ensemble of classifiers. Med Image Anal. 2019;51:21-45. <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.10.004>
6. Puyol-Anton E, Ruijsink B, Gerber B, Amzulescu MS, Langet H, De Craene M, *et al.* Regional multi-view learning for cardiac motion analysis: Application to identification of dilated cardiomyopathy patients. IEEE Trans Biomed Eng. 2019;66:956-66. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2865669>
7. Yang D, Wu P, Tan C, Pohl KM, Axel L, Metaxas DN. 3D motion modeling and reconstruction of left ventricle wall in cardiac MRI. Funct Imaging Model Heart. 2017;10263:481-92. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59448-4_46
8. Isensee F, Jaeger PT, Full PM, Wolf I, Engelhardt S, Maier-Hein KH. Automatic cardiac disease assessment on cine-MRI via time-series segmentation and domain specific features. arXiv.2017:1707.00587v2. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1707.00587>
9. Wolterink JM, Leiner T, Viergever MA, Išgum I. Automatic segmentation and disease classification using cardiac cine MR images. arXiv. 2017:1708.01141v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1708.01141>
10. Qin C, Bai W, Schlemper J, Petersen SE, Piechnik SK, Neubauer S, *et al.* Joint motion estimation and segmentation from undersampled cardiac MR image. arXiv. 2019:1908.07623v1. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1908.07623>
11. Zhen X, Wang Z, Islam A, Bhaduri M, Chan I, Li S. Multi-scale deep networks and regression forests for direct bi-ventricular volume estimation. Medical Image Analysis. 2016;30:120-9. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.07.003>
12. Punithakumar K, Ben Ayed I, Islam A, Goela A, Ross IG, Chong J, *et al.* Regional heart motion abnormality detection: An information theoretic approach. Medical Image Analysis. 2013;17:311-24. <https://doi.org/10.1016/j.media.2012.11.007>
13. Zheng Q, Delingette H, Ayache N. Explainable cardiac pathology classification on cine MRI with motion characterization by semi-supervised learning of apparent flow. Medical Image Analysis. 2019;56:80-95. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.06.001>
14. Brox T, Malik J. Large displacement optical flow: Descriptor matching in variational motion estimation. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. 2011;33:500-13. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2010.143>
15. Varol G, Laptev I, Schmid C. Long-term temporal convolutions for action recognition. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell. 2018;40:1510-1517. <https://doi.org/10.1109/TPAMI.2017.2712608>
16. Bernard O, Lalonde A, Zotti C, Cervenansky F, Yang X, Heng PA, *et al.* Deep learning techniques for automatic MRI cardiac multi-structures segmentation and diagnosis: Is the problem solved? IEEE Trans Med Imaging. 2018;37:2514-25. <https://doi.org/10.1109/TMI.2018.2837502>
17. Broncano J, Bhalla S, Caro P, Hidalgo A, Vargas D, Williamson E, *et al.* Cardiac MRI in patients with acute chest pain. Radiographics. 2021;41:8-31. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200084>
18. Fotaki A, Puyol-Antón E, Chiribiri A, Botnar R, Pushparajah K, Prieto C. Artificial intelligence in cardiac MRI: Is clinical adoption forthcoming? Front Cardiovasc Med. 2022;8:818765. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.818765>
19. Clough JR, Oksuz I, Puyol-Antón E, Bram Ruijsink, King AP, Schnabel JA. Global and local interpretability for cardiac MRI classification. Springer. 2019; 1767 LNCS:656-64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32251-9_72

Original article

Comparison of HybriBio-H13 and Hybrid Capture® 2 human papillomavirus tests for detection of CIN2+ and CIN3+

María Cecilia Agudelo¹, Edmundo Torres-González², Samuel Agudelo¹-Arianis Tatiana Ramírez¹, Kelly Melisa Castañeda¹, Connor J. Kinslow³, María Rodríguez-Herrera², Lisa Garland², Yi Xie², Carlos Alberto Orozco¹, Mark Stoler⁴, Michael Dean², Gloria Inés Sánchez¹

Received: 30/07/2023
Accepted: 12/03/2024
Published: 12/03/2024

Citation:

Agudelo MC, Torres-González E, Agudelo S, Ramírez AT, Castañeda KM, Kinslow CJ, *et al.* Comparison of HybriBio-H13 and Hybrid Capture® 2 human papillomavirus tests for detection of CIN2+ and CIN3+. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):101-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7061>

Corresponding author:

Gloria Inés Sánchez, Infección y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 51D N°62-29, Medellín, Colombia
Phone number: +57 (604) 219 6062
gloria.sanchez@udea.edu.co

Author's contributions:

María Cecilia Agudelo and Gloria Inés Sánchez: Conception and design, acquisition, analysis and interpretation of data, manuscript draft.
Edmundo Torres-González: Acquisition, analysis and interpretation of data, the manuscript draft.
Samuel Agudelo, Arianis Tatiana Ramírez: Analysis, and interpretation of data.
Kelly Melisa Castañeda, Mark Stoler, Michael Dean: Acquisition of data and critical revision for important intellectual content.
Connor J Kinslow, María Rodríguez-Herrera, Lisa Garland, Yi Xie, Carlos Alberto Orozco: Conception and design.
All authors participated in the critical data revision for important intellectual content, final approval of the version to be published, resource acquisition, supervision, and assumption of responsibility for all aspects of the manuscript.

Funding:

COLCIENCIAS (grants 1115-459-21657 and 1115-569-33797), *Fundación Pedro Nel Cardona, Estrategia de Sostenibilidad Universidad de Antioquia* 2013-2014 (grant CPT-9889-1208). María C. Agudelo and Arianis T. Ramírez received doctoral fellowships from COLCIENCIAS. Carlos Orozco was supported by a postdoctoral fellowship from COLCIENCIAS (784-2017). This study was partially funded by the Intramural Research Program of the Division of Cancer Epidemiology and Genetics from the National Cancer Institute associated with the National Institutes of Health.

Conflicts of interest:

Where authors are identified as personnel of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, the authors alone are responsible for the views expressed in this article and they do not necessarily represent the decisions, policies, or views of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. No conflict of interest by any of the authors is declared.
The HC2-high-risk HPV DNA test was donated by Qiagen™ while the H13 HPV test was donated by HybriBio Biotechnology Limited Corp, Chaozhou, China.
The funders had no role in the data collection, analysis, or interpretation of the results.

¹ Grupo Infección y Cáncer, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
² Laboratory of Translational Genomics, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Gaithersburg, MD, USA
³ Department of Radiation Oncology, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA
⁴ Department of Pathology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

Introduction. Low-cost, accurate high-risk HPV tests are needed for cervical cancer screening in limited-resource settings.

Objective. To compare the performance of the low-cost HybriBio-H13 test with the Hybrid Capture® 2 to detect cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 (CIN2 and CIN3).

Materials and methods. Archived baseline samples tested by the Hybrid Capture® 2 from women of the ASCUS-COL trial, aged 20 to 69 years, with biopsy-colposcopy directed diagnosis of CIN2+ (n = 143), CIN3+ (n = 51), and < CIN2 (n = 632) were blindly tested by the HybriBio-H13 test.

Results. The relative sensitivity of the HybriBio-H13 test versus the Hybrid Capture® 2 for detecting CIN2+ was 0.89 (90% CI = 0.80-0.98; NIT = 0.66), and for CIN3+ was 0.92 (90% CI = 0.85-0.98; NIT = 0.35). Relative specificity was 1.19 (90% CI = 1.05-1.33; NIT < 0.00001). In the analysis restricted to women older than 30 years, the relative sensitivity of the HybriBio-H13 for CIN3+ was marginally below unity (ratio = 0.97; 90% CI = 0.95-0.99), and the specificity remained higher than the Hybrid Capture® 2 test.

Conclusion. The HybriBio-H13 test was as specific as the Hybrid Capture® 2 for detecting CIN2+ or CIN3+ but less sensitive. Considering these results and the young age of the population recruited for screening because of ASCUS cytology, we suggest our results warrant the evaluation of the HybriBio-H13 for screening cervical cancer, especially in the evaluated population.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; human papillomavirus viruses; human papillomavirus DNA tests.

Comparación de las pruebas para el virus del papiloma humano *HybriBio-H13* y *Hybrid Capture® 2* para la detección de NIC2+ y NIC3+

Introducción. Se necesitan pruebas para detectar genotipos de VPH de alto riesgo, precisas y de bajo costo, para la tamización del cáncer de cuello uterino en entornos de recursos limitados.

Objetivo. Comparar el desempeño de la prueba de bajo costo *Hybrid-H13* con la de *Hybrid Capture® 2* para detectar NIC2+ y NIC3+.

Materiales y métodos. Se analizaron en ciego muestras de la línea base provenientes de mujeres del estudio ASCUS-COL, entre los 20 y los 69 años, con diagnóstico dirigido por biopsia-colposcopia de NIC2+ (n = 143), NIC3+ (n = 51) y < NIC2 (n = 632) con la prueba para detección de virus de papiloma humano *HybriBio-H13*. Estas muestras fueron previamente evaluadas con la prueba *Hybrid Capture® 2*.

Resultados. La sensibilidad relativa de HybriBio-13 versus la de *Hybrid Capture® 2* para detectar NIC2+ fue de 0,89 (IC_{90%}: 0,80-0,98; NIT = 0,66) y para NIC3+ fue de 0,92 (IC_{90%}: 0,85-0,98; NIT = 0,35). La especificidad relativa fue de 1,19 (IC_{90%}: 1,05-1,33; NIT < 0,00001). En el análisis restringido a mujeres mayores de 30 años, la sensibilidad relativa de HybriBio-H13 para NIC3+ estuvo marginalmente por debajo de la unidad (proporción = 0,97; IC_{90%}: 0,95-0,99) y la especificidad permaneció más alta que la de la prueba *Hybrid Capture® 2*.

Conclusión. La prueba de *HybriBio-H13* fue tan específica como la de *Hybrid Capture® 2*, pero menos sensible para detectar NIC2+ o NIC3+. Teniendo en cuenta estos resultados y la temprana edad de la población reclutada en la tamización por la presencia de ASCUS en la citología, se sugiere continuar con la evaluación de la prueba *HybriBio-H13* para la

detección de cáncer de cuello uterino en poblaciones con las mismas características que las de la aquí evaluada.

Palabras clave: neoplasias del cuello uterino; virus del papiloma humano; pruebas de ADN del virus del papiloma humano.

In 2020, there were 604,127 new cases and 341,831 deaths due to cervical cancer. Around 90% of these cases and deaths occur in Asia, Africa, Latin America, and the Caribbean regions (1). Human papillomavirus (HPV) is the cause of virtually all cervical cancers, with HPV types 16 and 18 accounting for approximately 70% of the cases (2). Prophylactic vaccination against HPV-16 and HPV-18 provides more than 90% protection against infection and associated high-grade lesions—like cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 or 3 (CIN2 and CIN3)—or cancer (3). However, because currently implemented HPV vaccines do not eliminate the risk of cervical cancer, early detection remains a public health need.

Cytology-based screening is associated with an important reduction in the incidence and mortality of cervical cancer, especially in high-income countries but it has not achieved that impact in low-middle income countries. The main reason is the low sensitivity of cytology, which requires repeated testing that hinders required access to regular screening and follow-up to gynaecological management of positive results (4). Human papillomavirus testing has a sensitivity of around 100% to detect cervical high-grade lesions and has a high negative predictive value allowing the extension of screening to every five years. Other important attributes include automation, high reproducibility, and faster turnover of results than cytology (5). Therefore, HPV testing is an alternative currently available for cervical screening, especially in low-middle income countries where performer-dependable method implementation has been challenging. However, HPV testing has not been widely implemented in routine healthcare services of these countries. Most of the current HPV tests are expensive and require advanced equipment (6).

The HybriBio-13 HPV test from HybriBio (HybriBio Biotechnology Limited Corp., Hong Kong, China), hereafter referred to as H13, is a low-cost test based on a quantitative polymerase chain reaction (qPCR) that detects as a pool the HPV-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68 genotypes in cervical exfoliates (7). The H13 test does not require complex infrastructure and is robust, with an easy interpretation of results obtained in about three hours.

Two studies have compared the performance of the H13 test to detect CIN2+ with the reference standard HPV Hybrid Capture® 2 test (hereafter the HC2 test). In the study of 516 women with samples from the Kaiser Permanente Northern California (KPNC) repository, the agreement between H13 and HC2 was good since H13 correctly identified 91.5% of HPV-positive HC2 samples among CIN2+ cases and 92.1% of HPV-negative HC2 samples among < CIN2 (7). Within the framework of the Validation of HPV Genotyping Tests-3 (VALGENT-3) study—an established framework with a repository of 1,600 samples for evaluating HPV test clinical performance relative to validated comparators—researchers compared HC2 with a new version of H13 (then called H14), which, in addition to including the HPV 66 genotype, reports genotypes 16 and 18 individually. Relative sensitivity and specificity of H14 versus HC2 for detecting CIN2+ were 0.98 (95% CI = 0.94-1.03; NIT = 0.01) and 0.97 (95% CI = 0.96-0.99; NIT 0.78), respectively (8).

Although these results suggest that H13 or H14 might be attractive for cervical cancer screening in low-resource settings given its low cost, no study

has compared the performance of H13 or H14 to reference standards in samples of women from low-middle income countries. In this secondary analysis of the phase III randomized controlled ASC-US trial (9) we present a head-to-head comparison of the H13 assay with the reference QIAGEN® HC2 HPV DNA to the detect CIN2+ and CIN3+ in 842 women participating in this trial.

Materials and methods

Study design and population

Samples for this study were selected from the ASCUS-COL trial. The ASC-US-COL is a three-arm, non-blinded, parallel-group pragmatic trial. Women aged 20 to 69 years (n = 2,661) with first-time presence of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) detected by cytology in the last two years were flagged in routine screening services and randomly allocated to receive immediate colposcopy (IC arm; n = 882), repeat cytology at 6 and 12 months (RC arm; n = 890), or an HPV test within two months of recruitment (HPV arm; n = 889). Colposcopy and biopsies, according to clinician judgment, were recommended for all women in the IC arm, for women with a repeat ASC-US or worse (ASC-US-positive) cytology in the RC arm, and a high-risk HPV test for women in the HPV arm. Hybrid Capture 2 HPV DNA test (HC2, Qiagen™, Germantown, USA) was conducted at the laboratory of infection and cancer at the *Universidad de Antioquia*. All women received invitations, and 80% (n = 2,132) attended the exit visit after 24 months of follow-up, which included high-risk HPV and cytology tests (9). All women positive for either test were referred to a certified, well-trained colposcopy specialist using a standardized and controlled protocol of biopsy sampling. After the end of the study, two blinded accredited experts confirmed the histopathological diagnoses of 1,407 women with at least one histological (n = 1,327) or endocervical (n = 80) diagnosis record, and the baseline samples of women in the IC and RC arms were tested for high-risk HPV by HC2 (Qiagen™) (supplementary figure 1). ASCUS-COL is registered with ClinicalTrials.gov (NCT02067468).

Selection of participants for sub-study HC2 vs H13 comparison

Women identified after the end of the ASCUS-COL trial with biopsy-colposcopy-directed, adequate diagnosis, and enough remaining archived baseline samples in Specimen Transport Medium™ (Qiagen™) for further testing (n = 1,348) were considered eligible for this study. We included all women diagnosed with CIN2+ (n = 197) and a representative sample of age-matched women (n = 645) with a final negative or CIN1 histological diagnosis, as shown in supplementary figure 1. The residual content of the specimen transport medium tube, used for the HC2 HPV DNA testing of the collected samples at the recruitment visit, was used for the H13 testing. Data collection and testing of the reference standard (histopathological diagnosis) and comparator test (HC2) were conducted before the index test (H13). The HC2 and H13 assays, as well as the verification of the histological diagnoses, were conducted independently and blindly.

Qiagen™ HC2 HPV DNA test

This test is based on a DNA-RNA hybridization that identifies a pool of 13 high-risk HPV genotypes (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68). Cervical cells were collected from women with a cytobrush (HC cervical sampler) and transferred to a tube containing 1 ml of Specimen Transport

Medium™. The HC2 HPV DNA testing (Qiagen™, Gaithersburg, MD, USA) was performed according to the manufacturer's instructions at the HPV laboratory of the *Grupo de Infección y Cáncer* at the *Universidad de Antioquia* (Medellín, Colombia). Relative light unit values—higher than one—were considered positive.

HybriBio (H13) DNA extraction and testing

The DNA for the HybriBio-13 test was extracted from the denatured residual content of the specimen transport medium tube used for the HC2 HPV DNA test by a standard protocol (10). Briefly, each specimen was digested for two hours at 55 °C with 200 µg of proteinase K per ml and 1% Laureth-12. The samples were heated to 95 °C for 10 minutes to denature the residual protease. After precipitation with 5M ammonium acetate and 70% ethanol, DNA was washed, dried, and resuspended in 100 µl of TE buffer (10 mM TRIS + 0.1 mM EDTA) and frozen at -30 °C until shipped at room temperature to the Laboratory of Translational Genomics of the National Cancer Institute (NCI/NIH, Bethesda, MD, USA), where testing was performed.

The H13 test is a real-time qPCR assay that uses specific primers and probes targeting the HPV E6 and the human β-globin genes. One of the probes is labeled with 6-carboxyfluorescein (FAM) fluorescent dye for the detection of a pool of 13 high-risk HPV genotypes and the other with (6-carboxy-4',5'-dichloro-2',7'-dimethoxyfluorescein, HEX) fluorescent dye and shows human β-globin gene working as an internal control. The reagents' volume and input DNA were modified from those described in the manufacturer's instructions. The final volume was 11 µl, including 8.75 µl of PCR Master Mix kit, 0.25 µl of DNA Taq Polymerase, and 2 µl of the sample DNA. We have previously shown that this modification results in the minimum assay volume required with equivalent results (11). We used the positive and negative controls included in the H13 kit. A Ct value lower than or equal to 40 was the threshold considered as a positive result. Negative samples with no positive signal in the internal control were excluded from the analysis. The real-time instrument used was a Roche LightCycler 480 II.

Sequencing of BSGP5+/6+ amplimers

To determine the HPV type of discordant samples (positive HC2/negative H13, n = 97, and negative HC2/positive H13, n = 29), DNA purified from exfoliates as described above was amplified with BSGP5+/6+ primers and the amplicon was sequenced with Sanger. The conserved BSGP5+/6+ primer pair amplifies a region of 150 bp of the L1 gene containing unique sequences that distinguish HPV genotypes (12,13). The sequences were used as a query for screening the GenBank database (www.ncbi.nlm.nih.gov) with BLAST Software 1. HPV types were assigned when we found a match between the 150 bp interprimer region and an HPV sequence in the GenBank.

Sample size

We excluded 16 invalid samples—six negatives, seven CIN1, and three CIN2—because of unusual signals in the cellular internal control of the H13 test. The final analysis included 826 women. Based on the recommendations of Meijer *et al.* that at least 60 samples should be analyzed to assess whether a candidate test has a sensitivity for CIN2+ not less than 90% of that of HC2 (14), our study included 194 samples with CIN2+ for a power of 99.6% and 51 samples with CIN3+ for a power of 92.7%. Non-inferiority test (NTI) of H13 to

HC2 concerning clinical specificity for < CIN2 was assessed in 632 cervical samples of women who did not have histologically confirmed CIN2+ with a power of 90%.

Statistical methods

Sensitivity and specificity with corresponding 95% confidence intervals were estimated to detect CIN2+ or CIN3+ using < CIN2 (without neoplasia or CIN1) as disease-free categories. The McNemar test (McN) was applied to compare the differences between matched proportions. A matched non-inferiority test (NIT) with a 90% relative sensitivity threshold and a 98% relative specificity threshold was applied to compare the clinical performance of the H13 to the HC2. Statistical significance for both statistics (McN and NIT) was set at 0.05. All analyses were conducted using the Stata 13 software (StataCorp LLC, Texas, USA).

Ethical approval

ASCUS-COL complied with Colombian Resolution 8430 of 1993 to conduct studies in humans and followed the CIOMS guidelines (15). The ethics committees for human experimentation of the *Sede de Investigación Universitaria* (SIU) (Resolution 08-036-171) and the *Escuela de Medicina* (Resolution 004/2008) from the *Universidad de Antioquia* approved this study. Participants signed written informed consent, including authorization to use their samples and data for future research.

Results

Specimens from 842 women, collected and previously tested with the HC2 at the enrolment visit, were selected from the 2,661 participants of the ASCUS-COL study with adequate histological diagnosis and retested by the H13 (figure 1). Sixteen (1.9%) samples of these residual specimens tested invalid with H13 and were excluded from further analysis, resulting in 826 samples analyzed by both the HC2 and H13 tests. The clinical features of the studied population are summarized in table 1. All women had an ASCUS pap smear for the first time at the screening visit. Most women were under 40 years old (75%), around half started regular sex between 16 and 19 years old, and 54% had between three and four lifetime sexual partners. Slightly more than half of the women included in this analysis had a definitive histological diagnosis at a six-month follow-up (57%).

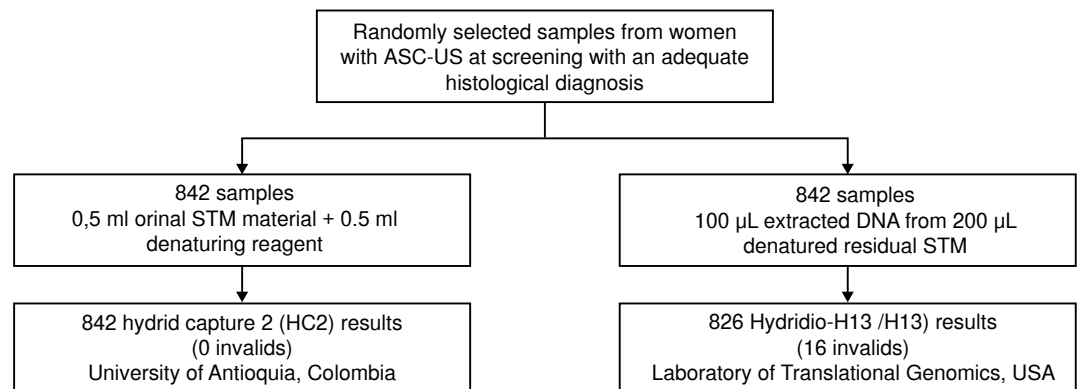


Figure 1. Flowchart showing the process from the sample panel collation and HPV testing to the final endpoint ascertainment of diseased and non-disease groups. STM: Specimen transport medium.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the 842 women from the ASCUS-COL trial at the recruitment visit

| Characteristic | n (%) |
|---|------------|
| Age (years) | |
| 20-29 | 379 (45.0) |
| 30-39 | 252 (29.9) |
| 40-49 | 151 (17.9) |
| ≥ 50 | 60 (7.1) |
| Time to histological diagnosis (months) | |
| 1-6 | 476 (56.5) |
| 7-12 | 65 (7.7) |
| 13-18 | 39 (4.6) |
| > 18 | 262 (31.1) |
| Age of first sexual intercourse (years) | |
| ≤ 15 | 248 (29.4) |
| 16-19 | 445 (52.9) |
| ≥ 20 | 149 (17.7) |
| Number of lifetime sexual partners | |
| 1-3 | 458 (54.4) |
| 4-5 | 203 (24.1) |
| ≥ 6 | 181 (21.5) |
| Histological diagnosis | |
| Negative | 506 (60.1) |
| CIN1 | 139 (16.5) |
| CIN2 | 146 (17.3) |
| CIN3 | 47 (5.6) |
| SCC/ADC | 4 (0.5) |

CIN1: cervical intraepithelial neoplasia grade 1; CIN2: cervical intraepithelial neoplasia grade 2; CIN3: cervical intraepithelial neoplasia grade 3; SCC: squamous cell carcinoma; ADC: adenocarcinoma

The number of histological diagnoses in the 842 included participants were: 506 women without cervical lesions, 139 with CIN1, 146 with CIN2, 47 with CIN3, and four with cancer. HC2 and H13 tests were positive in 389 (60%) and 335 (52%) of the 645 women with < CIN2; and in 182 (92%) and 160 (81%) of the 197 CIN2+ cases, respectively. For the CIN3+ threshold, HC2 and H13 tests were positive in 48 (94%) and 44 (86%) of 51 women with CIN3+, respectively (supplementary table 1).

Sensitivity and specificity to detect CIN2+ or CIN3+ are shown in table 2. The H13 test showed a slightly higher specificity for < CIN2 (47% versus 39%; difference = 7.6; 95% CI = 4.6-10.6), and the HC2 test exhibited higher sensitivity to detect CIN2+ (93% versus 82%; difference = 10.3; 95% CI = 5.2-15.5) or CIN3+ (94% versus 86%; difference = 7.9; 95% CI = 0.5-15.2).

Relative sensitivities for CIN2+ and CIN3+ and the relative specificity for < CIN2 of the H13 test compared to the HC2 test, were determined (table 3). In the analysis with all women (n = 826), H13 exhibits inferiority to HC2 with a relative sensitivity of at least 90% for CIN2+ (NIT = 0.6584) and CIN3+ (NIT = 0.3501). The H13 was non-inferior to HC2 with a relative specificity for < CIN2+ of at least 98% (NIT ≤ 0.00001). The relative sensitivity of H13 for CIN2+ and CIN3+ was below unity (ratio = 0.89; 90% CI = 0.80-0.98 and 0.92; 90% CI = 0.85-0.98), and the relative specificity for < CIN2 was significantly different from unity (ratio = 1.19; 90% CI 1.05-1.33). Similar results were found when restricting the analysis to women aged 30 and older (n = 454), the relative sensitivity of the H13 for CIN2+ and CIN3+ was below unity (ratio = 0.90; 90% CI = 0.81-0.98 and 0.92; 90% CI = 0.85-0.98), and the relative specificity for < CIN2 was (ratio = 1.11; 90% CI = 0.99-1.24).

Table 2. Specificity and sensitivity of HC2 and H13 HPV tests for the detection of CIN2+ and CIN3+

| HPV tests | < CIN2 (n = 632) | | | CIN2+ (n = 194) | | | CIN3+ (n = 51) | | |
|-----------|------------------|-----|-------------------------|-----------------|----|-------------------------|----------------|----|-------------------------|
| | TN | FP | Specificity, % (95% CI) | TP | FN | Sensitivity, % (95% CI) | TP | FN | Sensitivity, % (95% CI) |
| HC2 | 249 | 383 | 39.46 (35.62-43.40) | 180 | 14 | 92.78 (88.18-96.01) | 48 | 3 | 94.12 (83.76-98.77) |
| H13 | 297 | 335 | 47.00 (43.04-51.00) | 160 | 34 | 82.47 (79.40-87.54) | 44 | 7 | 86.27 (73.74-94.29) |

CIN2: cervical intraepithelial neoplasia grade 2; CIN3: cervical intraepithelial neoplasia grade 3; HC2: Hybrid Capture™ 2 (Qiagen™); H13: HybriBio-H13 (HybriBio Biotechnology Limited Corp)

CI: Confidence interval; TN: true negative; FP: false positive; TP: true positive; FN: false negative

We excluded 16 samples (six negative biopsies, seven for CIN1, and three for CIN2) from analysis due to invalid results for H13 test.

Table 3. Relative sensitivity for CIN2+ and CIN3+, and relative specificity for < CIN2 and CIN3+ for the H13 and the HC2 test comparison

| | Relative sensitivity (90% CI) | Relative specificity (90% CI) | McN ^a | NIT ^b |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|
| All (n = 826) | | | | |
| CIN2+ (n = 194) | 0,89 (0,80 - 0,98) | | 0,0002 | 0,6584 |
| CIN3+ (n = 51) | 0,92 (0,85 - 0,98) | | 0,125 | 0,3501 |
| < CIN2 (n = 632) | | 1,19 (1,05 - 1,33) | <0,0001 | <0,00001 |
| ≥ 30 years (n = 454) | | | | |
| CIN2+ (n = 106) | 0,90 (0,81 - 0,98) | | 0,0212 | 0,5211 |
| CIN3+ (n = 31) | 0,92 (0,85 - 0,98) | | 0,5000 | 0,2887 |
| < CIN2 (n = 348) | | 1,11 (0,99 - 1,24) | 0,0039 | 0,0066 |

^a p for the McNemar test to set differences between matched proportions.

^b p for the non-inferiority test. A matched non-inferior statistic (ni) with a 90% relative sensitivity threshold and 98% relative specificity threshold was used to compare clinical performance of HybriBio-H13 (H-13) to Hybrid Capture™ 2 (HC2) tests.

Sixteen (six negative biopsies, seven CIN1, and three CIN2) samples, tested invalid by H13 test, were excluded from the analysis.

We further analyzed the discordance between the H13 and the HC2 test results by DNA sequencing (supplementary table 2). Among the 63 samples with high-risk HPV genotypes identified by sequencing, 50 (79.4%) were HC2+/H13-, and 13 (20.6%) were HC2-/H13+. Among the 23 samples that were negative or with low-risk HPV genotypes identified by sequencing, 16 (70%) were HC2+/H13- and 7 (30%) were HC2-/H13+.

Discussion

In this study, we compared the clinical accuracy of the HybriBio-H13 test to the Hybrid Capture™ 2 (Qiagen™). Due to the matched design with samples tested with both H13 and HC2, we could calculate non-inferiority statistics. Samples were tested immediately after collection by the HC2 in Colombia and shipped to the USA, where testing by H13 was conducted using the minimum assay volume. Under these conditions, the H13 test did not conform to the acceptable standards of clinical performance for sensitivity to detect CIN2+ or CIN3+ but complied with the acceptable standards for specificity to detect < CIN2, overall, and in women of 30 years or older.

Currently, few studies properly comparing the clinical performance of H13 with standard reference tests have been published in peer-reviewed literature. A recent study described the clinical performance between the H13 and the HC2 tests in 373 samples from North America. The H13 correctly identified 94% of the HC2 HPV-positive CIN2+ cases and 88% of the HC2 HPV-negative cases (7). Likewise, in our study, The H13 identified 156 of the 180 (87%) HC2 CIN2+-positive cases and 224 of the 249 (90%) HC2 HPV-negative < CIN2 cases. In contrast to that description reporting 143/516 (28%) equivocal results, in our hands, the H13 test was highly robust, as the proportion of samples with equivocal results was very low (16/842; 1.9%).

In our study, HC2 samples were processed immediately after collection, and shortly after, manually extracted DNA was shipped at room temperature to the USA for the H13 testing. We cannot exclude the possibility that the differences between tests could be because of the modifications to the manufacturer's instructions. Therefore, our results must be interpreted within the scope of this limitation. This study is the first in the international literature that presented a head-to-head comparison of the H13 assay with the reference Hybrid Capture™ 2 (Qiagen™) for the detection of CIN2+ and CIN3+ in a group of samples that allowed the performance of robust statistical tests with adequate power.

In this study, we included women with first-time ASCUS cytology at routine screening visits to healthcare services, 75% between 20 and 39 years of age. Under these conditions, the H13 test did not conform to the acceptable standards of clinical performance for sensitivity to detect CIN2 or CIN3+ but conformed for the specificity to detect < CIN2. In the analysis restricted to women aged 30 years or more, the relative sensitivity of the H13 for CIN3+ was marginally below unity (ratio = 0.97; 90% CI = 0.95-0.99), and the specificity remained higher than the HC2.

In conclusion, this study is the first to compare head-to-head the performance of the H13 test with a reference test such as the Hybrid Capture™ 2 (Qiagen™). The H13 test was as specific but less sensitive than HC2 to detect CIN2+ or CIN3+. Considering these results and the young age of the population recruited for screening due to ASCUS in the cytology, we suggest the H13 test is useful for screening cervical cancer, especially in women over 30 years who are subjected to screening with HPV tests according to Colombian clinical practice guidelines, and that these data contribute to the use of the H13 test as a screening method.

Acknowledgments

We acknowledged the work of the ASCUS-COL Trial Group and Esteban Bermudez contribution to data analysis. The authors certify to the Editorial Committee that the people mentioned in the acknowledgments are aware of said mention and agree to appear in them.

References

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778-89 <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382:889-99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60022-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60022-7)
3. Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. *Lancet Oncol*. 2015;16:e206-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70481-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70481-4)
4. Arbyn M, Raifu AO, Weiderpass E, Bray F, Anttila A. Trends of cervical cancer mortality in the member states of the European Union. *Eur J Cancer*. 2009;45:2640-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.018>
5. Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, Ferenczy A, *et al.* Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1579-88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071430>
6. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, *et al.* Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med*. 2005;353:2158-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa044278>

7. Fokom-Domgoue J, Schiffman M, Wentzensen NH, Gage JC, Castle PE, Raine-Bennett TR, *et al.* Assessment of a new lower-cost real-time PCR assay for detection of high-risk human papillomavirus: Useful for cervical screening in limited-resource settings? *J Clin Microbiol.* 2017;55:2348-55. <https://doi.org/10.1128/JCM.00492-17>
8. Xu L, Oštrbenk-Valenčak A, Poljak M, Arbyn M. Evaluation and optimization of the clinical accuracy of hybridbio's 14 high-risk HPV with 16/18 genotyping assay within the VALGENT-3 framework. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00234-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00234-20>
9. Baena A, Agudelo MC, López C, Ramírez AT, Castañeda KM, Bedoya AM, *et al.* Comparison of immediate colposcopy, repeat conventional cytology and high-risk HPV testing for the clinical management of ASC-US cytology in routine health services of Medellín, Colombia: The ASCUS-COL Trial. *Int J Cancer.* 2021;148:1394-407. <https://doi.org/10.1002/ijc.33318>
10. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ, Wheeler CM, Coutlée F, Hildesheim A, *et al.* Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol.* 2000;38:357-61. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.1.357-361.2000>
11. Lou H, Gharzouzi E, Guerra SP, Fokom-Domgoue J, Sawitzke J, Villagran G, *et al.* Correction to: Low-cost HPV testing and the prevalence of cervical infection in asymptomatic populations in Guatemala. *BMC Cancer.* 2020;20:164. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6672-3>
12. Schmitt M, Dondog B, Waterboer T, Pawlita M. Homogeneous amplification of genital human alpha papillomaviruses by PCR using novel broad-spectrum GP5+ and GP6+ primers. *J Clin Microbiol.* 2008;46:1050-9. <https://doi.org/10.1128/JCM.02227-07>
13. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5463-7. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
14. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, *et al.* Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124:516-20. <https://doi.org/10.1002/ijc.24010>
15. Macrae DJ. The Council for International Organizations and Medical Sciences (CIOMS) guidelines on ethics of clinical trials. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:176-8, discussion 178-9. <https://doi.org/10.1513/pats.200701-011GC>

Original article

Combined hyperglycemic crises in adult patients already exist in Latin America.

Guillermo Edinson Guzmán¹, Veline Martínez², Sebastián Romero³, María Mercedes Cardozo³, María Angélica Guerra⁴, Oriana Arias^{3,4}

¹Departamento de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

²Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad ICESI, Cali, Colombia

⁴Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Introduction. Diabetes mellitus is one of the most common diseases worldwide, with a high morbidity and mortality rate. Its prevalence has been increasing, as well as its acute complications, such as hyperglycemic crises. Hyperglycemic crises can present with combined features of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state. However, their implications are not fully understood.

Objective. To describe the characteristics, outcomes, and complications of the diabetic population with hyperglycemic crises and to value the combined state in the Latin American population.

Materials and methods. Retrospective observational study of all hyperglycemic crises treated in the intensive care unit of the *Fundación Valle del Lili* between January 1, 2015, and December 31, 2020. Descriptive analysis and prevalence ratio estimation for deaths were performed using the robust Poisson regression method.

Results. There were 317 patients with confirmed hyperglycemic crises, 43 (13.56%) with diabetic ketoacidosis, 9 (2.83%) in hyperosmolar state, and 265 (83.59%) with combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state. Infection was the most frequent triggering cause (52.52%). Fatalities due to ketoacidosis occurred in four patients (9.30%) and combined diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state in 22 patients (8.30%); no patient had a hyperosmolar state. Mechanical ventilation was associated with death occurrence (adjusted PR = 1.15; 95 % CI 95 = 1.06 - 1.24).

Conclusions. The combined state was the most prevalent presentation of the hyperglycemic crisis, with a mortality rate similar to diabetic ketoacidosis. Invasive mechanical ventilation was associated with a higher occurrence of death.

Keywords: Hyperglycemia; diabetic ketoacidosis; diabetes mellitus; mortality; Latin America.

Las crisis hiperglucémicas combinadas en pacientes adultos ya existen en Latinoamérica.

Introducción. La diabetes mellitus es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo, con una tasa elevada de morbimortalidad. Su prevalencia ha ido en aumento y, también, sus complicaciones agudas, como las crisis hiperglucémicas. Las crisis hiperglucémicas pueden presentar características combinadas de cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar. Aún no se conocen completamente sus implicaciones.

Objetivo. Describir las características, los resultados y las complicaciones de la población diabética con crisis hiperglucémicas, y valorar el estado mixto en la población latinoamericana.

Materiales y métodos. Se trata de un estudio observacional retrospectivo de pacientes con crisis hiperglucémicas atendidos en la unidad de cuidados intensivos de la Fundación Valle del Lili, entre el 1º de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2020. Se realizó un análisis descriptivo y se estimó la razón de prevalencia para muerte mediante el método de regresión de Poisson.

Resultados. Se incluyeron 317 pacientes con crisis hiperglucémica confirmada, 43 (13,56 %) con cetoacidosis diabética, 9 (2,83 %) en estado hiperosmolar y 265 (83,59 %) en estado mixto. La causa desencadenante más frecuente fue la infección (52,52 %). Cuatro pacientes fallecieron por cetoacidosis (9,30 %), 22 (8,30 %), por un estado mixto; ninguno se encontraba en estado hiperosmolar. La asistencia respiratoria mecánica se asoció con la muerte (razón de prevalencia ajustada = 1,15; IC_{95%}: 1,06-1,24).

Conclusiones. El estado combinado fue la presentación más prevalente de la crisis hiperglucémica, con una tasa de mortalidad similar a la de la cetoacidosis diabética, y la asistencia respiratoria mecánica invasiva se asoció con una mayor ocurrencia de muerte.

Palabras clave: hiperglucemia; cetoacidosis diabética; diabetes mellitus; mortalidad; América Latina.

Received: 02/03/2023

Accepted: 10/04/2024

Published: 10/04/2024

Citation:

Guzmán GE, Martínez V, Romero S, Cardozo MM, Guerra MA, Arias O. Combined hyperglycemic crises in adult patients already exist in Latin America. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):110-8. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6912>

Corresponding author:

María A. Guerra, Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Carrera 98 N°18-49, Cali, Colombia
Phone number: +57 (602) 331 9090, extension 7926
maria.guerra.so@fvl.org.co

Author contributions:

María Mercedes Cardozo, Sebastian Romero and Guillermo Edinson Guzmán: Study design, analysis and interpretation of data.
María Angélica Guerra: Project administration, investigation and writing.
Veline Martínez: Conceptualization, supervision and formal analysis.
Oriana Arias: Project administration, conceptualization and supervision.

Funding:

The authors did not receive support from any organization for the submitted work.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare.

Diabetes mellitus is one of the most common chronic non-communicable diseases, with high morbidity and mortality. Its prevalence is constantly increasing, with currently more than 463 million people worldwide suffering from diabetes (1,2). Approximately 8% of the Colombian population has this disease (3,4). It has a wide spectrum of clinical presentations ranging from silent with long-term consequences to acute manifestations with a major impact on a patient's health status. Among the latter are diabetic ketoacidosis, hyperosmolar hyperglycemic state, and combined states, all of which are acute complications that lead to an increase in emergency consultation, hospital admission, and intensive care unit management (5).

As the prevalence of diabetes increases in the general population, so does the hyperglycemic crises; diabetic ketoacidosis is the most common form of crisis and is more frequent in young patients with type 1 diabetes (6,7). The hyperosmolar state occurs almost exclusively in patients with type 2 diabetes, and mortality in this group is higher when compared to diabetic ketoacidosis (5-20% vs. 1-5%) (5,8,9). Most studies describe hyperglycemic crises separately, limiting the analysis of combined forms (8,10). However, these cases have increased in prevalence in the last few years, as the literature shows that the mortality rate in the combined forms is higher than in the isolated cases (diabetic ketoacidosis, hyperosmolar state), even in the presence of severe hypokalemia and hypoglycemia (11).

This study aimed to describe the diabetic population with isolated or combined hyperglycemic crises admitted by the emergency department and managed at *Fundación Valle del Lili*, a high-complexity university hospital and reference center located in southwestern Colombia.

Materials and methods

Study design

A retrospective descriptive observational study was conducted at *Hospital Universitario Fundación Valle del Lili* in Cali, Colombia, between January 1, 2015, and December 31, 2020. The data were retrieved from the medical records department and the clinical record system (SAP) of the clinic with the approval of the institutional ethical committee. The patients were selected from the clinical record system and were diagnosed with hyperglycemic crises using the codes of the International Classification of Diseases (ICD-10) (E10.0 to E14.9).

Participants and data collection

Participants were aged 18 years or older, diagnosed with hyperglycemic crises, admitted to the emergency room, and hospitalized in the intensive care unit. Patients who met the following criteria were included: glycemia higher than 250 mg/dl, ketones in serum or urine, and metabolic acidosis (pH < 7.3, $\text{HCO}_3^- > 18$ mEq/l) at admission for the case of diabetic ketoacidosis; plasma osmolarity greater than or equal to 320 mOsm/kg or plasma glucose greater than 600 mg/dl plus serum bicarbonate higher than 18 mEq/l for the hyperglycemic hyperosmolar state. In addition to meeting diabetic ketoacidosis criteria, if they had plasma osmolarity higher than or equal to 320 mOsm/kg, the patient was classified as a combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state case (12,13). Medical records of minors and pregnant patients were excluded.

For all patients, we retrieved demographic data: age, sex, and medical history, such as arterial hypertension, coronary heart disease, and chronic

kidney disease. Regarding diabetes mellitus, type, type of crisis, triggering cause, and disease control according to HbA1c were collected, as well as physical examination variables such as weight, height, and body mass index (BMI).

The paraclinical tests were evaluated at the time of admission to the intensive care unit, including complete blood count, renal function, electrolytes, arterial blood gasses, and plasma osmolarity. As outcomes, the need for invasive mechanical ventilation (IMV), days of overall hospital stay, presence of hypoglycemia, and mortality were recorded.

Statistical analysis

Data were analyzed using Stata, version 15.0, software. A descriptive analysis of the variables was performed and presented according to their distribution. The factors associated with mortality were identified using Poisson regression. Normality was checked using the Shapiro-Wilk test. Normally distributed data are presented as the mean and standard deviation; non-normally distributed data are presented as the median and interquartile.

Ethical aspects

The protocol application was approved by the Ethics Committee of the *Hospital Universitario Fundación Valle del Lili*. Informed consent was not obtained, given the retrospective character of the study.

Results

Among 3,843 patients admitted to the intensive care unit, 638 were initially eligible for the study, 321 were excluded, including 317 for analysis with 43 diabetic ketoacidosis (13.56%), 9 hyperosmolar state (2.84%), and 265 combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state (83.6%) (figure 1). There were 272 type 2 diabetes mellitus patients (88.80 %) and 39 diabetic ketoacidosis patients (90.70%) (table 1).

In diabetic ketoacidosis, the mean age was 64 years, pH = 7.2 (7.04-7.24), bicarbonate = 11.4 mEq/L (6.9-15.1), glucose = 416 mg/dl (365-533) and osmolarity = 315 mOsm/L (303-332). For hyperosmolar state, the mean age was 67 years (65-70), pH = 7.37 (7.33-7.41), bicarbonate = 21.2 mEq/L (19.9-21.8), glucose = 685 mg/dl (618-823), and osmolarity = 342 mOsm/L (330-386). For combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state, the mean age was 60 years (44-70), pH = 7.33 (7.19-7.40), bicarbonate = 15.85 mEq/L (10.7- 9.65), glucose = 467 mg/dl (356-500), and osmolarity = 314 mOsm/L (304-330) (table 2).

In general, the most frequent precipitating cause was infection, followed by poor adherence to treatment independent of the crisis type.

Hospital length of stay, complications and mortality

The duration of hospitalization, measured by the time in the intensive care unit, had a median of four days; the longest was caused by combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state with five days ($p = 0.512$). Hypoglycemia during insulin infusion was seen in 55 patients (17.35%): 9 with diabetic ketoacidosis (20.03%), 45 with combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state (42.02%), and 2 with hyperosmolar state (22.2%) ($p < 0.04$).

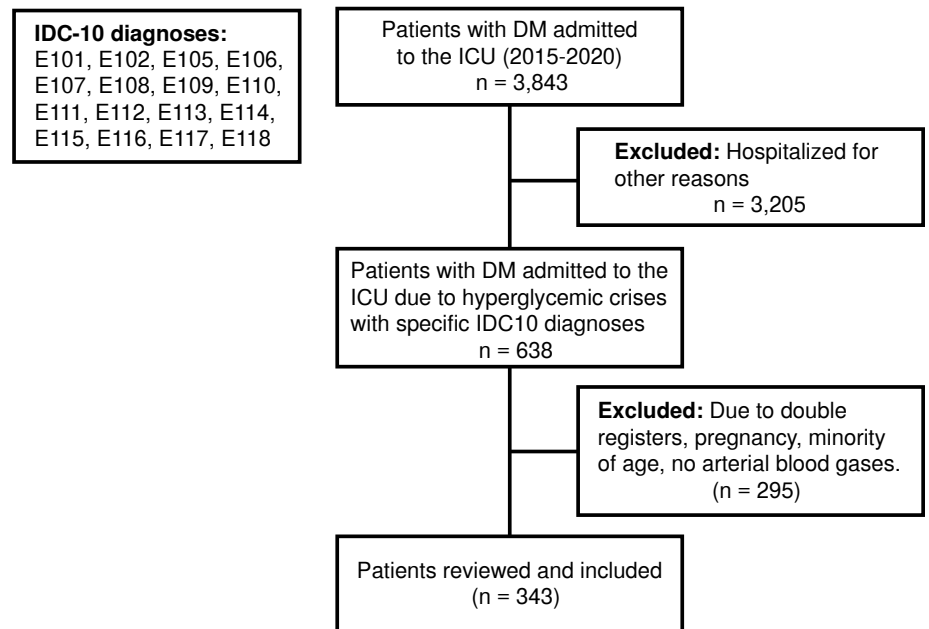


Figure 1. Flowchart of the included patients (ICD-10: International Classification of Diseases 10)

DM: Diabetes mellitus; ICU: Intensive care unit

E10.1 Insulin-dependent diabetes mellitus, with coma; E10.2 Insulin-dependent diabetes mellitus, with ketoacidosis; E10.5 Insulin-dependent diabetes mellitus, with neurological complications; E10.6 Insulin-dependent diabetes mellitus, with peripheral circulatory complications; E10.7 Insulin-dependent diabetes mellitus, with other specified complications; E10.8 Insulin-dependent diabetes mellitus, with multiple complications; E10.9 Insulin-dependent diabetes mellitus, with unspecified complications; E11.0 Noninsulin-dependent diabetes mellitus; E11.1 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with coma; E11.2 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with ketoacidosis; E11.3 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with renal complications; E11.4 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with ophthalmic complications; E11.5 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with neurological complications; E11.6 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with peripheral circulatory complications; E11.7 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with other specified complications; E11.8 Noninsulin-dependent diabetes mellitus, with multiple complications.

Table 1. General characteristics of patients with hyperglycemic crises

| Characteristics | General (N = 317) | DKA (n = 43) | HHS (n = 9) | Combined DKA-HHS (n = 265) | p value |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|---------|
| Age (years)* | 64 (48-71) | 67 (65-70) | 67 (65-70) | 60 (44-70) | 0.08 |
| Year of attention [n (%)] | | | | | |
| 2012 | 1 (0.31) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.36) | |
| 2013 | 1 (0.31) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (0.36) | |
| 2014 | 2 (0.63) | 0 (0) | 0 (0) | 2 (0.71) | |
| 2015 | 30 (9.43) | 2 (4.65) | 0 (0) | 28 (10.56) | |
| 2016 | 59 (18.55) | 6 (13.95) | 1 (11.11) | 52 (19.62) | |
| 2017 | 35 (11.01) | 8 (18.60) | 2 (22.22) | 25 (9.43) | |
| 2018 | 36 (11.32) | 7 (16.27) | 0 (0) | 29 (10.94) | |
| 2019 | 52 (16.35) | 4 (9.30) | 3 (33.33) | 45 (16.98) | |
| 2020 | 102 (32.08) | 16 (37.20) | 3 (33.33) | 82 (30.94) | |
| Sex: men [n (%)] | 151 (47.48) | 17 (39.53) | 3 (33.33) | 131 (49.43) | 0.33 |
| Diabetes [n (%)] | | | | | |
| Type 1 | 38 (11.99) | 3 (6.98) | 0 (0) | 35 (13.21) | 0.57 |
| Type 2 | 272 (85.80) | 39 (90.70) | 9 (100) | 224 (84.53) | |
| Other | 7 (2.21) | 1 (2.33) | 0 (0) | 6 (2.26) | |
| Hypertension [n (%)] | 171 (53.94) | 26 (60.47) | 7 (77.78) | 138 (52.08) | 0.20 |
| Coronary heart disease [n (%)] | 46 (14.51) | 6 (13.95) | 2 (22.22) | 38 (14.34) | 0.79 |
| Chronic kidney disease[n (%)] | 61 (19.24) | 6 (13.95) | 4 (44.44) | 51 (19.25) | 0.10 |

DKA: Diabetic ketoacidosis; HHS: Hyperosmolar hyperglycemic state.

Values are reported as absolute numbers (percentages).

* Reported as median (interquartile range)

Table 2. Laboratory data of patients with hyperglycemic crises

| | General (N = 317) | DKA (n = 43) | HHS (n = 9) | Combined DKA-HHS (n = 265) | p value |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|---------|
| Hemoglobin** (g/dl) | 12.4 (10.3-14.2) | 12.6 (10.1-13.9) | 11.8 (10.9-13) | 12.3 (10.2-14.3) | 0.80 |
| Leukocytes* (u/L) | 12,260 (8080-17810) | 13,720 (8850-21830) | 11,190 (7720-14140) | 12,050 (7760-17720) | 0.14 |
| Creatinine* (mg/dl) | 1.33 (0.92-2.06) | 1.43 (1.06-3.10) | 1.55 (1.14-3.30) | 1.29 (0.89-1.91) | 0.06 |
| BUN* (mg/dl) | 30.05 (19.8-49.75) | 29.8 (20.9-47.3) | 32.0 (18.6-65.9) | 30.05 (19.8-49.9) | 0.95 |
| Sodium* (mmol/L) | 136 (132-141) | 137 (133-141) | 144 (136-148) | 136 (132-141) | 0.14 |
| Potassium* (mmol/L) | 4.55 (3.97-5.1) | 4.73 (4.20-5.33) | 4.31 (3.86-4.91) | 4.54 (3.91-5.08) | 0.23 |
| Chlorine* (mmol/L) | 102 (96.95-108) | 104 (98.8-108) | 106 (96-113) | 102 (96.9-108) | 0.55 |
| Bicarbonate** (mEq/L) | 15.5 (9.9-19) | 11.4 (6.9-15.1) | 21.2 (19.9-21.8) | 15.85 (10.7-19.65) | 0.00 |
| Arterial pH | 7.31 (7.16-7.39) | 7.2 (7.04-7.24) | 7.37 (7.33-7.41) | 7.33 (7.19-7.40) | 0.00 |
| HbA1c% | 11.37 (9.34-13.4) | 11.7 (7.2-13.2) | 11 (10.33-11.67) | 11.4 (9.6-13.5) | 0.62 |
| Plasma osmolarity** (mOsm/L) | 314 (304-332) | 315 (303-332) | 342 (330-386) | 314 (304-330) | 0.016 |
| Glycemia on admission** | 470 (360-525.7) | 416 (365-533) | 685 (618-823) | 467 (356-500) | 0.00 |
| Ketonuria [n (%)] | 82 (34,75) | 20 (24,39) | 4 (4,88) | 58 (70,73) | 0.00 |
| Anion gap** (mEq/L) | 24 (19-29) | 25 (22-30) | 18 (15-25) | 23 (18-29) | 0.00 |

DKA: diabetic ketoacidosis; HHS: hyperosmolar hyperglycemic state; BUN: blood urea nitrogen; HbA1c: glycated hemoglobin
Values are reported as absolute numbers (percentages).

* Reported as the median (interquartile range)

** Reported as the mean (standard deviation)

Table 3. Outcomes of patients with hyperglycemic crises

| Characteristics | General (N = 317) | DKA (n = 43) | HHS (n = 9) | Combined DKA-HHS (n = 265) | p value |
|---|----------------------|-----------------|----------------|-------------------------------|---------|
| ICU length of stay | 4 (2-9) | 6 (2-9) | 4 (3-5) | 4 (2-9) | 0.790 |
| Precipitating cause, n (%) | | | | | 0.09 |
| Poor adherence to treatment | 71 (22.40) | 7 (16.28) | 3 (33.33) | 61 (23.02) | - |
| Infection | 167 (52.68) | 23 (53.49) | 3 (33.33) | 141 (53.21) | - |
| Acute myocardial Infarction | 14 (4.42) | 3 (6.98) | 0 (0) | 11 (4.15) | - |
| Stroke | 4 (1.26) | 0 (0) | 0 (0) | 4 (1.51) | - |
| Other | 61 (19.24) | 10 (23.26) | 3 (33.33) | 48 (18.11) | - |
| Hypoglycemia during insulin infusion* | 55 (17.35) | 9 (20.93) | 1 (11.11) | 45 (16.98) | 0.04 |
| Invasive mechanical ventilation [n (%)] | 145 (45.74) | 29 (67.44) | 2 (22.22) | 114 (43.02) | 0.18 |
| Death in hospital related to hyperglycemic crises [n (%)] | 26 (8.20) | 6 (13.95) | 0 (0) | 20 (7.55) | 0.09 |

ICU: intensive care unit; DKA: diabetic ketoacidosis; HHS: hyperosmolar hyperglycemic state

Values are reported as absolute numbers (percentages).

* Reported as median (interquartile range)

** Reported as the mean (standard deviation)

Mechanical ventilation was required in 45.74% of the cases and was particularly common in diabetic ketoacidosis (67.44%). During hospitalization, a total of 26 deaths related to hyperglycemic crises were reported (8.20%), with more deaths in the diabetic ketoacidosis group (n = 6; 13.95%), followed by the diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state group (n = 20, 7.55%). No mortal cases were reported in the hyperosmolar state (table 3).

Table 4. Adjusted prevalence ratios for mortality of patients with hyperglycemic crises

| Characteristic | Adjusted RP | 95 % CI |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| Age > 65 years | 1.39 | 0.66-2.91 |
| Male | 1.01 | 0.95-1.09 |
| Cause | | |
| Infection | 1.67 | 0.76-3.64 |
| Myocardial Infarction | 1.79 | 0.46-6.85 |
| Stroke | 1.05 | 0.97-1.15 |
| Diabetes type 2 | 0.96 | 0.88-1.05 |
| Invasive mechanical ventilation | 6.53 | 2.29-18.54 |
| Hypoglycemia | 1.41 | 0.59-3.37 |
| BUN > 24.75 mmol/L | 0.95 | 0.88-1.02 |
| Hb < 10 mg/dl | 1.01 | 0.93-1.09 |
| pH < 7.3 | 2.33 | 1.04-5.22 |
| HCO ₃ < 18 | 1.31 | 0.54-3.17 |
| Osmolarity > 320 | 1.00 | 1.006-1.009 |

PR: prevalence ratio; CI: confidence interval; BUN: blood urea nitrogen; Hb: hemoglobin; HCO₃: bicarbonate

During the analysis of the different risk factors related to mortality, we found that mortality in patients with hyperglycemic crises, adjusted by age and sex, was not determined by factors such as the type of diabetes, precipitating cause, osmolarity, blood urea nitrogen, or hemoglobin (adjusted PR = 1.00; 95% IC = 1.006-1.009). However, invasive mechanical ventilation (adjusted PR = 6.53; 95% IC = 2.29-18.54) and pH < 7.3 (adjusted PR = 2.33; 95% IC = 1.04-5.22) increased mortality rate (table 4).

Discussion

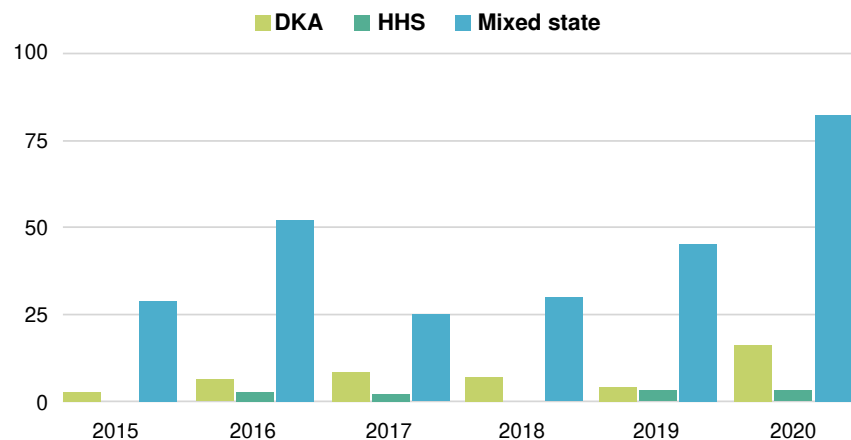
Diabetes is a highly prevalent disease worldwide that generates acute and chronic complications, including diabetic ketoacidosis and a hyperosmolar hyperglycemic state, both with high morbidity and mortality rates as well as high costs for the health system (14). Diabetes mellitus treatment has changed; however, the prevalence of complications is high, as is their impact. Our study is one of the largest about hyperglycemic crises, comprising population characteristics and outcomes in terms of hospitalization length in days and mortality, and shows how the combined diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state is more frequent in contrast to other publications, even using the same classification criteria (7,15). Observational studies suggest that coexisting conditions could be an option, but management strategies are unclear. The hyperosmolar state usually has worse outcomes than isolated diabetic ketoacidosis. However, our data suggest that the combined diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state has different clinical outcomes and needs to be recognized as different from isolated diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state.

A study of the 28-day case-fatality rate of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar state found that patients with diabetic ketoacidosis had a mortality rate of 6.10% in China, 11.8% in Korea, 17% in southern Taiwan, but only 3.9% in the United Kingdom and 2.4% in New Zealand (16). In our study, the mortality rate was 13.95%, similar to data found in the literature for diabetic ketoacidosis. The hyperosmolar state mortality rate was 18.83% in Taiwan, 17% in the USA, and 17% in Australia (8,9,16,17). Our mortality rate was higher in the diabetic ketoacidosis group than in the others. No deaths related to hyperglycemia were observed in the hyperosmolar state group, but in the combined diabetic ketoacidosis-hyperosmolar state group, there were 20 deaths (7,55%), which calls attention to the need to identify these patients.

Several factors have been suggested to be related to increased mortality. The hyperosmolar state may have a higher mortality rate depending on the serum osmolarity value: when the cutoff was 320 mOsm/L, the mortality rate was 4%. We could not confirm this finding in our population. However, invasive mechanical ventilation was associated with a higher occurrence of death, related to a higher severity of the disease presentation and a loss in body autoregulation. The risk of mortality also increased when pH < 7.3, probably due to a state of either respiratory or metabolic acidosis. In addition, it has been found that infections are the main precipitating cause of hyperglycemic crisis but might also be a cause of death in hyperglycemic crisis patients (16,18). In our study, it was the main precipitating cause, also associated with a higher risk of mortality, but it was not statistically significant.

Emphasizing the importance of combined states, we had more of these events than other crises. Our population consisted of 265 (83.5%) diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state events, 43 (13.5%) diabetic ketoacidosis events, and only 9 (3%) hyperosmolar state events. According to the type of crisis, our frequency is different from that in the literature reports where diabetic ketoacidosis is most frequent using the same criteria. This discrepancy could be linked to type 2 diabetes mellitus predominance in our study (85.8%). In addition, the value of HbA1c obtained at the time of the crisis suggests that even those who admitted being adherent to the therapy had poor ambulatory glycemic control. It could also be related to the fact that the Colombian health care system has administrative and financial barriers, especially for the poorest, that tend to reduce access to the health care system (19) and may be aggravated by problems in adherence to treatment, education, economic situation, drug supply, or myths about the disease within the population.

In general hospitals, admissions for hyperglycemic crises have increased over the last few years (20). One of the most relevant data found during this research was that the number of hyperglycemic crises in 2020 increased dramatically, by approximately 50.98% compared to the previous year (figure 2), a situation we strongly believe is because of two main reasons. First, the appearance of the worldwide pandemic generated by the SARS-CoV-2 virus led to inadequate follow-up of patients and increased the probability of presenting this type of crisis; second, during this time, our institution increased their capacity to care for patients, opening the possibility for attending more. However, our hospital is also a referral institution in southwestern Colombia.



DKA: Diabetic ketoacidosis; HHS: Hyperosmolar hyperglycemic state.

Figure 2. Prevalence of hyperglycemic crises per year

Kitabchi *et al.*, in consensus with the American Diabetes Association, reported different precipitating factors of hyperglycemic crises. The two main factors were poor adherence to insulin treatment and concomitant infections. Other precipitating entities have been described, such as pancreatitis, acute myocardial infarction, stroke, trauma, and substance abuse. Diseases such as stroke and acute myocardial infarction probably trigger this complication by releasing counterregulatory hormones, leading to severe dehydration (21). These causes described in the literature are consistent with our results, where the main precipitating cause was infections, followed by poor adherence to treatment.

Regarding hospital stay length, we found an average of four days, with diabetic ketoacidosis cases having the longest average stay, at six days, shorter in contrast to the data from another hospital in Colombia where the hospital stay length for diabetic ketoacidosis was on average 18 ± 16 days, the longest of all groups (15). Another study in Spain showed a median hospitalization length of eight days for patients with diabetic ketoacidosis, most of them having a severe form of the disease (22). This fact explains the short hospital stays of the patients in our institution because we have a specific team of specialists attending to these crises in an optimal window of time. As the evidence showed, a specialized diabetes team helped to reduce hospital stay (23).

In conclusion, the combined diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state was the most frequent cause of death related to the hyperglycemic crisis. Factors like invasive mechanical ventilation and a pH < 7.3 increased mortality. We propose including the combined diabetic ketoacidosis/hyperosmolar state in the hyperglycemic crisis classification.

Our study has limitations. It is a retrospective, observational study, and due to its nature, it was designed to examine the epidemiological features and factors associated with hyperglycemic crises, not to establish a causal relationship between any factor(s) and these events.

References

1. Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, Lim SS, Abate D, Abate KH, *et al.* Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet*. 2018;392:1923-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)
2. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
3. Harris S, Aschner P, Mequanint S, Esler J. Use of diabetes registry data for comparing indices of diabetes management: A comparison of 2 urban sites in Canada and Colombia. *Can J Diabetes*. 2015;39:496-501. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2015.05.010>
4. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LÁ. An epidemiologic analysis of diabetes in Colombia. *Ann Glob Health*. 2015;81:742-53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>
5. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:222-32. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.15>
6. Domínguez M, Calderón A, Armas R. Características clínico-epidemiológicas de las complicaciones agudas de la diabetes en el servicio de urgencias del Hospital General de Atizapán. *Rev Fac Med UNAM*. 2013;56:25-36.
7. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med*. 1997;157:669-75. <https://doi.org/10.1001/ARCHINTE.1997.00440270117011>

8. Xu Y, Bai J, Wang G, Zhong S, Su X, Huang Z, *et al.* Clinical profile of diabetic ketoacidosis in tertiary hospitals in China: A multicentre, clinic-based study. *Diabet Med.* 2016;33:261-8. <https://doi.org/10.1111/dme.12820>
9. Anthanont P, Khawcharoenporn T, Tharavanij T. Incidences and outcomes of hyperglycemic crises: A 5-year study in a tertiary care center in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2012;95:995-1002.
10. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus - A three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med.* 1991;6:495-502. <https://doi.org/10.1007/BF02598216>
11. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M, *et al.* Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: A retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care.* 2020;43:349-57. <https://doi.org/10.2337/dc19-1168>
12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am.* 2017;101:587-606. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.011>
13. Samos LF, Roos BA. Diabetes mellitus in older persons. *Med Clin North Am.* 1998;82:791-803. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70024-9](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70024-9)
14. McCoy RG, Galindo RJ, Swarna KS, van Houten HK, O'Connor PJ, Umpierrez GE, *et al.* Sociodemographic, clinical, and treatment-related factors associated with hyperglycemic crises among adults with type 1 or type 2 diabetes in the US from 2014 to 2020. *AMA Netw Open.* 2021;4:e2123471. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.23471>
15. Builes-Montaña CE, Chavarriaga A, Ballesteros L, Muñoz M, Medina S, Donado-Gómez JH, *et al.* Characteristics of hyperglycemic crises in an adult population in a teaching hospital in Colombia. *J Diabetes Metab Disord.* 2018;17:143-8. <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0353-7>
16. Chen HF, Wang CY, Lee HY, See TT, Chen MH, Jiang JY, *et al.* Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: A hospital-based analysis over a 15-year period. *Intern Med.* 2010;49:729-37. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.49.2965>
17. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, Brocco S, Marchesan M, Tiengo A, *et al.* Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:172-9. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2011.06.01>
18. Nishikawa T, Kinoshita H, Ono K, Kodama-Hashimoto S, Kobayashi Y, Nakamura T, *et al.* Clinical profiles of hyperglycemic crises: A single-center retrospective study from Japan. *J Diabetes Investig.* 2021;12:1359-66. <https://doi.org/10.1111/jdi.13475>
19. Álvarez LS, Salmon JW, Swartzman D. The Colombian health insurance system and its effect on access to health care. *Int J Health Serv.* 2011;41:355-70. <https://doi.org/10.2190/HS.41.2.j>
20. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, *et al.*, editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Accessed: May 9, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
21. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1335-43 <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>
22. Guisado-Vasco P, Cano-Megías M, Carrasco-de la Fuente M, Corres-González J, Matei AM, González-Albarrán O. Clinical features, mortality, hospital admission, and length of stay of a cohort of adult patients with diabetic ketoacidosis attending the emergency room of a tertiary hospital in Spain. *Endocrinol Nutr.* 2015;62:277-84. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.003>
23. Dhatriya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Iceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med.* 2016;33:252-60. <https://doi.org/10.1111/dme.12875>

Artículo original

La soledad como predictor de mortalidad en pacientes con cáncer, un estudio de cohorte

Adriana Valdelamar^{1,2}, Fernando de la Hoz³, Ricardo Sánchez^{1,4}

¹ Grupo del Área de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. Algunos estudios han señalado que la soledad podría estar relacionada con un aumento en el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer ya que puede debilitar la respuesta al tratamiento y del sistema inmunológico y promover comportamientos perjudiciales, lo que puede empeorar el pronóstico y aumentar la probabilidad de muerte en estos pacientes. El abordar la soledad en la salud pública es esencial para brindar apoyo social y mejorar los resultados en los pacientes con cáncer.

Objetivo. Obtener un estimador de la asociación soledad no deseada – mortalidad en pacientes con cáncer.

Materiales y métodos. Se le hizo el seguimiento durante dos años a una cohorte prospectiva de 400 pacientes (exposición=niveles de soledad; desenlace=tiempo hasta la muerte). Se incluyeron variables de control sociodemográficas y clínicas. Se utilizó un modelo de supervivencia paramétrico (log normal).

Resultados. En la cohorte se encontró una mediana de supervivencia de 20,2 meses y una tasa de mortalidad de 3,2 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 2,8 a 3,7). En el modelo de supervivencia se encontraron las siguientes razones de tiempo (RT): nivel moderado-nivel bajo: RT=0,55; IC_{95%}: 0,39 a 0,77; nivel moderadamente alto-nivel bajo: RT=0,62; IC_{95%}: 0,41 a 0,93; nivel alto-nivel bajo: RT=1,17; IC_{95%}: 0,31 a 4,42.

Conclusión. En comparación con los pacientes con niveles bajos de soledad, los pacientes con niveles moderados o moderadamente altos llegan más rápidamente a la muerte (RT estadísticamente significativas, habiendo ajustado por el efecto de las demás variables del modelo). Esto sugiere la utilidad de las intervenciones para mitigar la soledad y promover el apoyo social en los pacientes con cáncer.

Palabras clave: soledad; neoplasias; mortalidad; aislamiento social; estudios de cohortes; salud pública.

Loneliness as a predictor of mortality in cancer patients, a cohort study

Introduction. Some studies have indicated that loneliness may be associated with an increased risk of mortality in cancer patients, as it can weaken treatment response and the immune system, and promote harmful behaviors, worsening the prognosis and increasing the likelihood of death. Addressing loneliness in public health is essential to provide social support and improve outcomes in cancer patients.

Objective. To obtain an estimator of the unwanted loneliness-mortality association.

Materials and methods. We followed a prospective cohort of 400 patients for two years (exposure=loneliness levels; outcome=mortality; sociodemographic and clinical control variables were included). A parametric survival model (log normal) was used.

Results. The cohort had a median survival of 20.2 months and a mortality rate of 3.2 deaths/100 patient-months (95% CI: 2.8 to 3.7). The survival model found the following time ratios (TR): moderate level/low level: TR=0.55; 95% CI: 0.39 to 0.77; moderately high level/low level: TR=0.62; 95% CI: 0.41 to 0.93; high level/low level: TR=1.17; 95% CI: 0.31 to 4.42.

Conclusion. Compared to patients with low levels of loneliness, patients with moderate or moderately high levels reach death more quickly (statistically significant TRs, adjusted for the effect of other variables in the model); this highlights the need for interventions to mitigate loneliness and promote social support in patients having cancer.

Key words: Loneliness; neoplasm; mortality; social isolation; cohort studies; public health.

Recibido: 01/08/2023

Aceptado: 12/04/2024

Publicado: 15/04/2024

Citación:

Valdelamar A, De La Hoz F, Sánchez R. La soledad como predictor de mortalidad en pacientes con cáncer, un estudio de cohorte. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):119-38.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.7150>

Correspondencia:

Adriana Valdelamar, Grupo del Área de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Calle 1 N°9-85, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfonos: (601) 432 0160, extensión 5956 y (300) 878 3636
avaldelamarj@unal.edu.co; avaldelamar@cancer.gov.co

Contribución de los autores:

Adriana Valdelamar: administración de proyecto, análisis formal, investigación, curación de datos y visualización
Ricardo Sánchez: administración del proyecto, análisis formal (análisis estadístico), investigación y validación
Todos los autores participaron en la conceptualización, metodología y escritura del manuscrito.

Financiación:

Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Cancerología ESE Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses:

Los autores de este estudio declaran no tener conflicto de intereses.

El cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte a nivel mundial, y solo en el año 2022 se registraron 9,74 millones de fallecimientos debido a esta enfermedad. Se estima que esta cifra aumentará a 16,9 millones para el año 2045 (1). En cuanto a la mortalidad, en Colombia se registraron 56.700 muertes por cáncer, aproximadamente, siendo más alta en hombres que en mujeres (2,3). Estas cifras resaltan la magnitud del problema del cáncer como una preocupación significativa para la salud pública, con un impacto notable en la morbimortalidad de la población (4,5).

A medida que aumenta la incidencia del cáncer, también se observa un incremento en el número de personas que sobreviven a esta enfermedad. Sin embargo, tanto los pacientes como los supervivientes a menudo enfrentan desafíos en su calidad de vida y bienestar general, ya que esta enfermedad se ha relacionado con factores psicosociales, entre los que se han destacado la depresión y el pobre apoyo social (6-8), los cuales también se han relacionado, no solo con su aparición, sino con su progresión y gravedad (9).

A pesar de los avances tecnológicos y los hallazgos relacionados con los factores que influyen en la mortalidad del cáncer, todavía existe un vacío en el conocimiento sobre los factores o determinantes que aceleran la mortalidad en pacientes diagnosticados con esta enfermedad, especialmente aquellos relacionados con aspectos psicosociales, emocionales y sociales (10-12).

Estos factores psicosociales y emocionales pueden desempeñar un papel significativo en la experiencia del paciente y su respuesta al tratamiento, y su comprensión y abordaje adecuados son cruciales para mejorar los resultados y la calidad de vida (13,14). Un ejemplo de esto es la soledad no deseada, un constructo que ha sido definido por varios autores como la percepción subjetiva de aislamiento y falta de conexión emocional con los demás, a pesar de desear y buscar activamente relaciones sociales significativas (15-18).

Es importante distinguir entre los conceptos de soledad y aislamiento, dado que este último se refiere a la ausencia objetiva o escasez de contactos e interacciones dentro de una red social (19). Esta distinción adquirió una relevancia particular durante la pandemia de COVID-19, ya que muchas personas pudieron tener menos contactos, pero no todas experimentaron sensaciones de soledad. Por el contrario, algunas personas podrían encontrarse rodeadas de un número considerable de individuos, pero aun así sentirse solas y desconectadas. Esto podría deberse a que la soledad está influenciada por otros factores que van más allá del simple aislamiento social, como son las características del individuo y su entorno estables en el tiempo, tales como rasgos de personalidad, necesidades de contacto y expectativas respecto a relaciones saludables tanto físicas como mentales, así como normas culturales, según se menciona en una revisión sistemática (20).

Para medir este constructo, se han propuesto diversos instrumentos, entre los que se destacan la Escala de Soledad de UCLA, ampliamente utilizada (21), la Escala de Soledad Emocional (SELSA-S) (22) y la Escala de Soledad Social (23) entre otras. Estas escalas han demostrado tener propiedades psicométricas adecuadas y han sido utilizadas en diversos estudios observacionales (24).

Por otro lado, varios estudios han establecido una relación entre la soledad no deseada y un mayor riesgo para la salud física y mental, particularmente en pacientes con enfermedades crónicas como es el cáncer (25). La soledad no deseada puede afectar el funcionamiento inmunológico,

generar mayor fatiga, dolor, trastornos del sueño y alteraciones emocionales, lo que empeora la condición de salud y afecta la calidad de vida (26). Además, se ha observado que la soledad no deseada puede estar asociada a un mayor grado de mortalidad en diferentes tipos de enfermedades como la enfermedad cardiovascular, la respiratoria, el cáncer o por cualquier otro tipo de causa (27-29) e incluso, ha sido comparada con factores de riesgo para la salud como el tabaquismo o la obesidad (30) y se ha observado que la soledad está relacionada con un aumento en la mortalidad por diversas causas tanto en hombres como en mujeres.

Sin embargo, este efecto parece ser ligeramente más pronunciado en hombres. Una posible explicación de esta diferencia podría radicar en que los hombres, debido a influencias culturales, pueden ser más reticentes a admitir sentirse solos y es posible que informen sentirse solos cuando la intensidad de este sentimiento es alta, lo que resulta en un impacto más significativo (31,32).

Aun cuando algunas investigaciones han planteado los efectos negativos de la soledad no deseada en los pacientes con cáncer y se ha asociado con muerte prematura, son pocos los estudios longitudinales que han establecido la relación entre soledad y mortalidad en este grupo de pacientes; uno de ellos es el de Liang Fu You (2014), con un seguimiento de cinco años, en el que no solo se evaluó epidemiológicamente dicha asociación, sino que también se validaron 34 genes asociados a la soledad que tenían una buena predicción de supervivencia para los pacientes con cáncer de hueso (HR = 5,10; $p < 0,001$), cáncer de pulmón (HR = 2,86, $p < 0,0001$), cáncer de ovario (HR = 1,97, $p < 0,0001$), leucemia (HR = 2,06, $p < 0,0001$) y linfoma (HR = 3,50, $p < 0,0001$) (33).

Otro estudio, realizado en población sueca (N = 1363), determinó que la soledad se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad del 27 % en comparación con las personas que no se sentían solas (HR = 1,27; IC_{95%}: 1,01 - 1,60), lo cual sugiere una asociación entre la soledad y un mayor riesgo de mortalidad (34). Resultados similares se obtuvieron en otro estudio prospectivo en el que la soledad predijo la mortalidad; sin embargo, en el grupo de pacientes con cáncer, la asociación entre soledad y mortalidad se perdió si se ajustaba por variables relacionadas con depresión y estilo de vida (35).

Sin embargo, la mayoría de la literatura científica revisada sobre la relación entre la soledad y la mortalidad se ha enfocado en países de altos ingresos como Estados Unidos, Reino Unido, Japón, España, Suecia y China, donde se ha observado una notable transición sociodemográfica hacia el envejecimiento, una alta esperanza de vida y una mayor incidencia de cáncer (30,36).

Es importante destacar que los resultados de los estudios sobre la soledad, incluso antes del surgimiento de la pandemia de COVID-19, estaban emergiendo como preocupaciones cruciales tanto en el ámbito político como en el de la salud pública. Esto se debe en gran parte a su profundo impacto en la longevidad, así como en la salud física, mental y el bienestar en general. La llegada de la pandemia y las medidas subsiguientes para contenerla han intensificado el estudio de los problemas relacionados con la soledad. Durante la pandemia y después de ella, se han llevado a cabo investigaciones que han abordado específicamente la soledad y su influencia en los pacientes con cáncer. Estos estudios han arrojado resultados variados en cuanto a los efectos de la pandemia en los niveles de soledad y su correlación con el deterioro de la salud mental (37-39).

Teniendo en cuenta este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo explorar la relación entre la soledad y la mortalidad en pacientes con cáncer a través de una cohorte prospectiva de pacientes tratados en un centro oncológico de referencia nacional en Bogotá (Colombia), durante el período comprendido entre el 2020 y el 2023, en el contexto de la pandemia de COVID-19. Dada la situación de pandemia, un grupo de mediciones se llevó a cabo mediante encuestas telefónicas, siguiendo un enfoque similar al utilizado en otros estudios documentados en la literatura (20,37,39).

Materiales y métodos

Tipo de estudio

El presente es un estudio de cohorte prospectiva desarrollado durante los años 2020 a 2023 en el Instituto Nacional de Cancerología, en el que se tomó como desenlace el tiempo hasta la muerte por cualquier causa y como exposición los niveles de soledad medidos con la escala de soledad de UCLA, versión 3.

La literatura aún sigue siendo escasa y no muestra información consistente sobre el posible efecto de la soledad, o sobre el mayor o menor impacto en relación con diferentes localizaciones de cáncer o con el estadio de la enfermedad (40).

Población de estudio

Se ubicó en los registros clínicos de pacientes mayores de 18 años, que estuvieran en proceso de diagnóstico o tratamiento activo en el Instituto Nacional de Cancerología y que tuvieran diagnóstico confirmado histopatológicamente de alguna de las cuatro localizaciones diferentes de cáncer con alta prevalencia en Colombia: mama, próstata, cuello uterino y gastrointestinal. Es importante destacar que la población de pacientes perteneciente al Instituto Nacional de Cancerología está constituida principalmente por personas de estratos socioeconómicos medios y bajos, provenientes de diversas regiones del país y mayoritariamente afiliados al régimen subsidiado de salud. Además, existe una notable presencia de casos en estadios avanzados de la enfermedad (41).

En este contexto, los pacientes con las anteriores características fueron contactados en los servicios de consulta externa de la institución y se les realizó una entrevista inicial en la que se verificaron los criterios de elegibilidad y se confirmó el consentimiento para participar en el estudio. Adicionalmente, dependiendo de la disponibilidad del paciente, se efectuó una medición inicial de los niveles de soledad usando la escala de soledad de UCLA, versión 3 (UCLA 3); la encuesta fue aplicada por dos profesionales de salud con experiencia de 6 años en la utilización de instrumentos para la medición de los desenlaces reportados por los pacientes. Si los pacientes no tenían disponibilidad de tramitar las escalas en ese mismo momento, se efectuaba una programación para realizar las mediciones mediante aplicación de las escalas por vía telefónica en un plazo no mayor de cinco días luego del contacto inicial.

Esta medición de soledad se continuó realizando cada seis meses, de manera presencial o telefónica. Para cada paciente se planteó un seguimiento mínimo de dos años. Durante el período de aislamiento relacionado con la pandemia de COVID-19, la aplicación de las escalas se efectuó telefónicamente, de forma mensual. Luego de la primera aplicación

de la escala UCLA 3, se comprobaba el estatus vital del paciente mediante verificación de su asistencia ya fuera por teleconsulta o presencialmente en los controles ambulatorios verificando las historias clínicas del sistema SAP, o mediante llamada telefónica.

En caso de fallecimiento del paciente, se registraba la fecha exacta de este evento. Las variables clínicas y de tratamiento fueron tomadas de los registros clínicos institucionales. La información relacionada con las variables del estudio se registró y administró en una base de datos diseñada en el programa REDCap.

El presente estudio forma parte del proyecto titulado “Validación de la Escala de Soledad de UCLA y la Escala de Soledad en Cáncer en pacientes con cáncer en la población colombiana”. El proyecto fue aprobado en el acta del 18 de junio de 2019 por el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

Variables del estudio

Variable de desenlace

Se tomó como variable de desenlace la mortalidad por cualquier causa. Como se mencionó previamente, esta variable se evaluó mediante el seguimiento mensual a los pacientes para determinar su estatus vital. Este seguimiento se practicó durante dos años luego de la inclusión en el estudio. La pérdida del seguimiento podía darse por imposibilidad de poder volver a contactar al paciente en algún momento; en caso de fallecimiento, se registró la fecha de la muerte, y en caso de pérdida de seguimiento, se registró la fecha del último contacto con el paciente en el que se pudo verificar que no había fallecido. Los eventos de pérdida de seguimiento y los de final de seguimiento por terminación del estudio se manejaron en los análisis como censuras a la derecha, y los fallecimientos como desenlaces.

Variables independientes

Soledad no deseada

Esta variable se tomó como principal variable independiente de nuestro estudio. La medición del constructo se realizó con la escala de soledad de UCLA, versión 3 (42), que cuenta con una versión traducida y adaptada transculturalmente para ser utilizada en Colombia (43). Se seleccionó este instrumento debido a su amplia utilización en investigaciones relacionadas con la salud, así como por sus satisfactorias propiedades de medición informadas en diferentes estudios de validación. Estos estudios reportaron un coeficiente alfa de Cronbach que osciló entre 0,89 y 0,93 y una confiabilidad test-retest durante un período de un año de 0,73 (24,44). Además, se ha establecido su validez convergente a través de correlaciones significativas con otras medidas de soledad (24).

La puntuación total en la escala varía de 20 a 80, donde las puntuaciones más altas indican mayor soledad. La categorización más comúnmente utilizada se divide en cuatro niveles: puntajes entre 20 y 34 denotan un grado bajo de soledad; entre 35 a 49, un grado moderado de soledad; entre 50 y 64, un grado moderadamente alto de soledad, y entre 65 y 80, un alto grado de soledad (24). Además, la UCLA, versión 3, se ha utilizado como una medida unidimensional de soledad, conceptualizando y evaluando la soledad como una experiencia global. Sin embargo, se ha propuesto una

perspectiva multidimensional de la soledad, que considera varios aspectos de la experiencia de soledad, como la soledad relacionada con otros íntimos, otros sociales y el entorno afiliativo (45).

Haciendo la búsqueda de la literatura encontramos que la mayoría de los estudios de validación de esta escala se han llevado a cabo en población general o con otros tipos de enfermedad y no se han encontrado estudios de validación en pacientes con cáncer. Para el presente estudio se utilizó la versión de la escala UCLA 3 adaptada transculturalmente y validada en población con cáncer en Colombia, que mostró una estructura unidimensional, adecuados valores de validez divergente, concurrente y predictiva, así como satisfactorios coeficientes de confiabilidad (omega de McDonald's = 0,94; coeficiente de correlación-concordancia de Lin > 0,8) (46). En este estudio, para el modelo de regresión, se utilizó la categorización de la escala en cuatro niveles, como se planteó en un estudio previo (24).

Variables sociodemográficas

Dentro de este grupo de variables se incluyeron el sexo (masculino o femenino), la edad del paciente medida en años, el nivel de escolaridad y el estrato socioeconómico en el momento de la inclusión al estudio.

Variables clínicas

En este grupo se incluyeron variables con potencial influencia sobre la mortalidad; con este criterio se seleccionaron las siguientes:

Localización del cáncer: se tomaron localizaciones de cáncer con prevalencias altas, correspondientes a tumores sólidos, de acuerdo con las siguientes localizaciones: mama, próstata, cuello uterino y gastrointestinal (estómago y colorrectal).

Estadio clínico: se tomó la estadificación consignada en las historias clínicas electrónicas, confirmada después de reunión de junta multidisciplinaria en los distintos servicios de atención clínica (seno y tejidos blandos, ginecología, urología y gastroenterología).

Tratamiento: se consignó el tipo de tratamiento que estaba recibiendo el paciente durante el seguimiento. Se ubicaron cuatro grupos de diferentes tratamientos: cirugía, radioterapia, quimioterapia y cuidados paliativos.

Comorbilidad: para la medición de esta variable, se aplicó el índice de Charlson que permite cuantificar la comorbilidad que presenta un paciente. El índice asigna distintas ponderaciones a diferentes tipos de comorbilidad. La suma de dichas comorbilidades ponderadas genera un puntaje global de comorbilidad. Los puntajes más altos se han relacionado con mayor riesgo de mortalidad y de utilización de recursos de salud (47).

Funcionalidad: esta variable fue medida utilizando el índice de Karnofsky, utilizado para evaluar la capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias. Esta escala asigna puntajes que van de 0 a 100, donde un puntaje más alto indica una mayor capacidad del paciente para llevar a cabo actividades cotidianas. Además, puede emplearse para determinar el pronóstico del paciente y medir los cambios en su capacidad funcional a lo largo del tiempo (48).

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra tuvo en cuenta dos componentes: uno relacionado con el cálculo de un estimador de la asociación entre niveles de soledad y riesgo de muerte, y el otro relacionado con la construcción de un modelo multivariable.

Para el primer componente se tuvieron en cuenta los siguientes insumos: para un HR de 1,4 (49), con valores de significación del 5 %, poder del 80 %, una proporción de fallecimientos en la cohorte de 0,35 (50) y un R^2 para las variables independientes de 0,45 se requeriría un tamaño de muestra, al menos, de 375 pacientes (51).

Para el segundo componente, teniendo en cuenta la incorporación, aproximadamente, de 12 covariables (se incluyen en esta cuenta las variables indicadoras) se requiere un total de 120 desenlaces; si la frecuencia esperada de eventos es de 0,35 se requeriría una muestra, al menos, de 343 pacientes (52). Tomando el peor escenario (375 pacientes) y anticipando una posible pérdida de datos en los modelos multivariables por valores faltantes en alguna de las variables independientes, se sobreestimó este tamaño en un 5 % por lo cual se consideró un tamaño de muestra mínimo de 400 pacientes.

Para los análisis descriptivos se utilizaron medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y rangos intercuartílicos (RIC), o frecuencias absolutas y porcentajes dependiendo del tipo de variable. La frecuencia de fallecimientos durante la cohorte se describió usando tasas de incidencia; este estimador fue reportado con intervalos de confianza del 95 %. Se calcularon y graficaron funciones de supervivencia usando el estimador de Kaplan-Meier; asimismo, se compararon las funciones de supervivencia de acuerdo con los cuatro estratos de niveles de soledad mencionados previamente (25) utilizando la prueba de log *rank*. Con los estimadores de Kaplan-Meier se calculó la mediana de supervivencia en la cohorte, la cual se reportó con el percentil 25 % (el percentil 75 no se alcanzó).

Para evaluar el efecto de la soledad no deseada habiendo ajustado por las variables sociodemográficas y clínicas previamente mencionadas se utilizó inicialmente un análisis de supervivencia usando un modelo de riesgos proporcionales de Cox. En dicho modelo se incorporó como covariable dependiente de tiempo el nivel de soledad no deseada, considerando que dicha variable se midió repetidamente cada seis meses; el uso de estas medidas repetidas ofrece una mejor información sobre la dinámica del constructo que una medición única.

El supuesto de riesgos proporcionales se evaluó mediante una prueba de pendiente diferente de cero a partir de los residuales escalados de Schoenfeld (53). Para este modelo también se efectuaron diagnósticos de colinealidad y de valores influyentes. Ante la violación del supuesto de riesgos proporcionales se recurrió a un modelo paramétrico log normal; la selección de este modelo se hizo teniendo en cuenta las características de la función de peligro (figura 1) y los valores de los criterios de información de Akaike y bayesiano, que para el caso del modelo log normal fueron los más bajos entre cinco modelos comparados (Weibull, Gama, log normal, log logístico y exponencial). Las estimaciones del modelo log normal se presentan en la métrica de tiempo acelerado, también conocidos como modelos de tiempo acelerado (*Accelerated Failure Time*, AFT), usando razones de tiempo (RT) para facilitar su interpretación.

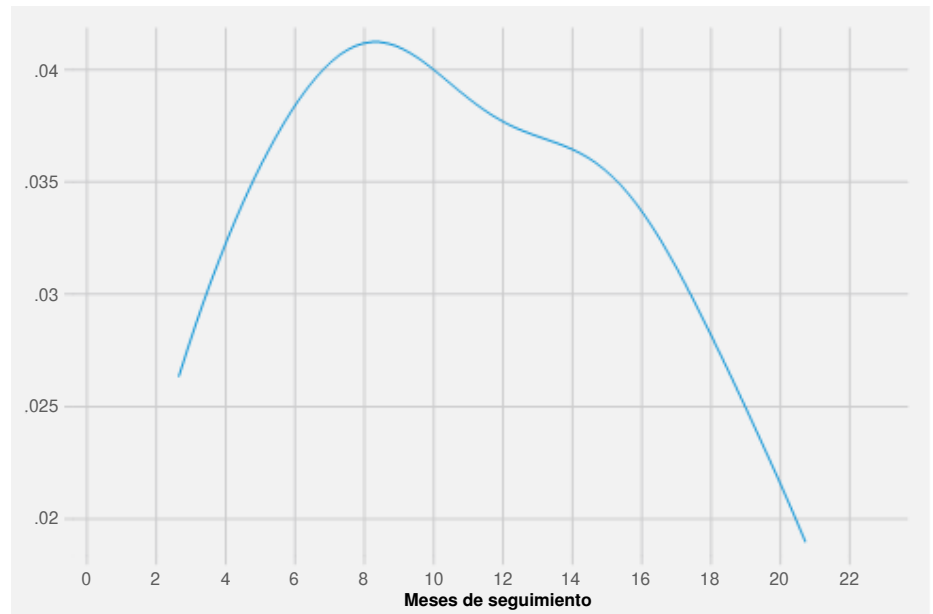


Figura 1. Estimación de la función de peligro suavizada con filtro gaussiano

Se efectuó una estimación inicial del modelo crudo (tiempo hasta la muerte dependiente de nivel de soledad), utilizando la métrica de razones de peligro.

Para los modelos estadísticos se utilizaron hipótesis a dos colas y un nivel de significación del 5 %. Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Stata 16™.

Resultados

Se aplicaron los criterios de elegibilidad en 473 pacientes, de los cuales se excluyeron 73 por los siguientes motivos:

- i. diagnóstico sospechoso y no confirmado al momento de la aplicación de la escala y al inicio del primer seguimiento (n = 15);
- ii. imposibilidad de contacto por vía telefónica o personal debido a medidas de aislamiento obligatorio por el COVID-19 (n = 45), y
- iii. decisión voluntaria de retirarse del estudio, falta de interés en participar en el seguimiento o suspensión de la aplicación de la escala (n = 13).

Los 400 pacientes de la muestra se completaron seleccionando 100 por cada una de las localizaciones de cáncer previamente mencionadas mediante un muestreo no probabilístico, por conveniencia consecutivo hasta completar el tamaño de cada localización de cáncer.

La muestra estuvo conformada mayoritariamente por mujeres (64,5 %), con un predominio de estratos socioeconómicos bajos y niveles de escolaridad inferiores a ocho años. Menos del 2 % de los pacientes registró puntajes altos de soledad. Los 211 fallecimientos en la cohorte representaron una tasa de mortalidad de 3,2 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 2,8 a 3,7). Las tasas de mortalidad según la localización del cáncer fueron las siguientes: gastrointestinal, 5,17 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 4,09 a 6,53); próstata, 4,15 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 3,25 a 5,29); cérvix, 2,56 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 1,91 a 3,43), y mama,

1,61 muertes por 100 pacientes-mes ($IC_{95\%}$: 1,14 a 2,30). En comparación con los no fallecidos, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían mayor edad y comorbilidad. Hubo mayor porcentaje de muertes en el grupo de pacientes con cáncer gastrointestinal y de próstata, en los que tenían estadios avanzados y en los que recibieron tratamiento de cuidados paliativos. Los pacientes que fueron tratados con cirugía tuvieron menor frecuencia de fallecimientos. Las características sociodemográficas y clínicas evaluadas en el estudio se presentan en el cuadro 1.

El total de pacientes de la muestra aportó 6602 meses de seguimiento; la mediana de seguimiento fue de 20 meses y los tiempos mínimos y máximos de seguimiento fueron tres días y 28 meses, respectivamente. En la cohorte se registraron 211 fallecimientos.

La mortalidad en esta cohorte tuvo una incidencia más alta en hombres, en pacientes con cáncer gastrointestinal, estadios avanzados y en tratamiento de cuidados paliativos; las menores incidencias se encontraron en pacientes con estratos socioeconómicos altos y en tratamiento quirúrgico (cuadro 2).

Cuadro 1. Características de la muestra según desenlace de mortalidad

| | Vivos | Fallecidos | Total |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| n | 189 | 211 | 400 |
| Edad (media \pm DE)* | 57,8 \pm 12,5 | 61,0 \pm 13,2 | 59,5 \pm 13 |
| Puntaje total escala UCLA (media \pm DE) | 35,5 \pm 11,6 | 35,3 \pm 12 | 35,4 \pm 11,8 |
| Índice de Charlson [mediana (RIC)]* | 6 (3 a 8) | 8 (6 a 9) | 7 (4 a 8) |
| Escala de Karnofsky [mediana (RIC)] | 80 (70 a 90) | 80 (70 a 90) | 80 (70 a 90) |
| | n (%) | n (%) | n (%) |
| Puntaje UCLA categorizado | | | |
| Bajo | 100 (52,9) | 118 (55,9) | 218 (54,5) |
| Moderado | 61 (32,3) | 58 (27,5) | 119 (29,8) |
| Moderadamente alto | 26 (13,8) | 32 (15,2) | 58 (14,5) |
| Alto | 2 (1,1) | 3 (1,4) | 5 (1,3) |
| Estrato socioeconómico* | | | |
| 1 | 55 (29,6) | 46 (21,9) | 101 (25,5) |
| 2 | 76 (40,9) | 112 (53,3) | 188 (47,5) |
| 3 | 44 (23,7) | 48 (22,9) | 92 (23,2) |
| 4 | 11 (5,9) | 4 (1,9) | 15 (3,8) |
| Sexo* | | | |
| Femenino | 139 (73,5) | 119 (56,4%) | 258 (64,5) |
| Masculino | 50 (26,5) | 92 (43,6%) | 142 (35,5) |
| Escolaridad | | | |
| 0 a 4 | 34 (18) | 56 (26,5) | 90 (22,5) |
| 5 a 8 | 86 (45,5) | 93 (44,1) | 179 (44,8) |
| 9 a 11 | 40 (21,2) | 33 (15,6) | 73 (18,2) |
| > 11 | 29 (15,3) | 29 (13,7) | 58 (14,5) |
| Localización del cáncer* | | | |
| Mama | 69 (36,5) | 31 (14,7) | 100 (25) |
| Cérvix | 55 (29,1) | 45 (21,3) | 100 (25) |
| Gastrointestinal | 30 (15,9) | 70 (33,2) | 100 (25) |
| Próstata | 35 (18,5) | 65 (30,8) | 100 (25) |
| Estadio clínico* | | | |
| 1 | 17 (9,5) | 7 (3,6) | 24 (6,5) |
| 2 | 33 (18,4) | 13 (6,7) | 46 (12,4) |
| 3 | 53 (29,6) | 49 (25,4) | 102 (27,4) |
| 4 | 76 (42,5) | 124 (64,2) | 200 (53,8) |
| Quimioterapia | | | |
| Sí | 148 (78,3) | 172 (81,5) | 320 (80) |
| No | 41 (21,7) | 39 (18,5) | 80 (20) |
| Radioterapia | | | |
| Sí | 106 (56,1) | 114 (54,0) | 220 (55) |
| No | 83 (43,9) | 97 (46,0) | 180 (45) |
| Cirugía* | | | |
| Sí | 114 (60,3) | 113 (53,6) | 227 (56,8) |
| No | 75 (39,7) | 98 (46,4) | 173 (43,3) |
| Cuidados paliativos* | | | |
| Sí | 56 (29,6) | 121 (57,3) | 177 (44,3) |
| No | 133 (70,4) | 90 (42,7) | 223 (55,8) |

* Diferencias estadísticamente significativas entre los estimadores de los dos grupos

Cuadro 2. Tasas de mortalidad por categorías de las variables

| Variable | Tasa | IC _{95%} |
|-------------------------|------|-------------------|
| Sexo | | |
| Femenino | 2,65 | 2,21 a 3,17 |
| Masculino | 4,36 | 3,56 a 5,35 |
| Estrato socioeconómico | | |
| 1 | 2,65 | 1,99 a 3,54 |
| 2 | 3,85 | 3,20 a 4,64 |
| 3 | 3,06 | 2,30 a 4,05 |
| 4 y 5 | 1,31 | 0,49 a 3,50 |
| Años de escolaridad | | |
| 0 a 5 | 3,98 | 3,06 a 5,17 |
| 5 a 8 | 3,10 | 2,53 a 3,80 |
| 9 a 11 | 2,65 | 1,88 a 3,72 |
| 11 o más | 3,06 | 2,13 a 4,41 |
| Localización del cáncer | | |
| Mama | 1,61 | 1,14 a 2,30 |
| Cérvix | 2,56 | 1,91 a 3,43 |
| Gastrointestinal | 5,17 | 4,09 a 6,53 |
| Próstata | 4,15 | 3,25 a 5,29 |
| Estadificación | | |
| I | 1,57 | 0,75 a 3,29 |
| II | 1,36 | 0,79 a 2,35 |
| III | 2,85 | 2,15 a 3,77 |
| IV | 4,07 | 3,41 a 4,86 |
| Quimioterapia | | |
| No | 2,82 | 2,063,86 |
| Sí | 3,30 | 2,843,83 |
| Radioterapia | | |
| No | 3,29 | 2,70 a 4,02 |
| Sí | 3,12 | 2,60 a 3,75 |
| Cirugía | | |
| No | 3,56 | 2,92 a 4,34 |
| Sí | 2,94 | 2,44 a 3,53 |
| Cuidados paliativos | | |
| No | 2,19 | 1,78 a 2,69 |
| Sí | 4,85 | 4,06 a 5,80 |

La mediana de supervivencia en la cohorte fue de 20,2 meses; el percentil 25 de seguimiento fue de 8,5 meses y el percentil 75 no se alcanzó. La función de supervivencia de Kaplan-Meier muestra una estabilización de la probabilidad de sobrevivir luego de la mediana de supervivencia (figura 2). La función de peligro durante la cohorte muestra un incremento de la probabilidad de morir que alcanza su máximo a los 8 meses y luego disminuye progresivamente (figura 1), correspondiente a una función no monotónica creciente-decreciente.

La figura 3 muestra la función de supervivencia de Kaplan-Meier de acuerdo con los niveles de soledad; puede verse que la probabilidad de supervivencia se mantiene más alta en el grupo con niveles de soledad baja, en comparación con los estratos de soledad moderada, moderadamente alta y alta; esta diferencia entre las funciones de supervivencia resultó estadísticamente significativa (prueba log *rank*, $c^2(3) = 31,16$, $p < 0,0001$). El grupo con niveles bajos de soledad no alcanza la mediana de supervivencia. Las tasas de mortalidad para cada uno de los niveles de soledad fueron las siguientes: bajo, 1,9 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 1,5 a 2,5); moderado, 4,5 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 3,7 a 5,4); moderadamente alto, 4,2 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 3,2 a 5,5), y alto, 4,4 muertes por 100 pacientes-mes (IC_{95%}: 1,4 a 13,7).

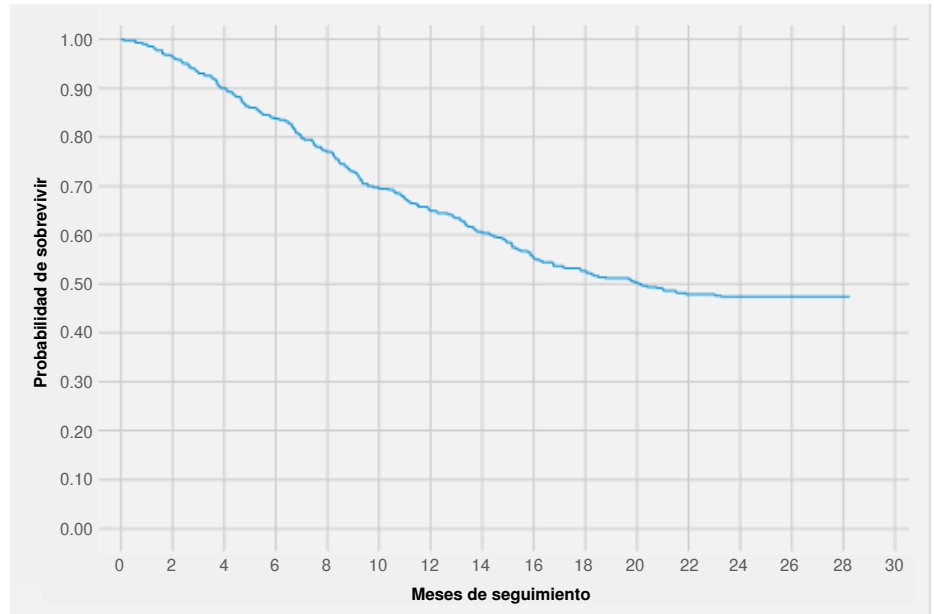


Figura 2. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para la cohorte de 400 pacientes

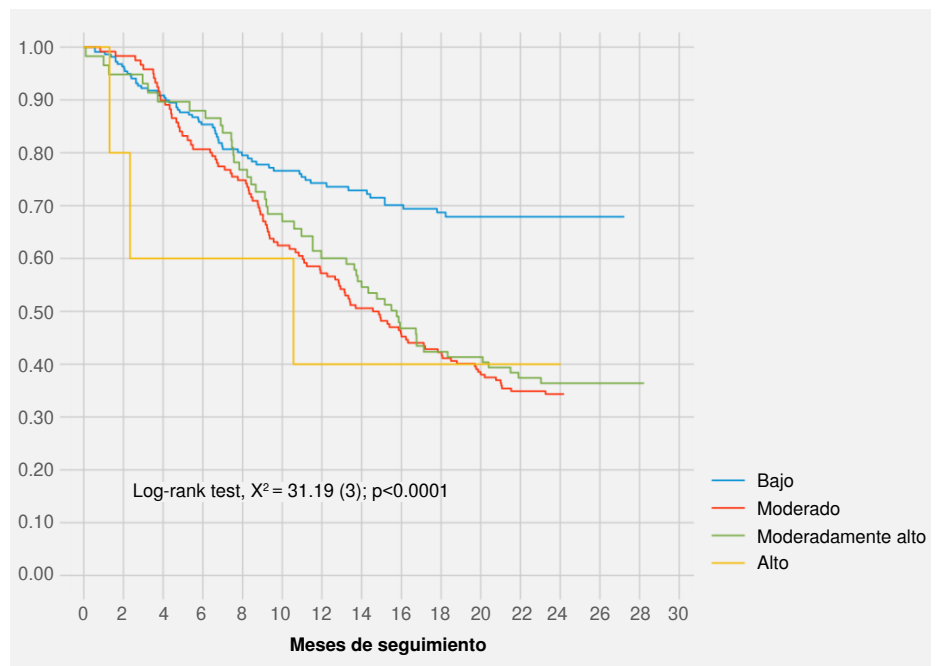


Figura 3. Función de supervivencia de Kaplan-Meier según niveles de soledad

Modelo de supervivencia. Los resultados del modelo crudo utilizando la métrica de razones de peligro y tomando como valor de referencia el nivel bajo de soledad, fueron los siguientes: moderado-nivel bajo: HR = 2,33; IC_{95%}: 1,69 a 3,21; moderadamente alto-nivel bajo: HR = 2,21; IC_{95%}: 1,52 a 3,23, y alto-nivel bajo: HR = 2,35; IC_{95%}: 0,73 a 7,50. Los anteriores estimadores calculados con el modelo log normal arrojaron las siguientes RT: nivel moderado-nivel bajo: RT = 0,49; IC_{95%}: 0,35 a 0,71; nivel moderadamente alto-nivel bajo: RT = 0,50; IC_{95%}: 0,32 a 0,77; nivel alto-nivel bajo: RT = 0,33; IC_{95%}: 0,09 a 1,20. Lo anterior indica que, tomando como referencia el nivel bajo, los estimadores correspondientes a los niveles moderados y moderadamente altos de soledad son estadísticamente significativos.

El estimador para niveles altos tiene precisión muy deficiente, lo cual se relaciona con el tamaño de la muestra (solo cinco pacientes de la muestra presentaron niveles altos de soledad).

Los resultados del modelo multivariable se presentan en el cuadro 3. Se encuentra que, en comparación con los pacientes con niveles bajos de soledad, los pacientes con niveles moderados o moderadamente altos llegan más rápidamente a la muerte (las RT son estadísticamente significativas, habiendo ajustado por el efecto de las demás variables en el modelo).

Otras variables con estimadores ajustados estadísticamente significativos fueron:

- Estrato socioeconómico: la mortalidad se acelera en los pacientes con estrato socioeconómico 2, en comparación con el estrato 1.

Cuadro 3. Modelo de supervivencia log normal para tiempo hasta la muerte

| Variables independientes | Razón de tiempo* | p** | IC _{95%} |
|----------------------------------|------------------|----------|-------------------|
| Nivel de soledad | | | |
| Bajo | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Moderado | 0,55 | 0,001 | 0,39 a 0,77 |
| Moderadamente alto | 0,62 | 0,02 | 0,41 a 0,93 |
| Alto | 1,17 | 0,819 | 0,31 a 4,42 |
| Sexo | | | |
| Femenino | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Masculino | 0,85 | 0,549 | 0,50 a 1,45 |
| Edad | 1,02 | 0,055 | 1 a 1,04 |
| Estrato socioeconómico | | | |
| 1 | 1 | 0,0 | 0,0 |
| 2 | 0,68 | 0,03 | 0,47 a 0,97 |
| 3 | 0,90 | 0,66 | 0,57 a 1,43 |
| 4 y 5 | 2,08 | 0,12 | 0,82 a 5,25 |
| Años de escolaridad | | | |
| 0 a 5 | 1 | 0,0 | 0,0 |
| 5 a 8 | 1,04 | 0,83 | 0,72 a 1,52 |
| 9 a 11 | 1,36 | 0,214 | 0,84 a 2,20 |
| 11 o más | 0,78 | 0,352 | 0,46 a 1,32 |
| Localización del cáncer | | | |
| Mama | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Cérvix | 0,70 | 0,15 | 0,44 a 1,13 |
| Gastrointestinal | 0,31 | < 0,0001 | 0,19 a 0,51 |
| Próstata | 0,51 | 0,064 | 0,025 a 1,04 |
| Comorbilidad (Charlson) | 0,91 | 0,064 | 0,82 a 1,01 |
| Funcionalidad (Karnofsky) | 1,03 | < 0,0001 | 1,01 a 1,04 |
| Estadificación del cáncer | | | |
| I | 1 | 0,0 | 0,0 |
| II | 1,78 | 0,154 | 0,81 a 3,93 |
| III | 1,06 | 0,866 | 0,52 a 2,17 |
| IV | 1,09 | 0,826 | 0,51 a 2,32 |
| Quimioterapia | | | |
| No | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Sí | 0,89 | 0,581 | 0,58 a 1,36 |
| Radioterapia | | | |
| No | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Sí | 0,76 | 0,124 | 0,54 a 1,08 |
| Cirugía | | | |
| No | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Sí | 1,59 | 0,005 | 1,15 a 2,22 |
| Cuidados paliativos | | | |
| No | 1 | 0,0 | 0,0 |
| Sí | 0,66 | 0,012 | 0,48 a 0,91 |

* Valores cercanos a 0 indican un tiempo más rápido a la falla.

** La hipótesis nula que se prueba es que las razones de tiempo son iguales a 1.

- Localización del cáncer: en comparación con los pacientes con cáncer de mama, el desenlace de mortalidad se acelera en los pacientes con cáncer gastrointestinal.
- Funcionalidad: el incremento en el puntaje de la escala de Karnofsky retarda la presentación del desenlace de mortalidad.
- Tratamiento: el tratamiento con cirugía retrasa significativamente el desenlace de mortalidad. En aquellos pacientes en tratamiento con cuidados paliativos se acelera la mortalidad.

De acuerdo con los resultados del modelo multivariable y la magnitud de los estimadores, las variables con mayor efecto para acelerar la muerte fueron el tener cáncer gastrointestinal (RT = 0,312), seguida de niveles de soledad moderada y moderadamente alta (RTs de 0,547 y 0,616, respectivamente). Las variables con mayor efecto para retrasar la muerte fueron el tratamiento quirúrgico (RT = 1,598) y el nivel de funcionalidad (1.025).

Discusión

Las enfermedades crónicas, como el cáncer, representan una carga económica, social y emocional significativa para la salud (4). Por otro lado, se ha reconocido que la soledad no deseada actúa como un factor de riesgo para la salud física y mental, teniendo implicaciones negativas en la calidad de vida y el bienestar de las personas; además, es importante destacar que la soledad no deseada no solo es una experiencia individual, sino que también tiene un componente social (26,30,54).

La combinación de estos dos problemas ha sido identificada como un desafío para el campo de la salud pública, lo cual justifica la necesidad de implementar políticas sociales y de salud a nivel mundial (55). Varias investigaciones han señalado que el experimentar sentimientos de soledad y carecer de conexiones sociales de calidad está asociado con un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas. Estas asociaciones se han equiparado a otros determinantes importantes de la salud que reciben una atención significativa por parte de los recursos de salud pública (30,56). A pesar de esto, el tema de la soledad y la falta de conexiones sociales no ha recibido la atención suficiente como determinante de la salud o indicador de riesgo comparable con otras prioridades (56,57).

En Colombia se han llevado a cabo varios estudios de tipo cualitativo y transversal que indican que la soledad no deseada puede tener una influencia significativa en diversos resultados en los pacientes diagnosticados con cáncer, tales como la calidad de vida, la salud mental y la adhesión al tratamiento (58-62). Sin embargo, hasta el momento no se había realizado un estudio longitudinal como el presente que evaluara específicamente la asociación entre la soledad y la mortalidad en pacientes colombianos diagnosticados con cáncer a lo largo de un periodo de seguimiento de dos años. Es importante destacar que en los últimos años este tema ha adquirido gran relevancia debido a los cambios sociodemográficos y su impacto en la sociedad. A continuación, se discutirán los principales hallazgos obtenidos en este estudio.

De acuerdo con los datos sociodemográficos de la muestra, se encontró una alta frecuencia de pacientes pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos y con un bajo nivel educativo. Esto refleja las características de los pacientes que atiende el Instituto Nacional de Cancerología, pero es un factor que puede limitar la generalización de los resultados, ya que la literatura científica ha sugerido consistentemente que estas desfavorables

características socioeconómicas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad (63,64). Sin embargo, en el modelo multivariable no se encontró una diferencia en la aceleración de la mortalidad entre estratos socioeconómicos muy bajos, y altos o muy altos.

Las tasas más altas de mortalidad se encontraron en los grupos de cáncer gastrointestinal; estos hallazgos son consistentes con las estadísticas reportadas a nivel mundial y nacional que ubican dentro de los grupos de mortalidad más rápida a este tipo de enfermedades (65,66). El hecho de que este estudio se haya realizado durante la pandemia de COVID-19, posiblemente pudo haber tenido un efecto adicional sobre la mortalidad que no quedó incluido dentro de los modelos estadísticos.

Los resultados de los análisis multivariados indican que los niveles moderados y moderadamente altos de soledad se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con cáncer. No se encontró esta asociación con niveles altos de soledad, pero este hallazgo se podría explicar por el bajo número de pacientes que quedó en ese estrato. Dado que éste podría ser el primer estudio en Colombia que cuantifica los niveles de soledad no deseada en los pacientes con cáncer, no tenemos antecedentes para determinar si el hallazgo de tan bajo número de pacientes con niveles altos de soledad es una característica de pacientes de este país, o es característica de los pacientes con cáncer, o puede corresponder a una debilidad del instrumento (escala de soledad de UCLA-3); aunque en una validación hecha en Colombia se encontró que el instrumento tiene adecuadas propiedades de medición (46), existe polémica sobre la capacidad de estos instrumentos para captar diferentes dimensiones de soledad; un estudio que revisa ocho de las escalas más frecuentemente usadas para medir soledad, incluida la escala UCLA-3, concluye que las escalas suelen tener problemas en la validez de constructo al incorporar ítems que no miden todos los componentes del constructo (67).

Es de anotar que la diferenciación entre estratos de soledad resulta cuestionable teniendo en cuenta las características de las funciones de supervivencia y de los estimadores de los modelos de supervivencia (los estratos correspondientes a los niveles moderado y moderadamente alto no se diferencian bien ni en los gráficos ni en los valores de los estimadores); esto supondría efectuar estudios adicionales que permitan establecer puntos de corte que muestren una mejor calidad de discriminación de las categorías. En un estudio realizado en Finlandia se reportó que, en los pacientes con cáncer, la soledad puede predecir la mortalidad por cáncer, pero que esta asociación se pierde cuando se ajusta por variables relacionadas con estilo de vida y puntajes de depresión (35).

En el presente estudio no efectuamos un ajuste por la presencia de depresión, aunque para algunos autores la soledad puede ser parte del mismo síndrome depresivo, caso en el cual incorporar esta variable en los modelos podría ser innecesario o incluso contraindicado. Otros estudios han propuesto que la soledad es un factor de riesgo independiente para la depresión (68). En los pacientes con cáncer algunos estudios establecen una relación entre depresión, estigma social, incertidumbre, apoyo familiar y calidad de vida (69-71); con estos planteamientos, no haber incluido variables que midan la depresión, o aspectos relacionados con ésta como los antes mencionados, puede ser una limitación del presente estudio.

Además de encontrar la asociación entre mortalidad y niveles de soledad, hubo otros hallazgos en el modelo de supervivencia: la cirugía como factor que desacelera el tiempo hasta la muerte puede relacionarse con el menor uso de esta modalidad terapéutica en los pacientes con estadios avanzados; en los pacientes con cáncer, la cirugía con intención curativa es claramente una indicación terapéutica para los pacientes con estadios no avanzados y menor riesgo de mortalidad.

El tratamiento paliativo se constituye en un factor acelerador de la muerte al no indicarse su uso en estadios tempranos (72).

La funcionalidad del paciente se ha descrito como factor de buen pronóstico en los pacientes con cáncer, especialmente en los de edad avanzada; además, se ha encontrado que los puntajes elevados en la escala de Karnofsky se relacionan con mejor supervivencia en pacientes sometidos a radioterapia paliativa (73,74).

Se encontró que el estrato socioeconómico es un factor que se relaciona con la mortalidad, ya que pertenecer a un estrato socioeconómico bajo (estrato 2) acelera el tiempo a la muerte si se compara con uno más bajo (estrato 1); este hallazgo no concuerda con lo reportado en la literatura que sostiene que mayor nivel de pobreza supone mayor riesgo de mortalidad (75); sin embargo, la diferencia entre estos dos estratos no es muy acentuada y, probablemente, el riesgo se deba a algún factor relacionado con barreras que pueden ser de naturaleza geográfica, económica o psicológica, lo que limita las oportunidades de detección temprana y atención adecuada, por lo que el estrato socioeconómico termina jugando un papel importante en la relación entre la soledad, el cáncer y la mortalidad.

A menudo, existe una interrelación entre la falta de recursos económicos y el sentimiento de soledad y el aislamiento social, lo que amplifica los efectos negativos en la salud de los pacientes. Además, los pacientes de estratos socioeconómicos más bajos pueden enfrentar barreras adicionales en el acceso a los servicios de salud, como la falta de transporte, la escasez de centros médicos cercanos o la imposibilidad de cubrir los costos del tratamiento; de todos modos, es importante tener en cuenta que la categorización en estratos socioeconómicos no es la mejor opción para aproximarse a las condiciones socioeconómicas de la persona pues se basa en características de la vivienda y no incluye otros aspectos relevantes; por lo cual, los hallazgos mencionados deben tomarse con cautela.

Los hallazgos del presente estudio sugieren que la soledad puede actuar como un factor de riesgo independiente y subyacente que contribuye al deterioro de la salud y la aceleración del proceso de enfermedad en estos pacientes.

Finalmente, es importante destacar que la soledad no solo afecta a nivel individual, sino que también puede estar relacionada con barreras en el acceso a los servicios de salud y el apoyo adecuado. La falta de compañía y apoyo emocional puede dificultar la búsqueda de atención médica o la adhesión al tratamiento, lo que puede retrasar la detección temprana y el inicio de terapias efectivas.

Como limitaciones del presente estudio destacamos las siguientes:

- i. El estrato correspondiente a niveles altos de soledad tuvo una muestra muy pequeña; esto pudo afectar la calidad de los estimadores y dificultar la exploración de un posible efecto de dosis.

- ii. No se midieron otras covariables que pudieron haber afectado la relación encontrada entre soledad y mortalidad (por ejemplo, niveles de depresión, calidad de vida o niveles de dolor).
- iii. Faltan estudios de validación adicionales que verifiquen que la escala capte todas las dimensiones del constructo de la soledad no deseada en pacientes con cáncer, por ejemplo, aspectos relacionados con convivencia y funcionalidad familiar.
- iv. Algunos de los eventos incluidos dentro del desenlace “mortalidad por cualquier causa” pudieron haber sido causados por COVID19 y no tener relación con los niveles de soledad. Esto se hubiera podido manejar desde el análisis estadístico con modelos de riesgos competidores; sin embargo, no se pudo obtener la información de causa de muerte de los casos.

Como fortalezas del estudio se destaca que se tomó una muestra de pacientes que incluyó cuatro de las diferentes localizaciones de cáncer de mayor frecuencia en el país, que incorporó un diseño de cohorte con un seguimiento que permitió encontrar el número de desenlaces previsto para mantener la precisión de los estimadores, y que utilizó una estrategia de mediciones repetidas de la variable independiente que optimiza la calidad de las estimaciones, en comparación con una única medición de variables en línea de base.

En conclusión, los resultados sugieren que los mayores niveles de soledad pueden tener un efecto acelerador sobre la mortalidad de los pacientes con cáncer. La soledad tiene un efecto sobre la mortalidad que es independiente de las demás variables. Por consiguiente, el abordar la soledad como un determinante de salud en pacientes con cáncer desde una perspectiva de salud pública podría mejorar la calidad de vida, la respuesta al tratamiento y, en última instancia, reducir la mortalidad. Esto requiere una atención integral que incluya la detección, prevención y mitigación de la soledad, así como la eliminación de las barreras que dificultan el acceso a los servicios de salud.

Los resultados de este estudio brindarían una base científica sólida para respaldar la implementación de políticas de salud pública que aborden la asociación entre la soledad no deseada y la mortalidad en pacientes con cáncer.

Agradecimientos

Agradecemos al Instituto Nacional de Cancerología por financiar y permitir el desarrollo de este estudio.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents, volume XI (electronic version). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2022.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Incidencia del cáncer se redujo en los últimos 3 años. Fecha de consulta: 3 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Incidencia-del-cancer-se-redujo-en-los-ultimos-3-anos.aspx>
3. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. International Agency for Research on Cancer, 2021 Fecha de consulta: 3 de junio del 2023. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

4. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades no transmisibles. Fecha de consulta: 3 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/enfermedades-no-transmisibles>
5. Organización Mundial de la Salud. Cáncer: datos y cifras 2022. Fecha de consulta: 3 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
6. De Massachusetts G, Israel B, Nutrición SZ, do Sul CdRG. La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. The Lancet Oncology Comisión. 2013;14:391-436. Fecha de consulta: 11 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/tlo-commission/tlo-commission-series-spanish.pdf>
7. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, *et al.* The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: Pathways and mechanisms. Nat Rev Cancer. 2006;6:240-8. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>
8. Lutgendorf SK, Sood AK. Biobehavioral factors and cancer progression: Physiological pathways and mechanisms. Psychosom Med. 2011;73:724-30. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318235be76>
9. Nausheen B, Carr NJ, Peveler RC, Moss-Morris R, Verrill C, Robbins E, *et al.* Relationship between loneliness and proangiogenic cytokines in newly diagnosed tumors of colon and rectum. Psychosom Med. 2010;72:912-6. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f0bc1c>
10. Butow PN, Hiller JE, Price MA, Thackway SV, Krickler A, Tennant CC. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. J Psychosom Res. 2000;49:169-81. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00156-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00156-2)
11. Chida Y, Hamer M. Chronic psychosocial factors and acute physiological responses to laboratory-induced stress in healthy populations: A quantitative review of 30 years of investigations. Psychol Bull. 2008;134:829-85. <https://doi.org/10.1037/a0013342>
12. van Tuijl LA, Voogd AC, de Graeff A, Hoogendoorn AW, Ranchor AV, Pan KY, *et al.* Psychosocial factors and cancer incidence (PSY-CA): Protocol for individual participant data meta-analyses. Brain Behav. 2021;11:e2340. <https://doi.org/10.1002/brb3.2340>
13. Antoni MH, Lutgendorf S. Psychosocial factors and disease progression in cancer. Current Directions in Psychological Science. 2007;16:42-6. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00472.x>
14. Cheung WY, Barmala N, Zarinehbafe S, Rodin G, Le LW, Zimmermann C. The association of physical and psychological symptom burden with time to death among palliative cancer outpatients. J Pain Symptom Manage. 2009;37:297-304. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.03>
15. Peplau LA, Perlman D. Loneliness: A sourcebook of current theory, research and therapy. New York: John Wiley & Sons Incorporated; 1982.
16. Victor CR, Scambler SJ, Bowling A, Bond J. The prevalence of, and risk factors for loneliness in later life: A survey of older people in Great Britain. Ageing & Society. 2005;25:357-75. <https://doi.org/10.1017/S0144686X04003332>
17. Tzouvara V, Papadopoulos C, Randhawa G. A narrative review of the theoretical foundations of loneliness. Br J Community Nurs. 2015;20:329-34. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2015.20.7.329>
18. Peplau LA. Perspective on loneliness. Loneliness: a sourcebook of current theory, research and therapy. New York: Wiley Interscience; 1982.
19. Gardiner C, Geldenhuys G, Gott M. Interventions to reduce social isolation and loneliness among older people: an integrative review. Health Soc Care Community. 2018;26:147-157. <https://doi.org/10.1111/hsc.12367>
20. Ernst M, Niederer D, Werner AM, Czaja SJ, Mikton C, Ong AD, *et al.* Loneliness before and during the COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. Am Psychol. 2022;77:660-77. <https://doi.org/10.1037/amp0001005>
21. Russell DW. UCLA Loneliness Scale (Version 3): Reliability, validity, and factor structure. J Pers Assess. 1996;66:20-40. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6601_2
22. Ditommaso E, Brannen C, Best L. Measurement and validity characteristics of the short version of the social and emotional loneliness scale for adults. Educ Psychol Meas. 2004;64:99-119.

23. De Jong Gierveld J, van Tilburg T. The De Jong Gierveld short scales for emotional and social loneliness: Tested on data from 7 countries in the UN generations and gender surveys. *Eur J Ageing*. 2010;7:121-30. <https://doi.org/10.1007/s10433-010-0144-6>
24. Deckx L, van den Akker M, Buntinx F. Risk factors for loneliness in patients with cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18:466-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2014.05.002>
25. Cacioppo JT, Hawkley LC. Loneliness. *Handbook of individual differences in social behavior*. New York, NY: The Guilford Press; 2009. p. 227-40.
26. Hawkley LC, Cacioppo JT. Loneliness and pathways to disease. *Brain Behav Immun*. 2003;17(Suppl.1):S98-105. [https://doi.org/10.1016/s0889-1591\(02\)00073-9](https://doi.org/10.1016/s0889-1591(02)00073-9)
27. Luo Y, Hawkley LC, Waite LJ, Cacioppo JT. Loneliness, health, and mortality in old age: A national longitudinal study. *Soc Sci Med*. 2012;74:907-14. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2011.11.028>
28. Yildirim Y, Kocabiyik S. The relationship between social support and loneliness in Turkish patients with cancer. *J Clin Nurs*. 2010;19:832-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03066.x>
29. D'ippolito S, Ambrosini E, Shams M, Cali G, Pastorelli D. The effect of loneliness on cancer mortality. *J Clin Oncol*. 2017;35(15Suppl.):vi82-8. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx434>
30. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, Harris T, Stephenson D. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10:227-37. <https://doi.org/10.1177/1745691614568352>
31. Dahlberg L, Andersson L, McKee KJ, Lennartsson C. Predictors of loneliness among older women and men in Sweden: A national longitudinal study. *Aging Ment Health*. 2015;19:409-17. <https://doi.org/10.1080/13607863.2014.944091>
32. Rico-Urbe LA, Caballero FF, Martín-María N, Cabello M, Ayuso-Mateos JL, Miret M. Association of loneliness with all-cause mortality: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13:e0190033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190033>
33. You L-F, Yeh J-R, Su M-C. Expression profiles of loneliness-associated genes for survival prediction in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:185-90. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.185>
34. Henriksen J, Larsen ER, Mattisson C, Andersson NW. Loneliness, health and mortality. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;28:234-9. <https://doi.org/10.1017/S2045796017000580>
35. Kraav SL, Awoyemi O, Junttila N, Vornanen R, Kauhanen J, Toikko T, *et al*. The effects of loneliness and social isolation on all-cause, injury, cancer, and CVD mortality in a cohort of middle-aged Finnish men. A prospective study. *Aging Ment Health*. 2021;25:2219-28. <https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1830945>
36. Cacioppo JT, Cacioppo S. The growing problem of loneliness. *Lancet*. 2018;391:426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30142-9)
37. Rentscher KE, Zhou X, Small BJ, Cohen HJ, Dilawari AA, Patel SK, *et al*. Loneliness and mental health during the COVID-19 pandemic in older breast cancer survivors and noncancer controls. *Cancer*. 2021;127:3671-3679. <https://doi.org/10.1002/cncr.33687>
38. Gallagher S, Bennett KM, Roper L. Loneliness and depression in patients with cancer during COVID-19. *J Psychosoc Oncol*. 2021;39:445-451. <https://doi.org/10.1080/07347332.2020.1853653>
39. Clifton K, Gao F, Jabbari J, van Aman M, Dulle P, Hanson J, *et al*. Loneliness, social isolation, and social support in older adults with active cancer during the COVID-19 pandemic. *J Geriatr Oncol*. 2022;13:1122-31. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2022.08.003>
40. Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, *et al*. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health*. 2017;152:157-71. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
41. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2022. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2023.
42. Hertz N. El siglo de la soledad: recuperar los vínculos humanos en un mundo dividido. Buenos Aires: Ediciones Paidós; 2021.
43. Valdelamar Jiménez A, Parra-Alfonso AM, Sánchez-Pedraza R, De La Hoz-Restrepo F. Adaptación transcultural de la versión colombiana de la Escala de Soledad de UCLA en

- pacientes con diagnóstico de cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2022;26:97-110. <https://doi.org/10.35509/01239015.764>
44. Zarei S, Memari AH, Moshayedi P, Shayestehfar M. Validity and reliability of the UCLA loneliness scale version 3 in Farsi. *Educational Gerontology*. 2016;42:49-57.
 45. McWhirter BT. Factor analysis of the revised UCLA loneliness scale. *Current Psychology*. 1990;9:56-68.
 46. Valdelamar Jiménez A, Parra-Alfonso AM, De La Hoz-Restrepo F, Sánchez-Pedraza R. Validation of the UCLA loneliness scale in colombian patients diagnosed with cancer. *Rev Heliyon*. 2023 [Sometido para publicación].
 47. Oliveros H, Buitrago G. Validation and adaptation of the Charlson Comorbidity Index using administrative data from the Colombian health system: retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12:e054058. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054058>
 48. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980;45:2220-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800415\)45:8<2220::aid-cnrcr2820450835>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800415)45:8<2220::aid-cnrcr2820450835>3.0.co;2-q)
 49. Elovainio M, Lumme S, Arffman M, Manderbacka K, Pukkala E, Hakulinen C. Living alone as a risk factor for cancer incidence, case-fatality and all-cause mortality: A nationwide registry study. *SSM Popul Health*. 2021;15:100826. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2021.100826>
 50. Instituto Nacional de Cancerología. *Cáncer en cifras 2022*. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2022.
 51. Hsieh FY, Lavori PW. Sample-size calculations for the Cox proportional hazards regression model with nonbinary covariates. *Control Clin Trials*. 2000;21:552-60. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(00\)00104-5](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(00)00104-5)
 52. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165:710-8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
 53. Schenfield D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1982;69:239-41.
 54. Cacioppo S, Grippo AJ, London S, Goossens L, Cacioppo JT. Loneliness: Clinical import and interventions. *Perspect Psychol Sci*. 2015;10:238-49. <https://doi.org/10.1177/1745691615570616>
 55. Iovino P, Vellone E, Cedrone N, Riegel B. A Middle-Range Theory of social isolation in chronic illness. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:4940. <https://doi.org/10.3390/ijerph20064940>
 56. Holt-Lunstad J, Robles TF, Sbarra DA. Advancing social connection as a public health priority in the United States. *Am Psychol*. 2017;72:517-30. <https://doi.org/10.1037/amp0000103>
 57. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. "Soledad" en Colombia, una aproximación desde las estadísticas oficiales. Series Notas Estadísticas. Fecha de consulta: 11 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/notas-estadisticas/ago-2020-soledad-en-colombia.pdf>
 58. Parra Gómez CE, García S, Insuasty Enriquez J. Experiencias de vida en mujeres con cáncer de mama en quimioterapia. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 2011;40:65-84.
 59. Lafaurie MM. Mujeres con cáncer de seno: experiencias y significados. *Revista Colombiana de Enfermería*. 2012;7:12-21.
 60. David LPB, Duque MÁC. Pacientes con cáncer en fase terminal-una mirada fenomenológica existencial. *International Journal of Psychological Research*. 2008;1:13-20.
 61. Amaya Cocunubo IF, Duque Cajamarca P, Gómez Verano LE, Saavedra Guzmán LR. Nivel de soledad social en personas mayores de Bogotá. *Tabula Rasa*. 2022;44:303-23.
 62. Cardona JL, Villamil MM, Henao E, Quintero A. Concepto de soledad y percepción que de su momento actual tiene el adulto mayor en el municipio de Bello, Colombia, 2007. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2009;27:153-63.
 63. Barcelo A, Duffett-Leger L, Pastor-Valero M, Pereira J, Colugnati FAB, Trapido E. The role of education on Cancer amenable mortality among non-Hispanic blacks & non-Hispanic whites in the United States (1989-2018). *BMC Cancer*. 2021;21:907. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08633-7>

64. Moss JL, Pinto CN, Srinivasan S, Cronin KA, Croyle RT. Persistent poverty and cancer mortality rates: An analysis of county-level poverty designations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29:1949-54. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0007>
65. Ministerio de Salud y Protección Social. Observatorio Nacional de Cáncer Guía metodológica. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2018. Fecha de consulta: 16 de junio del 2023. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf>
66. International Agency for Cancer Research. Global Cancer Observatory. *Cancer Tomorrow* 2022. Fecha de consulta: 18 de junio del 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/dataviz/isotype?type=1&single_unit=500000
67. Maes M, Qualter P, Lodder GMA, Mund M. How (Not) to measure loneliness: A Review of the eight most commonly used scales. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:10816. <https://doi.org/10.3390/ijerph191710816>
68. Beutel ME, Brähler E, Wiltink J, Kerahrodi JG, Burghardt J, Michal M, *et al.* New onset of depression in aging women and men: contributions of social, psychological, behavioral, and somatic predictors in the community. *Psychol Med.* 2019;49:1148-55. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001848>
69. Hyland KA, Small BJ, Gray JE, Chiappori A, Creelan BC, Tanvetyanon T, *et al.* Loneliness as a mediator of the relationship of social cognitive variables with depressive symptoms and quality of life in lung cancer patients beginning treatment. *Psychooncology.* 2019;28:1234-42. <https://doi.org/10.1002/pon.5072>
70. Polański J, Misiąg W, Chabowski M. Impact of loneliness on functioning in lung cancer patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:15793. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315793>
71. Wu S, Guo X, Tang H, Li Y, Dong W, Lu G, *et al.* The relationship between illness uncertainty and social support among cancer patients: A meta-analysis. *Cancer Nurs.* 2024. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000001328>
72. Sánchez-Pedraza R, Sierra-Matamoros F, Morales-Mesa OL. Relación entre calidad de vida y provisión de cuidado paliativo en mujeres con cáncer en Colombia: un estudio transversal. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2017;68:25-34.
73. Edwards BJ, Zhang X, Sun M, Song J, Khalil P, Karuturi MS, *et al.* Overall survival in older patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care.* 2020;10:25-35. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2018-001516>
74. Rades D, Bolm L, Kaesmann L, Bartscht T. Karnofsky performance score is predictive of survival after palliative irradiation of metastatic bile duct cancer. *Anticancer Res.* 2017;37:949-951. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12500>
75. Afshar N, English DR, Milne RL. Factors explaining socio-economic inequalities in cancer survival: a systematic review. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211011956. <https://doi.org/10.1177/10732748211011956>

Original article

Knowledge domains and emerging trends in non-invasive brain stimulation: A bibliometric analysis via CiteSpace

Inmaculada Ruiz-López¹, Desirée Victoria-Montesinos², Juan Martínez-Fuentes³

¹ Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Murcia, Murcia, España

² Facultad de Farmacia y Nutrición, Universidad Católica de Murcia, Murcia, España

³ Facultad de Fisioterapia, Podología y Terapia Ocupacional, Universidad Católica de Murcia, Murcia, España

Introduction. In recent decades, new non-invasive brain stimulation techniques and protocols have been developed, such as transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation.

Objective. To identify and visualize the intellectual structure of non-invasive brain stimulation through document co-citation analysis.

Materials and methods. We analyzed 30,854 Web of Science-indexed manuscripts and their 1,615,692 references regarding non-invasive brain stimulation, all published from 1988 to 2022. We drew a document co-citation network map using CiteSpace software.

Results. The most productive journal was *Clinical Neurophysiology*. The most published institution was the University College London, and the country with the most reports was the USA. The most productive author was Alvaro Pascual-Leone and the most cited author in the non-invasive brain stimulation field was J. C. Rothwell. In addition, the most cited study was that of Rossi *et al.* (2009). The safe application of non-invasive brain stimulation techniques and their effects on motor or executive functions is an emerging trend in this research area.

Conclusions. The current investigation displayed a quantitative scientometric approach and delved into the advancement of non-invasive brain stimulation research by examining the references published in this domain. These findings can be valuable for professionals to picture the patterns of recognition and emerging directions in the field.

Keywords: transcranial magnetic stimulation; bibliometrics.

Dominios del conocimiento y tendencias emergentes en la estimulación cerebral no invasiva: un análisis bibliométrico a través de CiteSpace

Introducción. En las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas y protocolos de estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación magnética transcraneal y la estimulación transcraneal con corriente directa.

Objetivo. Identificar y visualizar la estructura intelectual de la estimulación cerebral no invasiva a través del análisis de cocitación de documentos.

Materiales y métodos. En este estudio se analizaron 30.854 manuscritos indexados en *Web of Science* sobre estimulación cerebral no invasiva, todos ellos publicados entre el 1988 y el 2022, y sus 1.615.692 referencias. Se dibujó un mapa de red de cocitación de documentos utilizando el software *CiteSpace*.

Resultados. La revista más productiva fue *Clinical Neurophysiology*. La institución y el país con más reportes fueron *University College London* y Estados Unidos. El autor con más publicaciones fue Álvaro Pascual-Leone y el autor más cocitado en el campo de estimulación cerebral no invasiva fue J. C. Rothwell. Además, el estudio más citado fue el de Rossi *et al.* (2009). La aplicación segura de las técnicas de estimulación cerebral no invasiva y sus efectos sobre las funciones motoras o ejecutivas es una tendencia emergente de la investigación en esta área.

Conclusiones. La presente investigación muestra un enfoque cuantitativo y profundiza en el avance de la investigación sobre la estimulación cerebral no invasiva mediante el examen de las referencias publicadas en este ámbito. Estos resultados pueden ser de gran utilidad para los profesionales que deseen hacerse una idea de los patrones de reconocimiento y las nuevas orientaciones en este campo.

Palabras clave: estimulación magnética transcraneal; bibliometría.

Received: 28/07/2023

Accepted: 12/04/2024

Published: 15/04/2024

Citation:

Ruiz-López I, Victoria-Montesinos D, Martínez-Fuentes J. Knowledge domains and emerging trends in non-invasive brain stimulation: A bibliometric analysis via CiteSpace. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):139-50.
<https://doi.org/10.7705/biomedica.7040>

Corresponding author:

Inmaculada Ruiz-López, Facultad de Fisioterapia, Podología y Terapia Ocupacional, Universidad Católica de Murcia, Murcia, España
Teléfono: (+34) (697) 616 678
iruiz@ucam.edu

Author contributions:

Inmaculada Ruiz-López y Juan Martínez-Fuentes: evaluación y comprensión de los datos
Desirée Victoria-Montesinos: concepción del estudio
Todos los autores participaron en la concepción del estudio y la redacción del manuscrito.

Funding:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest:

The authors report no competing interests to declare.

Non-invasive brain stimulation (NIBS) has attracted the interest of the general public and researchers since Anthony Barker first described transcranial magnetic stimulation at the University of Sheffield (UK) in 1985. Consequently, there has been an increasing number of scientific publications in this field (1-3). In recent decades, new NIBS techniques and protocols have been developed, including transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) (4,5).

For the development of these techniques, as in other scientific areas, researchers are obliged to consult large amounts of scientific literature to develop their work, which involves a high time expenditure and complexity (6,7). Thus, as we move towards an information and knowledge society, it is necessary to have quantitative indicators and tools that make it possible to objectify the differences between the publications (6,8).

For several decades, methodological models have been developed that allow us to understand the development of scientific activity. Bibliometric studies offer a statistical and quantitative analysis of published articles and provide insight into their impact on a field of research (9-13).

The first works on bibliometrics were carried out by Garfield, Kessler, and Price (14-16), who observed that in the statistical analysis of bibliographic references and citations, could be found patterns establishing thematic associations between scientific works (9,14-18). Years later, Small and Marshakova (19,20) proposed co-citation analysis as an objective model to reveal the intellectual structure of scientific specialties (9,19,20).

Co-citation analysis is based on the hypothesis that there is a thematic similarity between two or more documents cited in the same document, and the higher the co-citation frequency, the greater the affinity between them (9). If a co-citation analysis is performed correctly, it will be possible to know the most relevant authors or papers in a discipline through the empirical consensus established by the hundreds who cited those authors or papers and not only by the impressions of a single researcher (6,17,21).

Most cited papers represent the key concepts, methods, or experiments in a field, so co-citation patterns can be used as a technique to contribute to the knowledge of the scientific disciplines intellectual structure (9,22). Bibliometric studies apply to areas like neurology where similar analyses have been performed for other neuropsychiatric treatments (23-26).

On the other hand, CiteSpace is a freely available Java software invented in 2004 by Professor Chaomei Chen to perform bibliometric analysis. It is characterized by analyzing and visualizing network maps of authors, keywords, institutions, countries, subject categories, and co-citation networks of cited authors, cited references, and cited journals (11,27-33).

The graphs obtained from CiteSpace are composed of two main elements: the nodes and the links (6,11,31). Each node represents elements such as citation, institution, author, and country, and each link between two nodes involves a co-citation relationship. Thus, the size of the nodes represents the individual citation frequency of each document, and the thickness of the links represents the co-citation strength between two nodes. Additionally, the grey tone of the nodes and lines represents different years (6,11,31).

After what was exposed, the main objective of this study is to identify and visualize the intellectual structure of non-invasive brain stimulation through document co-citation analysis.

Material and methods

The data utilized for bibliometric analysis was sourced from the Web of Science Core Collection by Clarivate Analytics (26). The index term included “‘non-invasive brain stimulation’ OR ‘non-invasive electrical brain stimulation’ OR ‘non-invasive magnetic brain stimulation’ OR ‘transcranial direct current stimulation’ OR ‘transcranial magnetic stimulation’”. As a result, 30,854 studies were identified, encompassing 25,993 research originals and reviews, with a cumulative count of 1,615,692 references. These searched records were exported to CiteSpace for further analysis. The studies were downloaded on March 24, 2022. Each download study included full records and cited references. Inclusion criteria were original articles and reviews on non-invasive brain stimulation retrieved from the Web of Science published from 1985 to 2022. No exclusion criteria were described.

CiteSpace is a Java-based software utilized for the visualization of scientific bibliometric analysis (28). For this study, the chosen timeframe comprehended from January 1988 to December 2022, using a time slice of 5 years. Selection criteria were the top 50 items more cited per slice and the rest of the settings as default (26,27).

We observed the number of publications on NIBS each year, then studied and performed an analysis of the most productive journals and authors as well as the most co-cited authors, institutions, countries, and documents. Finally, we used three labeling algorithms to find out the topics analyzed in the studies of each cluster: Latent Semantic Indexing (LSI), Log-likelihood ratio (LLR), and mutual information (MI), and we analyzed the burst citations to identify emerging trends (26,27).

The indicators used were the number of citations received, centrality, and the strongest citation bursts. The network maps obtained from the CiteSpace software are made of nodes and links. The size of the nodes represents the number of citations received by an item and the thickness of the links; the short distance between two nodes represents the co-occurrence strength between two items.

This bibliometric study uses secondary databases in the public domain and does not require the approval of an institutional ethics committee.

Results

Publication years and journals

As shown in figure 1, the total number of publications increased from 1988 to 2022. The examined timeframe was categorized into three distinct stages: the initial stage spanning from 1988 to 1995, the second stage encompassing the years from 1996 to 2010, and the third stage comprising from 2011 to 2022. The first period is characterized by the rapid growth of the publications' number (from 3 publications in 1988 to 94 publications in 1995). The period from 1996 to 2010 had a progressive development, while the third period showed an explosive growth because the total number of publications (18,636) was higher than that from the two previous periods combined (7,357).

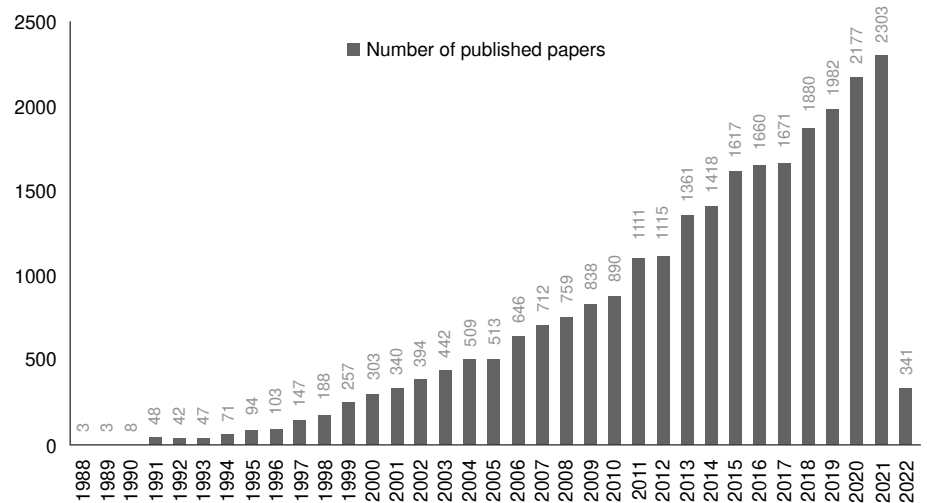


Figure 1. Number of papers on non-invasive brain stimulation published from 1988 to 2022.

The top ten journals with the highest volume of published research on NIBS are in table 1, serving as a valuable point of reference for new researchers. NIBS articles are distributed in a total of 2,310 journals. The most productive journal was *Clinical Neurophysiology* (928 articles), and the second-ranked was *Brain Stimulation* (854 articles).

Author and co-authorship

Knowledge maps can offer insights into prominent authors and assist researchers in forging collaborative connections. Table 2 shows the top 10 authors who have published articles related to NIBS. The most productive author was Álvaro Pascual-Leone.

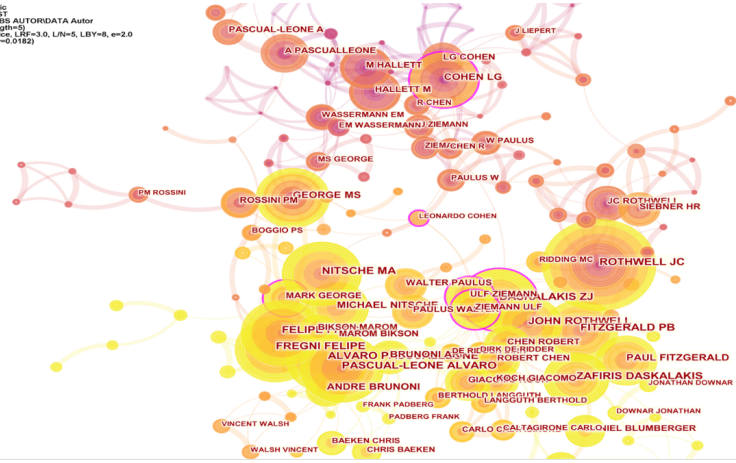
Table 1. Top 10 most productive journals

| Journals | Number of published papers | Impact factor |
|---------------------------------|----------------------------|---------------|
| Clinical Neurophysiology | 928 | 4.861 |
| Brain Stimulation | 854 | 9.184 |
| Experimental Brain Research | 745 | 2.064 |
| Frontiers in Human Neuroscience | 567 | 3.473 |
| Neuroimage | 510 | 7.400 |
| Plos One | 488 | 3.752 |
| Neuroscience Letters | 450 | 3.197 |
| Journal of Neurophysiology | 435 | 2.974 |
| Journal of Neuroscience | 426 | 6.709 |
| Neuropsychologia | 402 | 3.054 |

Table 2. Top 10 active authors

| Journals | Number of published papers |
|-----------------|----------------------------|
| Pascual-Leone A | 478 |
| Rothwell JC | 390 |
| Fregni F | 375 |
| Daskalakis ZJ | 304 |
| Fitzgerald PB | 288 |
| Paulus W | 283 |
| Nitsche MA | 278 |
| Hallett M | 248 |
| Ziemann U | 239 |
| Cohen LG | 219 |

CiteSpace, v. 5.1.R1 (64-bit) Basic
 April 5, 2022 at 10:32:18 PM CEST
 VMS: C:\Users\mrodriguez\Desktop\NIBS_AUTOR\DATA Autor
 Timespan: 1988-2022 (Slice Length=5)
 Selection Criteria: 1.25 (Q per slice), LRF=3.0, LNF=5, LBY=8, e=2.0
 Network: W=0.15, Z=0.95 (Density=0.0182)
 Largest CC: 158 (8.3%)
 Nodes Labeled: 1.0%
 Pruning: Pathfinder



The size of the circle, the thickness of the links and the color of the nodes represent respectively the number of citations, the strength of co-citation between two authors and the different citation years.

Figure 2. Co-authorship of non-invasive brain stimulation research

Table 3. Top 10 active institutions and countries in NIBS

| Ranking | Institution | | Countries | | |
|---------|--|----------------------------|-----------|-------------|----------------------------|
| | Institution | Number of published papers | Ranking | Country | Number of published papers |
| 1 | University of London | 1,434 | 1 | USA | 7,497 |
| 2 | Harvard University | 1,423 | 2 | Germany | 4,012 |
| 3 | University College London | 1,157 | 3 | Italy | 3,424 |
| 4 | University of Toronto | 801 | 4 | England | 3,004 |
| 5 | National Institutes of Health (NIH) - USA | 775 | 5 | Canada | 2,242 |
| 6 | Beth Israel Deaconess Medical Center | 738 | 6 | Australia | 2,104 |
| 7 | University of California System | 702 | 7 | China | 1,565 |
| 8 | Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM) | 632 | 8 | Japan | 1,546 |
| 9 | NIH National Institute of Neurological Disorders Stroke (NINDS) | 561 | 9 | France | 1,404 |
| 10 | Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) | 526 | 10 | Netherlands | 984 |

NIBS: Non-invasive brain stimulation

Figure 2 displays the co-authorship network; it contains 248 unique nodes and 558 links. The size of the circle represents the number of citations received by the author, and the link thickness represents the co-citation strength between the two authors. The color of the nodes represents different years. In figure 2, we observe that the most representative author in the field of NIBS was J. C. Rothwell with 390 citations, followed by Álvaro Pascual-Leone (352) and Felipe Fregni (337).

Co-institute and co-country

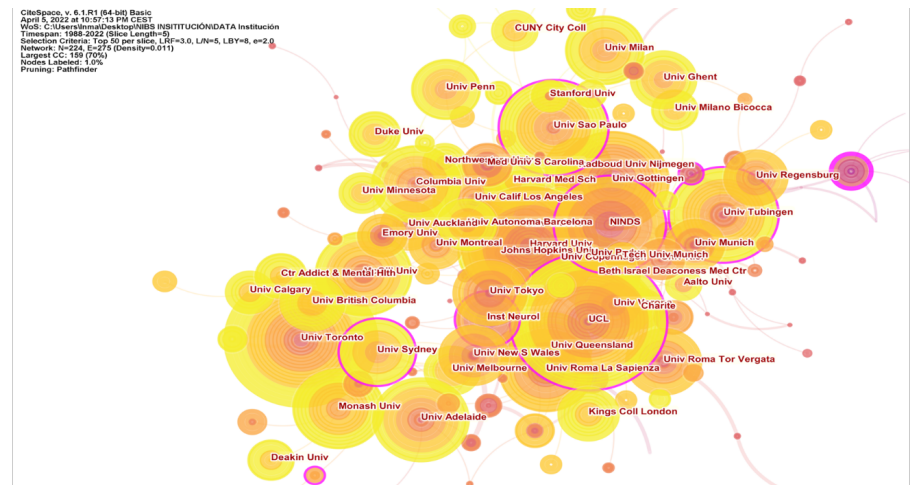
Table 3 shows the top 10 institutes and countries that have published articles related to NIBS. We can highlight the most productive institutions have been the University of London (1,434 publications) and Harvard University (1,423 publications), while the countries with the most publications on NIBS are the United States of America (7,497) and Germany (4,012).

Figure 3 displays co-institute results in the field of NIBS. The citation number per institute is represented by the size of the circle. The thickness of the links and the short distance between the two circles represent the co-occurrence strength between two institutes. The institution with the highest citation frequency was the University College London in the UK (764 citations), followed by Harvard University (720) and the University of Toronto (695). External black rings indicate that these institutes have greater centrality. The institutions with the highest centrality were the National Institute of Neurological Disorders Stroke - NINDS (0.21) in USA, followed by the University of Sidney (0.18) and the University College London (0.17). Figure

4 exhibits co-country results in the field of NIBS. The countries receiving the most citations are USA (7,428), Germany (3,946) and Italy (3,410). In addition, we can observe that the countries with the highest centrality were USA (0.40), England (0.33), and Germany (0.26).

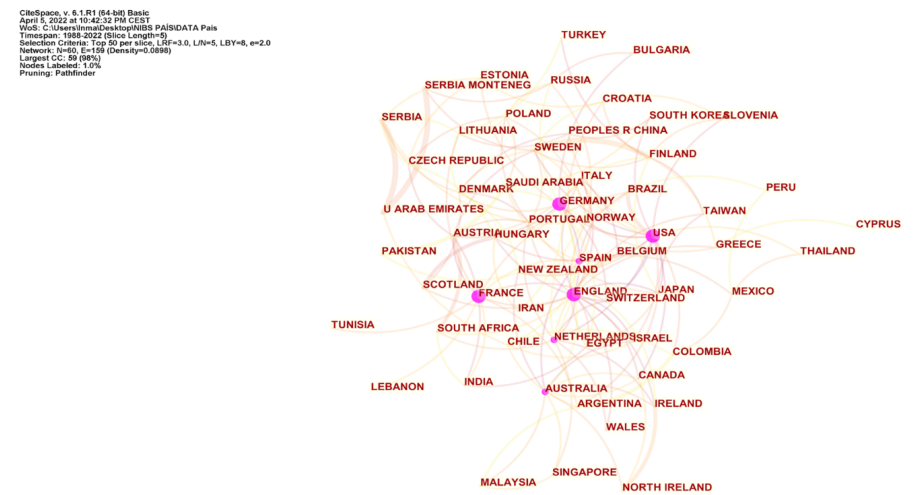
Document co-citation analysis

We analyzed 25,993 studies using the CiteSpace software. A map of the document co-citation network is shown in figure 5 and contains 299 nodes and 307 lines. These nodes and lines represent the number of citations each study has received and the co-citations relationship of the collected studies, respectively. The node size increases with higher citation counts for the study, while the color and thickness of the circle within the node reflect the citation frequency across various periods. Internal rings represent earlier cited studies, while external rings represent more recently cited studies. The width of an annual ring corresponds to the number of citations within a specific period.



The size of the circle, the thickness of the links and the color of the nodes represent respectively the number of citations, the strength of co-citation between two institutions and the different citation years. External black rings indicate that these institutes have greater centrality

Figure 3. Co-institutes in the field of non-invasive brain stimulation



The thickness of the links represent the strength of co-citation between two countries and the external black rings indicate that these country have greater centrality.

Figure 4. Co-countries in the field of non-invasive brain stimulation

The most cited papers are Rossi *et al.* (34) in cluster 11 with a total of 1,082 citations, followed by Rossini *et al.* (35) in cluster 11 with 610 citations, Huang *et al.* (36) in cluster 6 with 537 citations, and Nitsche *et al.* (37) in cluster 10 with 527 citations.

The co-citation analysis of NIBS papers generated 17 co-citation clusters, each labeled with indexed terms derived from their citations. To find out the topics analyzed in the studies of each cluster, CiteSpace can extract noun phrases from article titles for clustering based on three labeling algorithms: Latent Semantic Indexing (LSI), Log-likelihood ratio (LLR), and mutual information (MI). The log-likelihood ratio typically yields superior outcomes regarding the distinctiveness and scope of topics linked to clustering (27). Table 4 presents an overview of the 17 clusters, with a contour value exceeding 0.8, indicating dependable and significant results.

Emerging trends

Articles exhibiting bursts of citations indicate a notable surge in research interest within the NIBS field. Table 5 enumerates the top 10 references displaying the most pronounced citation bursts from 1988 to 2022. The initial three references underscore the emerging trend of NIBS research from 1998 to 2007, while the middle three highlight the emerging trend of new research from 2005 to 2017. The last four references, from 2013 to 2022, received significant attention and were the focus of current NIBS research.

Table 4. The 17 clusters of non-invasive brain stimulation document co-citation, identified by subject headings

| Cluster ID | Size | Silhouette | Mean (cite year) | LSI | LLR | Label MI |
|------------|------|------------|------------------|--------------------------------|--|---------------------------------|
| 0 | 22 | 0.908 | 1994 | Motor cortex | Single motor unit | Cervical nerve root compression |
| 1 | 21 | 0.966 | 2018 | Cortical excitability | Motor learning | Cervical nerve root compression |
| 2 | 20 | 0.887 | 2003 | Human motor cortex | Human motor cortex | Cervical nerve root compression |
| 3 | 19 | 0.986 | 1997 | Silent period | Silent period | Rapid finger movement |
| 4 | 18 | 0.916 | 2005 | Major depression | Electroconvulsive therapy | Cervical nerve root compression |
| 5 | 18 | 1 | 2018 | Treatment-resistant depression | Treatment-resistant depression | Cervical nerve root compression |
| 6 | 18 | 1 | 2009 | Human motor cortex | Human motor cortex | Cervical nerve root compression |
| 7 | 17 | 0.974 | 2019 | Working memory | Prefrontal transcranial direct current stimulation | Cervical nerve root compression |
| 8 | 16 | 0.9 | 1992 | Motor evoked-potential | Motor evoked-potential | Human motor cortex |
| 9 | 16 | 0.891 | 2002 | Human motor cortex | Intracortical inhibition | Cervical nerve root compression |
| 10 | 15 | 0.982 | 2012 | Psychiatric disorder | Current density | Cervical nerve root compression |
| 11 | 15 | 0.91 | 2018 | Cortical excitability | Human motor cortex | Cervical nerve root compression |
| 12 | 13 | 0.977 | 2010 | Chronic stroke | Stroke rehabilitation | Cervical nerve root compression |
| 13 | 12 | 0.95 | 1992 | Motor evoked-potential | Motor evoked-potential | Human motor cortex |
| 14 | 11 | 0.991 | 1995 | Motor cortex | Hand muscle | Cervical nerve root compression |
| 15 | 9 | 1 | 1992 | Human motor cortex | Intraoperative study | Human motor cortex |
| 16 | 8 | 0.938 | 2001 | Therapeutic application | Therapeutic application | Therapeutic application |

NIBS: Non-invasive brain stimulation; LSI: Latent semantic indexing; LLR: Log-likelihood ratio; MI: mutual information

Table 5. Top 10 references with the strongest citation bursts

| References | Year | Strength | Begin | End | 1988 - 2022 | Burst | Cluster ID |
|--|------|----------|-------|------|-------------|--------|------------|
| Ziemann U, Ann Neurol (Ziemann et al. 1996) | 1996 | 128.51 | 1998 | 2007 | ----- | 128.51 | 9 |
| Chen R, Neurology (Chen et al. 1997) | 1997 | 145.67 | 1998 | 2007 | ----- | 145.67 | 2 |
| Wassermann E, Evoked Potential (Wassermann et al. 1998) | 1998 | 186.22 | 1998 | 2007 | ----- | 186.22 | 2 |
| Huang Y, Neuron (Huang et al. 2005) | 2005 | 201.31 | 2005 | 2017 | ----- | 201.31 | 6 |
| Nitsche M, Brain Stimul (Nitsche et al. 2008) | 2008 | 191.96 | 2008 | 2017 | ----- | 191.96 | 10 |
| Rossi S, Clin Neurophysiol (Rossi et al. 2009) | 2009 | 388.36 | 2009 | 2017 | ----- | 388.36 | 11 |
| Stagg C, Neuroscientist (Stagg et al. 2011) | 2011 | 141.33 | 2013 | 2022 | ----- | 141.33 | 1 |
| Lefaucheur J, Clin Neurophysiol (Lefaucheur et al. 2014) | 2014 | 187.99 | 2014 | 2022 | ----- | 187.99 | 11 |
| Rossini P, Clin Neurophysiol (Rossini et al. 2015) | 2015 | 245.37 | 2015 | 2022 | ----- | 245.37 | 11 |
| Lefaucheur J, Clin Neurophysiol (Lefaucheur et al. 2017) | 2017 | 147.99 | 2018 | 2022 | ----- | 147.99 | 11 |

Ziemann *et al.* (38) reported TMS as an assessment tool to measure the effects of antiepileptic drugs. Chen *et al.* (39) hypothesized that the cortical excitability reduction induced by TMS has potential clinical applications in diseases such as epilepsy and myoclonus. Huang *et al.* (36) described a repetitive TMS (rTMS) method that allowed long-lasting effects on the human motor cortex since conventional TMS applications had weak effects on neuronal plasticity. Stagg *et al.* (40) summarized the physiological effects of tDCS and introduced the theoretical framework of how tDCS influences motor learning. On the other hand, 6 out of 10 articles with the strongest citation burst focused their research on establishing guidelines for the safe and effective application of NIBS. Initially, Wassermann *et al.* (41) proposed guidelines derived from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Rossi *et al.* (34) updated the guidelines for the safety application of TMS based on an expert consensus at the conference in Siena (Italy). Nitsche *et al.* (37) and Rossini *et al.* (35) provided information to perform safe and effective application of tDCS, but Rossini *et al.* (35) updated the guidelines for the application of tDCS and TMS in the brain, the spinal cord, and the peripheral nerves.

Finally, Lefaucheur *et al.* (42,43) summarized the conclusions of the European expert group on the application of rTMS and tDCS on pain and depression, respectively. We should highlight that Lefaucheur *et al.* (43) showed their concern about the inappropriate use of tDCS since the low cost and easy application mean this treatment can be performed by the patient at home, with the danger that excessive applications produce adverse effects on the patient.

References with elevated burst values are presented in table 5. The study with the highest ranking was conducted by Rossi *et al.* (34) within cluster 11, boasting a burst value of 388.36. Following closely, the second-highest-ranked study was authored by Rossini *et al.* (35) in cluster 11, holding a burst value of 245.37. The third-ranked study, by Huang *et al.* (36), was found in cluster 6 and featured a burst value of 201.31. These studies are important because they described safe application guidelines for TMS and tDCS and developed new application methods for a longer-lasting effect.

Discussion

These results indicate that NIBS as a treatment and diagnostic tool is receiving increased attention and that more research is being conducted on non-invasive brain stimulation. This exponential growth is aligned with the general scope as shown by a search performed in Pubmed, with MeSH terms of neurology, where a similar growth was observed in the studied period. *Clinical Neurophysiology* is a professional journal dedicated to publishing about the pathophysiology underlying diseases of the peripheral and central nervous system of humans. The journal has been included in the Web of Science since 1999 and has accumulated 7,994 publications with 25,162 citations in 2021.

Brain Stimulation specializes in the publication of neuromodulation research and centers its scope on brain stimulation, encompassing invasive and non-invasive methodologies and technologies that modify brain function via electrical, magnetic, radio-wave, or precisely targeted pharmacological stimulation. The journal has been indexed in the Web of Science since 2008 and has amassed 2,258 publications, which received 10,760 citations in 2021.

This analysis provides highly personalized information for other researchers. Álvaro Pascual-Leone is a Spanish neurologist and professor at Harvard University (USA) who studies brain plasticity and the development of transcranial magnetic stimulation in the cognitive neuroscience and neurorehabilitation field. One of his most cited studies deals with the benefits of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (r-TMS) in depression (44). J. C. Rothwell investigated the modulation of motor cortex excitability and electromyographic responses of limb muscles during electrical stimulation of the motor cortex (45,46).

The presence of two authors from different institutions within the same article signifies a collaborative effort, and the CiteSpace software facilitates the analysis of such collaborations through a co-occurrence frequency map. Cooperation analyses of institutions and countries could help to develop teamwork and global cooperation in NIBS. It is also helpful for researchers to make the best use of available resources to increase efficiency.

The CiteSpace software provides a map of the document co-citation network with nodes and lines representing the number of citations each study has received and the ratio of co-citations of the collected studies, respectively. The most representative study was the one by Rossi *et al.* (47), which noted a remarkable increase in the use of conventional TMS applications over the past few decades, the development of new types of TMS—such as repetitive TMS—, advancements in technology applied in novel device designs, and the incorporation of TMS with electroencephalography (EEG), positron emission tomography (PET), and functional magnetic resonance imaging (fMRI). This information made it possible to evaluate the adverse effects more related to TMS—such as the occurrence of seizures in a large number of subjects—which resulted in the updating of the ethical considerations and guidelines for the safe application of TMS based on the expert consensus in Siena (Italy).

Six years later, Rossini *et al.* (35) found recent guidelines in the literature on specific aspects of non-invasive brain stimulation, such as safety (34), methodology (47), and therapeutic applications (42). This finding motivated them to conduct a comprehensive and up-to-date review of the theoretical, physiological, and practical facets of non-invasive electrical and magnetic stimulation in the brain, spinal cord, nerve roots, and peripheral nerves.

Huang *et al.* (36) observed that it had been 30 years since the electrical stimulation effect on processes like learning and memory had been discovered, but it was weak in humans and did not last longer than 30 minutes. Thus, Huang *et al.* (36) described an rTMS method that achieved long-lasting effects on the motor cortex.

Nitsche *et al.* (37) considered tDCS a promising tool to modulate cortical function by stimulation with weak direct currents, but the application protocols needed adjustments to improve the comparability of research results from different laboratories. Because of this, Nitsche *et al.* (37) proposed guidelines for applying tDCS safely and effectively. However, they knew tDCS was a young technique and that future research would make it necessary to update these guidelines.

According to the document co-citation cluster labels, it becomes apparent that experts employ non-invasive brain stimulation for therapeutic purposes and as a diagnostic tool. Therapeutic applications focus on brain stimulation of areas such as the motor cortex to recover motor or executive functions or

the prefrontal to restore memory. These applications are used in the treatment of neurological pathologies like stroke and psychiatric disorders such as depression. However, non-invasive brain stimulation has also been used as a diagnostic tool through evoked potential analysis to measure cortical excitability.

Research articles that experience citation bursts indicate a notable surge in research attention within the NIBS field. The magnitude of the burst value attributed to citations serves as a metric for gauging the novelty of the research outcomes. A citation burst indicates that a specific publication is being linked to a sudden surge in citations. Additionally, a cluster encompassing multiple nodes with robust citation bursts points out an active research area or an emerging trend (27).

The study limitations are attributed to the characteristics of CiteSpace, which only analyzes a single database and does not normalize citation data, probably resulting in the fusion of duplicate documents. For future research, it will be crucial to examine different databases and conduct a detailed analysis of the two main techniques: tDCS and TMS.

In conclusion, drawing from the findings in CiteSpace, we deliberated on key clustering, the established research framework, and the emerging trends from the references. Exploring these results, we identified that the main knowledge domains in NIBS research are treatments to recover neurological pathologies and psychiatric disorders. From the detected bursts of citations, we concluded that the safe application of NIBS and its effects on motor or executive functions are an emerging trend in NIBS research aligned with the growing trend in neurology. The current study employed a quantitative scientometric approach to examine the advancement of NIBS research through the analysis of published references in this domain. The outcomes will serve as a valuable resource for practitioners, enabling them to gain visual insights into the recognition patterns and emerging trends.

References

1. Kesikburun S. Non-invasive brain stimulation in rehabilitation. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2022;68:1-8 <https://doi.org/10.5606/tftrd.2022.10608>
2. Liew SL, Santarnecchi E, Buch ER, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: Local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci.* 2014;8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00378>
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;325:1106-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
4. Huang YZ, Lu MK, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, *et al.* Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper. *Clin Neurophysiol.* 2017;128:2318-29. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
5. Henrich-Noack P, Sergeeva E, Sabel B. Non-invasive electrical brain stimulation: From acute to late-stage treatment of central nervous system damage. *Neural Regen Res.* 2017;12:1590. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.217322>
6. Martínez-Fuentes J, Ríos-Díaz J, Meroño-Gallut AJ, Martínez-Payá JJ, del-Baño-Aledo ME. Caracterización de la base intelectual de la fisioterapia a través del análisis de cocitación de documentos. *Fisioter.* 2014;36:167-76. <https://doi.org/10.1016/j.ft.2013.10.001>
7. Chen C, Ibekwe-SanJuan F, Hou J. The structure and dynamics of co-citation clusters: A multiple-perspective co-citation analysis. *J Am Soc Inf Sci.* 2010;61:1386-409. <https://doi.org/10.1002/asi.21309>
8. Arencibia JR, Moya-Anegón F. La evaluación de la investigación científica: una aproximación teórica desde la ciencia métrica. *Acimed.* 2018;17:1-27.
9. Miguel S, Moya-Anegón F, Herrero-Solana V. El análisis de co-citas como método de investigación en Bibliotecología y Ciencia de la Información. *Investig Bibli.* 2007;21:139-55.

10. Schargus M, Kromer R, Druchkiv V, Frings A. The top 100 papers in dry eye. A bibliometric analysis. *Ocul Surf*. 2018;16:180-90. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.09.006>
11. Liang YD, Li Y, Zhao J, Wang XY, Zhu HZ, Chen XH. Study of acupuncture for low back pain in recent 20 years: A bibliometric analysis via CiteSpace. *J Pain Res*. 2017;10:951-64. <https://doi.org/10.2147/jpr.s132808>
12. Ma R, Ho YS. Comparison of environmental laws publications in Science Citation Index Expanded and Social Science Index: A bibliometric analysis. *Scientometrics*. 2016;109:227-39. <https://doi.org/10.1007/s11192-016-2010-6>
13. Choudhri AF, Siddiqui A, Khan NR, Cohen HL. Understanding Bibliometric Parameters and Analysis. *Radiographics*. 2015;35:736-46. <https://doi.org/10.1148/rq.2015140036>
14. Garfield E. Citation indexes for science: A new dimension in documentation through association of ideas. *Science*. 1955;122:108-11. <https://doi.org/10.1126/science.122.3159.108>
15. Kessler M. Bibliographic coupling between scientific papers. *American documentation. Journal of the Association for Information Science and Technology*. 1963;14:10-25. <https://doi.org/10.1002/asi.5090140103>
16. Price D. Networks of scientific papers: The pattern of bibliographic references indicates the nature of the scientific research front. *Science*. 1965;149:510-5. <https://doi.org/10.1126/science.149.3683.510>
17. Córdoba-Cely C, Alpiste F, Londoño F, Monguet J. Análisis de cocitación de autor en el modelo de aceptación tecnológico, 2005-2010. *Rev Esp Doc Cient*. 2012;35:238-61. <https://doi.org/10.3989/redc.2012.2.864>
18. Davidson PM, Newton PJ, Ferguson C, Daly J, Elliott D, Homer C, *et al*. Rating and ranking the role of bibliometrics and webometrics in nursing and midwifery. *Sci World J*. 2014;2014:1-6. <https://doi.org/10.1155/2014/135812>
19. Small H. Co-citation in the scientific literature: A new measure of the relationship between two documents. *J Am Soc Inf Sci*. 1973;24:265-9. <https://doi.org/10.1002/asi.4630240406>
20. Marshakova-Shaikovich I. System of document connections based on references. *Nauchn-Techn Inform*. 1973;6:3-8.
21. Olmeda-Gómez C, Perianes-Rodríguez A, Ovalle-Perandones MA. Mapas de información científica: redes de cocitación de clases y categorías en la producción científica de los investigadores en Medicina de la Comunidad de Madrid (1995-2003). Corfu (Greece): Universidad Carlos III; 2007. p. 1-16.
22. Salomón YP. Campo científico de la Comunicación: examinando su estructura intelectual a través del análisis de cocitación. *Rev Lat Comun Soc*. 2010;65:204-13. <http://doi.org/10.4185/RLCS-2010-893-204-213>
23. Wilson M, Sampson M, Barrowman N, Doja A. Bibliometric analysis of neurology articles published in general medicine journals. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e215840. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5840>
24. Listik C, Listik E, Cury RG, Barbosa ER, Teixeira MJ, Andrade DCD. Deep brain stimulation treatment in dystonia: A bibliometric analysis. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2020;78:586-92. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20200016>
25. Hu K, Moses ZB, Xu W, Williams Z. Bibliometric profile of deep brain stimulation. *Br J Neurosurg*. 2017;31:587-92. <https://doi.org/10.1080/02688697.2017.1324109>
26. Li X, Chen C, Pan T, Zhou X, Sun X, Zhang Z, *et al*. Trends and hotspots in non-motor symptoms of Parkinson's disease: A 10-year bibliometric analysis. *Front Aging Neurosci*. 2024;16:1335550. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1335550>
27. Chen C. *CiteSpace: A practical guide for mapping scientific literature*. Hauppauge, NY, USA: Nova Science Publishers; 2016.
28. Chen C. *CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature*. *J Am Soc Inf Sci*. 2006;57:359-77. <https://doi.org/10.1002/asi.20317>
29. Liu Z, Yin Y, Liu W, Dunford M. Visualizing the intellectual structure and evolution of innovation systems research: A bibliometric analysis. *Scientometrics*. 2015;103:135-58. <https://doi.org/10.1007/s11192-014-1517-y>
30. Xiao F, Li C, Sun J, Zhang L. Knowledge domain and emerging trends in organic photovoltaic technology: A scientometric review based on CiteSpace analysis. *Front Chem*. 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00067>

31. Chen C. The centrality of pivotal points in the evolution of scientific networks. In: Proceedings of the 10th International Conference on Intelligent User Interfaces. ACM; 2005. p. 98-105. <https://doi.org/10.1145/1040830.1040859>
32. Liu S, Sun YP, Gao XL, Sui Y. Knowledge domain and emerging trends in Alzheimer's disease: A scientometric review based on CiteSpace analysis. *Neural Regen Res.* 2019;14:1643. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.255995>
33. Chen C. Searching for intellectual turning points: Progressive knowledge domain visualization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(Suppl. 1):S5303-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307513100>
34. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:2008-39. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
35. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1071-107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
36. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45:201-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
37. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 2008;1:206-23. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004>
38. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40:367-78. <https://doi.org/10.1002/ana.410400306>
39. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, *et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurol.* 1997;48:1398-403. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1398>
40. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.* 2011;17:37-53. <https://doi.org/10.1177/1073858410386614>
41. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;108:1-16. [https://doi.org/10.1016/s0168-5597\(97\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0168-5597(97)00096-8)
42. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125:2150-206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
43. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128:56-92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
44. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá M. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 1996;348:233-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01219-6)
45. Rothwell JC, Thompson P, Day B, Boyd S, Marsden C. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol.* 1991;76:159-200. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1991.sp003485>
46. Rothwell JC, Thompson P, Day B, Boyd S, Marsden C. Motor cortex stimulation in intact man: 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Exp Physiol.* 1987;76:159-200. <https://doi.org/10.1093/brain/110.5.1173>
47. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:858-82. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.010>

Artículo original

Factores relacionados con la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población colombiana

Eduardo Tuta-Quintero¹, Alirio R. Bastidas¹, Luis F. Giraldo-Cadavid², Juliana Echeverri¹, Juan D. Botero¹, Valentina Villarreal¹, Camila Zambrano¹, Valeria Rabe¹, Juan Hernández¹, Daniel Tavera¹, Juan Acosta¹, Ángela Martínez¹, Carlos Granados¹, María Nieto¹, Sergio E. Román¹, William A. Achury¹, Jonathan Guezguan-Pérez¹, Paula Prieto¹, Diana Parra-Cárdenas¹

¹ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Departamento de Neumología Intervencionista, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. En los países de medianos y bajos ingresos, los datos sobre la mortalidad y los factores de riesgo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica son limitados.

Objetivo. Identificar la incidencia de muerte y sus variables relacionadas en una población colombiana durante 12 meses de seguimiento.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de sujetos con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en una clínica de tercer nivel en Colombia.

Los cocientes de probabilidades se calcularon mediante un análisis de regresión logística multivariable con la variable de resultado "mortalidad a los 12 meses".

Resultados. Ingresaron 524 pacientes, de los cuales el 18,1 % (95 / 524) murió. La edad promedio fue de 69,7 (DE = 8,92) y el 59,2 % (310 / 524) eran mujeres. Las variables asociadas con la mortalidad fueron la edad (OR = 6,54; IC_{95%}: 3,65-11,36; p < 0,001), años de exposición al humo de leña (OR = 4,59; IC_{95%}: 1,64-12,82; p = 0,002), insuficiencia cardíaca crónica (OR = 1,81; IC_{95%}: 1,13-2,91; p = 0,014), enfermedad cerebrovascular (OR = 3,35; IC_{95%}: 1,04-10,75; p = 0,032) y enfermedad renal crónica (OR=6,96; IC_{95%}:1,15-41,67; p = 0,015). Al ajustar las variables en el análisis multivariado únicamente se mostró asociación entre el sexo (OR = 1,55; IC_{95%}: 0,95-2,54; p = 0,008) y la edad (OR = 5,94; IC_{95%}: 3,3-10,69; p < 0,001).

Conclusión. La edad, los años de exposición al humo de leña, la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad cerebrovascular y la renal crónica fueron variables clínicas asociadas a un desenlace fatal. Sin embargo, la edad y el sexo fueron las únicas relacionadas con la mortalidad al ajustarlas por factores de confusión.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mortalidad; factores de riesgo; estudio observacional.

Factors related to mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombian population

Introduction. Data in low- and middle-income countries on mortality and its related risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease are limited.

Objective. To identify the incidence of death and its relationship with variables in a Colombian population during 12 months of follow-up.

Materials and methods. We carried out a retrospective study in subjects diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in a third-level hospital in Colombia. Odds ratios were calculated using multivariable logistic regression analysis with the outcome variable "mortality at 12 months".

Results. We included 524 patients, 18.1% (95 / 524) died. The average age was 69.7 (SD = 8.92), and 59.2% (310 / 524) were women. The variables associated with mortality were age (OR = 6.54; 95% CI = 3.65-11.36; p < 0.001), years of exposure to wood smoke (OR = 4.59; 95% CI = 1.64-2.82; p = 0.002), chronic heart failure (OR = 1.81; 95% CI = 1.13-2.91; p = 0.014), cerebrovascular disease (OR = 3.35; 95% CI = 1.04-10.75; p = 0.032), and chronic kidney disease (OR = 6.96; 95% CI = 1.15-41.67; p=0.015). When adjusting the variables in the multivariate analysis, only an association was found for sex (OR = 1.55; 95% CI = 0.95-2.54; p = 0.008) and age (OR = 5.94; 95% CI = 3.3-10.69; p < 0.001).

Conclusion. Age, years of exposure to wood smoke, chronic heart failure, and cerebrovascular and chronic kidney disease were the clinical variables associated with a fatal outcome. However, age and sex were the only variables related to mortality when adjusted for confounding factors.

Keywords: Pulmonary disease, chronic obstructive; mortality; risk factors; observational study.

Recibido: 07/08/2023

Aceptado: 14/05/2024

Publicado: 14/05/2024

Citación:

Tuta-Quintero E, Bastidas AR, Giraldo-Cadavid LF, Echeverri J, Botero JD, Villarreal V, et al. Factores relacionados con la mortalidad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en población colombiana. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):151-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7140>

Correspondencia:

Alirio R. Bastidas, Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia
alirio.bastidas@unisabana.edu.co

Contribución de los autores:

Eduardo Tuta-Quintero, Alirio R. Bastidas, Luis F. Giraldo-Cadavid, Juliana Echeverri, Juan D. Botero, Valentina Villarreal, Camila Zambrano, Valeria Rabe, Sergio E. Román y William A. Achury: análisis e interpretación de los datos.
Juan Hernández, Daniel Tavera, Juan Acosta, Ángela Martínez, Carlos Granados, María Nieto, Jonathan Guezguan-Pérez, Paula Prieto, Diana Parra-Cárdenas: diseño del estudio, análisis e interpretación de datos y la redacción del manuscrito.

Financiación:

Este trabajo fue financiado por el proyecto MED-263-2019 de la Universidad de La Sabana.

Conflicto de intereses:

Los autores no tienen conflictos de interés para informar.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una condición heterogénea con síntomas respiratorios como disnea, tos, expectoración o exacerbaciones debido a una obstrucción persistente y, a menudo, progresiva del flujo de aire (1,2). La prevalencia de la EPOC se calcula alrededor del 10,3 % (IC_{95%}: 8,2-12,8) y se estima que más de 545 millones de personas presentan esta enfermedad (3,4). Los principales factores de riesgo de la EPOC son la exposición persistente a contaminantes ambientales y el envejecimiento de la población (3,4). Esta enfermedad ocupa la tercera causa de morbilidad a nivel mundial y representa la quinta carga económica, con un costo anual promedio de USD\$ 100.000 millones (1,2). La EPOC es responsable, aproximadamente, de 41,9 muertes por cada 100.000 personas y muchos pacientes con esta condición están subdiagnosticados o reciben terapias subóptimas (1-3).

Una actualización sobre la carga de morbilidad asociada a la EPOC revela cambios significativos en las tasas de mortalidad entre 2005-2007 y 2015-2017. Durante este período, la mortalidad global disminuyó 16 % en los hombres, con tasas anuales de 14,0 por cada 100.000, mientras que, en las mujeres, se observó un aumento del 13 %, con tasas anuales de 6,4 por cada 100.000 (5). En Europa, se registraron tasas de mortalidad estandarizadas por edad de 3.230 por cada 100.000 hombres y 2.202 por cada 100.000 mujeres para el año 2019 (6). Los estudios poblacionales de países latinoamericanos, asiáticos y de Oceanía han descrito un aumento en la mortalidad de las mujeres, incluso alcanzando incidencias mayores a las descritas en hombres (5-7).

Dentro del espectro de enfermedades respiratorias crónicas, la EPOC mantiene su posición como la más prevalente y la que presenta una tasa de mortalidad más elevada (8,9). Su pronóstico se encuentra intrínsecamente vinculado a diversos factores, como la gravedad de la obstrucción del flujo de aire, la frecuencia de exacerbaciones, la edad (especialmente en individuos mayores de 60 años) y la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, cáncer pulmonar, insuficiencia cardíaca crónica y osteoporosis, entre otras (9). Las comorbilidades suelen ser una constante en pacientes diagnosticados con EPOC y tienen el potencial de agravar la evolución clínica de los síntomas respiratorios, las exacerbaciones y las hospitalizaciones (10). Esto, a su vez, se traduce en un aumento directo de las tasas de mortalidad, el número de hospitalizaciones y los costos asociados al tratamiento (10,11).

Dada la repercusión funcional atribuida a la prevalencia elevada de comorbilidades, el deterioro físico y la fragilidad que caracterizan a los pacientes con EPOC, se plantea la posibilidad de que diversos factores de riesgo estén vinculados con la mortalidad (8,10,11). No obstante, los estudios disponibles han arrojado resultados ambiguos al respecto, especialmente en los países de ingresos bajos y medios donde la enfermedad es una carga considerable para el sistema de salud (8,11).

El objetivo de este estudio fue identificar la incidencia de muerte y las diferentes variables que pueden estar asociadas con un desenlace fatal en pacientes con EPOC en una población colombiana durante 12 meses de seguimiento.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo, en sujetos que recibieron atención médica y se sometieron a pruebas de función pulmonar en una clínica de tercer nivel en Colombia durante el período entre el 2015 y el 2019. La revisión de los registros clínicos se efectuó entre los años 2020 y 2021.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes mayores de 40 años que habían sido diagnosticados con EPOC. Este diagnóstico se basó en la presencia de síntomas característicos, como disnea, tos, expectoración o sibilancias, además de exposición previa a factores de riesgo asociados con la enfermedad. Además, se evaluó la obstrucción del flujo de aire mediante la medición de la relación de la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1 / CVF), después de la administración de un broncodilatador durante la espirometría, y se consideró obstructivo cuando esta relación fue menor de 0,7 o menor del límite inferior de lo normal (4,11). Se excluyeron pacientes sin información clínica o supervivencia a los 12 meses de seguimiento. Una vez encontrada una historia clínica que cumplía con los criterios de inclusión, se revisaron los desenlaces de interés registrados en los siguientes doce meses.

Variables

La variable dependiente fue la mortalidad a 12 meses y como variables independientes se incluyeron edad, sexo, antecedentes de comorbilidades, características durante el examen físico, exámenes de laboratorio y variables de la espirometría como la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y relación VEF_1 / CVF .

Tamaño de muestra

Se ingresaron todos los sujetos que cumplían los criterios de selección del período de estudio. La información se ingresó de manera consecutiva y la recolección de datos fue realizada por personas del grupo de investigación con entrenamiento previo sobre el protocolo y la información por recolectar; se hizo un proceso de doble verificación al momento de transcribir los datos a la base electrónica para disminuir las probabilidades de sesgo de transcripción.

Análisis estadístico

Los datos fueron recopilados en el software de captura de datos electrónicos *Research Electronic Data Capture* (REDCap) y, posteriormente, analizados en el programa SPSS™, versión 25. Las variables cuantitativas se resumieron en promedios y desviaciones estándar si la distribución era normal, y mediana y rango intercuartílico si la distribución no era normal; las variables cualitativas se resumieron en frecuencias y porcentajes.

La incidencia de mortalidad se obtuvo dividiendo el total de muertes sobre la población de pacientes con diagnóstico de EPOC. Se realizó un análisis bivariado comparando variables cuantitativas de distribución normal con la prueba t de Student y variables de distribución no normal con la prueba de U Mann-Whitney; las variables cualitativas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Las razones de probabilidad (*odds ratio*, OR) se calcularon inicialmente para todas las variables y luego se ajustaron mediante una regresión logística binaria con las variables que presentaran plausibilidad

biológica para el desenlace de mortalidad y significancia estadística en el análisis bivariado inicial. Se aplicó imputación múltiple para los valores faltantes durante el seguimiento, con un máximo de 9,5 %. Se consideró como estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05.

Consideraciones éticas

El presente trabajo cumplió con las normas éticas contempladas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de La Sabana. Se consideró como una investigación sin riesgo según las recomendaciones de la Resolución 8430 de 1993 para investigación en seres humanos. La información recolectada fue manejada de acuerdo con la ley Habeas Data para la protección de datos personales, vigente para Colombia.

Resultados

Características clínicas

Se incluyeron 524 pacientes, el 18,1 % (95 / 524) con desenlace fatal (figura 1). La edad promedio de la población fue de 69,7 (DE = 8,92) y el 59,2 % (310 / 524) eran mujeres. La cardiopatía isquémica (27,4 % versus 26,1 %; p = 0,801) y la insuficiencia cardiaca crónica (35,8 % vs. 23,5 %; p = 0,014) se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes que murieron respecto al grupo control (cuadro 1).

Pruebas de función pulmonar y exámenes de laboratorio

La relación VEF_1 / CVF antes del broncodilatador B2 fue de 73,9 (DE = 13,49) en los pacientes con desenlace fatal frente a 74,5 (DE = 12,41) en aquellos con desenlace diferente (p = 0,978) (cuadro 2), mientras que después del broncodilatador fue de 76,6 (DE = 12,99) en los pacientes con desenlace fatal frente a 76,4 (DE = 11,65) en los demás (p = 0,866). La proteína C reactiva fue 43,1 mg/L (DE = 68,75) en el grupo de pacientes que fallecieron frente a 28,6 mg/L (DE = 62,79) (p = 0,095) en aquellos que no.

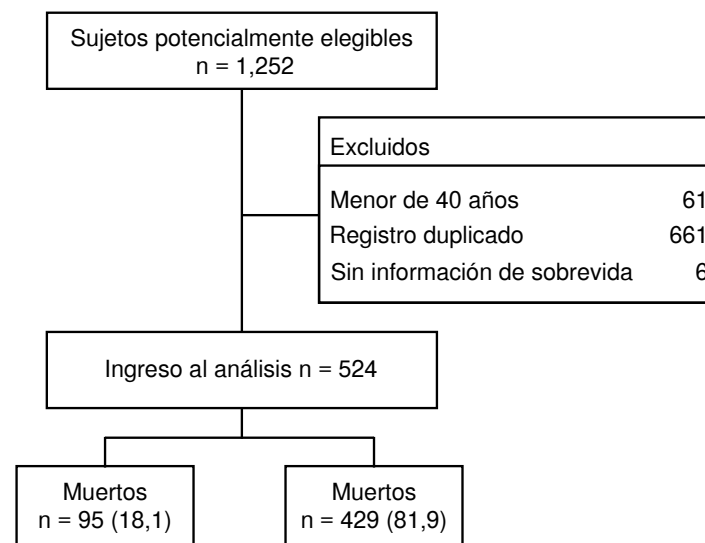


Figura 1. Flujo de ingreso de sujetos al estudio

Cuadro 1. Características generales de la población (N = 524)

| | Muertos (n = 95) | Vivos (n = 429) | p | Total |
|--|---------------------|--------------------|---------|----------------|
| | [media ± DE] | [media ± DE] | | [media ± DE] |
| Mujer | 50 ± 52,6) | 260 ± 60,6) | 0,152 | 310 ± 59,2) |
| Edad (años) | 80,8 ± 11,76) | 67,2 ± 12,96) | < 0,001 | 69,7 ± 13,77) |
| Peso (kg) | 82,2 ± 6,28) | 79,5 ± 9,34) | 0,005 | 80,1 ± 8,92) |
| Talla (m) | 1,70 ± 0,08) | 1,69 ± 0,09) | 0,167 | 1,61 ± 0,09) |
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 30,1 ± 3,74) | 29,7 ± 4,5) | 0,426 | 29,8 ± 4,37) |
| PAS mm Hg | 128,2 ± 15,88) | 126,3 ± 16,83) | 0,406 | 126,6 ± 16,66) |
| PAD mm Hg | 76,7 ± 11,51) | 75,5 ± 10,31) | 0,398 | 75,7 ± 10,53) |
| FC (latidos) | 74,3 ± 9,01) | 76,8 ± 10,71) | 0,057 | 76,3 ± 10,46) |
| FR (respiraciones por minuto) | 18,4 ± 2,15) | 18,4 ± 2,02) | 0,982 | 18,4 ± 2,04) |
| Saturación (%) | 92,2 ± 3,49) | 92 ± 3,81) | 0,686 | 92,1 ± 3,75) |
| Temperatura (° C) | 36,1 ± 0,29) | 36,2 ± 0,35) | 0,456 | 36,2 ± 0,34) |
| | n (%) | n (%) | | n (%) |
| ¿Ha fumado cigarrillo? | 44 (46,3) | 202 (47,1) | 0,892 | 246 (46,9) |
| Índice de paquetes al año [media ± DE] | 16,3 ± 19,6) | 14,2 ± 18,84) | 0,427 | 14,6 ± 18,97) |
| ¿Expuesto al humo de leña? | 34 (35,8) | 119 (27,7) | 0,118 | 153 ± 29,2) |
| Años expuesto al humo de leña [media ± DE] | 19,1 ± 7,8) | 21,5 ± 9,42) | 0,029 | 21 ± 9,12) |
| | n (%) | n (%) | | n (%) |
| Infarto agudo de miocardio | 26 (27,4) | 112 (26,1) | 0,801 | 138 (26,3) |
| Insuficiencia cardiaca crónica | 34 (35,8) | 101 (23,5) | 0,014 | 135 (25,8) |
| Enfermedad cerebrovascular | 5 (5,3) | 7 (1,6) | 0,032 | 12 (2,3) |
| Enfermedad del tejido conectivo | 3 (3,2) | 3 (0,7) | 0,042 | 6 (1,1) |
| Úlcera péptica | 2 (2,1) | 2 (0,5) | 0,097 | 4 (0,8) |
| Diabetes | 2 (2,1) | 2 (0,5) | 0,097 | 4 (0,8) |
| Enfermedad renal crónica | 3 (3,2) | 2 (0,5) | 0,015 | 5 (1) |
| Linfoma-mieloma múltiple | 1 (1,1) | (0) | 0,054 | 1 (0,2) |
| Tumor sólido no metastásico | 4 (4,2) | (0) | < 0,001 | 4 (0,8) |
| Tumor sólido metastásico | 1 (1,1) | (0) | 0,054 | 1 (0,2) |

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; DE: desviación estándar

Cuadro 2. Pruebas de función pulmonar y exámenes de laboratorio (N = 524)

| Variables | Muertos (n = 95) | Vivos (n = 429) | p | Total |
|--|-----------------------|-----------------------|-------|-----------------------|
| | media ± DE | media ± DE | | |
| CVF pre B ₂ (L) | 3,50 ± 0,82 | 3,63 ± 0,85 | 0,426 | 3,61 ± 0,85 |
| CVF pre B ₂ % | 95,7 ± 17,54 | 97,0 ± 15,87 | 0,569 | 96,8 ± 16,17 |
| CVF post B ₂ (L) | 3,63 ± 0,74 | 3,76 ± 0,77 | 0,371 | 3,71 ± 0,77 |
| CVF post B ₂ % | 98,5 ± 16,85 | 99,1 ± 16,82 | 0,797 | 99,0 ± 16,82 |
| VEF ₁ pre B ₂ (L) | 2,61 ± 0,72 | 2,78 ± 0,75 | 0,350 | 2,68 ± 0,75 |
| VEF ₁ pre B ₂ % | 89,2 ± 21,27 | 91,6 ± 20,69 | 0,393 | 91,2 ± 20,8 |
| VEF ₁ post B ₂ (L) | 2,71 ± 0,67 | 2,89 ± 0,7 | 0,294 | 2,80 ± 0,7 |
| VEF ₁ post B ₂ % | 97,30 ± 20,64 | 97,37 ± 18,28 | 0,988 | 97,31 ± 18,71 |
| VEF ₁ / CVF pre B ₂ | 73,9 ± 13,49 | 74,5 ± 12,41 | 0,978 | 74,1 ± 12,6 |
| VEF ₁ / CVF pre B ₂ % | 94,2 ± 16,87 | 94,9 ± 15,05 | 0,750 | 94,7 ± 15,38 |
| VEF ₁ / CVF post B ₂ | 76,6 ± 12,99 | 76,4 ± 11,65 | 0,866 | 76,4 ± 11,89 |
| VEF ₁ / CVF post B ₂ % | 91,0 ± 10,73 | 89,1 ± 11,01 | 0,200 | 89,5 ± 10,98 |
| Poblaciones celulares (células/ml) | | | | |
| Glóbulos blancos | 7.736,1 ± 2.362,09 | 7.762,9 ± 2.366,61 | 0,933 | 7.758,1 ± 2.363,56 |
| Neutrófilos | 4.726,8 ± 2.433,59 | 4.742,3 ± 2.463,59 | 0,963 | 4.739,5 ± 2.455,87 |
| Linfocitos | 2.163,7 ± 847,01 | 2.073,2 ± 796,95 | 0,406 | 2.089,4 ± 806,18 |
| Monocitos | 617,7 ± 187,59 | 621,7 ± 192,43 | 0,877 | 621,0 ± 191,39 |
| Eosinófilos | 224,1 ± 209,85 | 219,5 ± 220,11 | 0,877 | 220,4 ± 218,1 |
| Basófilos | 40,4 ± 45,53 | 43,9 ± 61,94 | 0,597 | 43,5 ± 59,35 |
| Glóbulos rojos | 5,12 ± 0,47 | 5,13 ± 0,47 | 0,935 | 5,10 ± 0,47 |
| Plaquetas | 252.210,5 ± 77.644,43 | 261.424,2 ± 81.726,25 | 0,399 | 259.753,8 ± 81.006,87 |
| Hemoglobina (g/dl) | 15,4 ± 1,46 | 15,3 ± 1,4 | 0,734 | 15,3 ± 1,41 |
| Hematocrito (%) | 45,1 ± 3,59 | 45,3 ± 3,51 | 0,800 | 45,2 ± 3,52 |
| Proteína C reactiva (mg/L) | 43,1 ± 68,75 | 28,6 ± 62,79 | 0,095 | 31,8 ± 64,17 |
| pH | 7,40 ± 0,03 | 7,45 ± 0,03 | 0,867 | 7,41 ± 0,03 |
| PaO ₂ (mm Hg) | 59,61 ± 9,62 | 59,71 ± 9,4 | 0,974 | 59,72 ± 9,43 |
| PaCO ₂ (mm Hg) | 35,3 ± 6,8 | 35,1 ± 5,92 | 0,890 | 35,2 ± 6,09 |
| HCO ₃ (mEq/L) | 22,5 ± 4,47 | 22,3 ± 3,88 | 0,722 | 22,3 ± 3,99 |
| Base exceso (mEq/L) | -0,8 ± 3,73 | -1,1 ± 3,3 | 0,483 | -1,1 ± 3,38 |
| PaO ₂ / FiO ₂ | 274,1 ± 51,4 | 271,8 ± 45,1 | 0,726 | 272,2 ± 46,26 |
| FiO ₂ | 21,7 ± 1,92 | 21,9 ± 2,36 | 0,399 | 21,9 ± 2,29 |

CVF: capacidad vital forzada; B₂: broncodilatador; VEF₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VEF₁ / CVF: relación capacidad vital forzada / volumen espiratorio forzado en el primer segundo

Vacunas

La proporción de pacientes vacunados contra la influenza fue del 9,2 % (26,3 % en pacientes fallecidos versus 17,1 % en sobrevivientes; $p = 0,055$) y de usuarios de anticolinérgicos de corta y larga acción fue del 4,9 % (6,3 % en fallecidos versus 1,4 % en sobrevivientes; $p = 0,004$). Las características de los tratamientos utilizados en la población se muestran en el cuadro 3.

Factores de riesgo asociados a la mortalidad

Las variables asociadas con la mortalidad fueron la edad (OR = 6,54; IC_{95%}: 3,65-11,36; $p < 0,001$), los años de exposición al humo de leña (OR = 4,59; IC_{95%}: 1,64-12,82; $p = 0,002$), insuficiencia cardíaca crónica (OR = 1,81; IC_{95%}: 1,13-2,91; $p = 0,014$), enfermedad cerebrovascular (OR = 3,35; IC_{95%}: 1,04-10,75; $p = 0,032$) y enfermedad renal crónica (OR = 6,96; IC_{95%}: 1,15-41,67; $p = 0,015$). Al ajustar las variables en el análisis multivariado, únicamente se encontró asociación con el sexo (OR = 1,55; IC_{95%}: 0,95-2,54; $p = 0,008$) y la edad (OR = 5,94; IC_{95%}: 3,3-10,69; $p < 0,001$). Los riesgos relativos se muestran en el cuadro 4.

Cuadro 3. Tratamientos (N = 524)

| | Muertos (n = 95) n (%) | Vivos (n = 429) n (%) | p | Total n (%) |
|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------|----------------|
| Vacuna influenza | 25 (26,3) | 76 (17,7) | 0,055 | 101 (19,3) |
| Vacuna neumococo | 2 (2,1) | 8 (1,9) | 0,871 | 10 (1,9) |
| SABA | 18 (18,9) | 78 (18,2) | 0,861 | 96 (18,3) |
| LABA | 2 (2,1) | 4 (0,9) | 0,331 | 6 (1,1) |
| SAMA | 9 (9,5) | 55 (12,8) | 0,367 | 64 (12,2) |
| LAMA | 5 (5,3) | 25 (5,8) | 0,830 | 30 (5,7) |
| SABA + LAMA | 1 (1,1) | 2 (0,5) | 0,493 | 3 (0,6) |
| LABA + LAMA | 6 (6,3) | 6 (1,4) | 0,004 | 12 (2,3) |
| Metilxantinas | 1 (1,1) | 11 (2,6) | 0,004 | 12 (2,3) |
| LABA + corticoide | 5 (5,3) | 44 (10,3) | 0,130 | 49 (9,4) |
| LABA + LAMA + corticoide | (0) | 2 (0,5) | 0,775 | 2 (0,4) |
| Roflumilast | (0) | 1 (0,2) | 0,840 | 1 (0,2) |
| Mucolítico | 1 (1,1) | 2 (0,5) | 0,493 | 3 (0,6) |
| Corticoide inhalado | 11 (11,6) | 39 (9,1) | 0,455 | 50 (9,5) |
| Corticoide vía oral | 2 (2,1) | 9 (2,1) | 0,996 | 11 (2,1) |
| Antibiótico | (0) | 3 (0,7) | 0,724 | 3 (0,6) |
| Oxígeno | 13 (13,7) | 56 (13,1) | 0,869 | 69 (13,2) |
| Oxígeno > 16 horas | 11 (11,6) | 44 (10,3) | 0,704 | 55 (10,5) |
| Oxígeno < 16 horas | 4 (4,2) | 29 (6,8) | 0,355 | 33 (6,3) |

SABA: short-acting β_2 agonist; LABA: long-acting β_2 agonist; SAMA: short-acting muscarinic antagonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist

Cuadro 4. Asociación entre las variables con la mortalidad

| | OR (IC _{95%}) | p | OR* (IC _{95%}) | p | RR |
|---------------------------------------|-------------------------|---------|--------------------------|---------|------|
| Sexo | 1,38 (0,89-2,16) | 0,152 | 1,55 (0,95-2,54) | 0,008 | 1,30 |
| Edad | 6,45 (3,65-11,36) | < 0,001 | 5,94 (3,3-10,69) | < 0,001 | 4,83 |
| Índice de paquetes al año ≥ 20 | 1,12 (0,58-2,16) | 0,747 | - | - | 4,83 |
| Años expuesto a humo de leña | 4,59 (1,64-12,82) | 0,002 | - | - | 3,44 |
| Infarto agudo de miocardio | 1,07 (0,65-1,76) | 0,801 | 0,72 (0,35-1,46) | 0,355 | 1,05 |
| Insuficiencia cardíaca crónica | 1,81 (1,13-2,91) | 0,014 | 1,74 (0,87-3,51) | 0,120 | 1,61 |
| Enfermedad vascular periférica | 1,21 (0,78-1,9) | 0,391 | 1,03 (0,63-1,69) | 0,910 | 1,17 |
| Enfermedad cerebrovascular | 3,35 (1,04-10,75) | 0,032 | 1,82 (0,41-8,10) | 0,433 | 3,35 |
| Demencia | 3,05 (0,5-18,52) | 0,202 | 1,02 (0,11-9,29) | 0,988 | 2,23 |
| Enfermedad del tejido conectivo | 4,63 (0,92-23,26) | 0,042 | 3,01 (0,49-18,45) | 0,234 | 2,82 |
| Úlcera péptica | 4,59 (0,64-33,33) | 0,097 | 1,59 (0,19-13,38) | 0,669 | 2,80 |
| Diabetes mellitus | 4,59 (0,64-33,33) | 0,097 | 1,73 (0,18-16,48) | 0,632 | 2,80 |
| Enfermedad renal crónica | 6,96 (1,15-41,67) | 0,015 | 2,74 (0,38-19,82) | 0,317 | 3,38 |
| Proteína C reactiva (mg/l ≥ 20) | 2,41 (0,94-6,21) | 0,063 | - | - | 1,90 |
| Eosinófilos (células/ml ≥ 300) | 1,03 (0,63-1,69) | 0,893 | 0,98 (0,57-1,66) | 0,927 | 1,03 |
| Hiperinsuflación pulmonar | 3,46 (0,76-15,63) | 0,088 | 4,44 (0,51-38,79) | 0,178 | 2,40 |
| Enfisema pulmonar | 1,99 (0,75-5,32) | 0,162 | 1,04 (0,24-4,52) | 0,961 | 1,70 |

OR: odds ratio; RR: riesgo relativo

* Odds ratio ajustado

Discusión

En este estudio se encontró que los factores asociados con la mortalidad de pacientes diagnosticados con EPOC, durante un período de seguimiento de 12 meses, fueron edad, peso, años de exposición al humo de leña, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedades de tipo cerebrovascular, renal crónica, del tejido conjuntivo y tumoral. Sin embargo, la edad y el sexo fueron las únicas variables relacionadas con la mortalidad en el análisis multivariado ajustado por factores de confusión. Los pacientes que murieron mostraron un mayor uso de anticolinérgicos y vacunas.

Ellingsen y colaboradores analizaron factores de riesgo asociados con la mortalidad en 17.745 pacientes diagnosticados con EPOC, de los cuales falleció el 32,5 % (12). Las comorbilidades asociadas con la mortalidad fueron insuficiencia cardíaca crónica (*hazard ratio*, HR = 1,88; IC_{95%}: 1,74 - 2,04), enfermedad cerebrovascular (HR = 1,52; IC_{95%}: 1,40 - 1,64) e infarto agudo de miocardio (HR = 1,40; IC_{95%}: 1,24 - 1,58). Giezeman y colaboradores demostraron que la cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca crónica se asociaba con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad por cualquier causa (HR = 1,55; IC_{95%}: 1,32 - 1,82 en pacientes con enfermedad pulmonar crónica (13).

Los datos del presente estudio y los descritos por Ellingsen y Giezeman concuerdan en la asociación de las enfermedades cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca crónica, el accidente cerebrovascular y el infarto agudo de miocardio, y un desenlace fatal en la población con EPOC (12-14). A diferencia de lo reportado en la actualidad, este trabajo señala que la enfermedad renal crónica y la exposición al humo de leña podrían estar vinculados con la mortalidad, lo cual posiblemente esté relacionado con la población de estudio, que es más longeva y con múltiples comorbilidades.

Varios estudios han destacado que en la población diagnosticada con EPOC los hombres de edad avanzada presentan una notable tasa de mortalidad. Esto se confirma como un factor de riesgo significativo para morir cuando el modelo se ajusta mediante análisis multivariados, hallazgos que concuerdan con los resultados de este estudio (1,9,15,16). Aunque en la población estudiada predominó el sexo femenino, debido a factores sociodemográficos y la exposición a riesgos (como el humo de leña), los datos respaldan consistentemente la idea de que la edad y el sexo masculino son determinantes para prever la mortalidad en personas con enfermedades pulmonares (14).

Los fármacos anticolinérgicos desempeñan un papel fundamental en el control de la obstrucción del flujo aéreo, una característica esencial de los pacientes con EPOC (15). Los beneficios clínicos de estos tratamientos, en términos de eficacia y seguridad, se han corroborado en ensayos clínicos controlados aleatorizados (15-19). De igual manera, se reconoce que la vacunación es una medida que disminuye el riesgo de exacerbaciones y que puede influir de manera favorable en los sujetos con EPOC (3,4). El hecho de que los resultados muestren una mayor frecuencia de terapia inhalada anticolinérgica y de vacunación en pacientes fallecidos puede estar relacionado con un mayor número de intervenciones terapéuticas en pacientes con condición más grave.

La malnutrición, en especial aquella que deriva en sobrepeso y obesidad, tiene resultados clínicos variables con desenlaces como la muerte (20,21).

DeLapp y colaboradores analizaron desenlaces clínicos —como la duración de la estancia hospitalaria debida a una exacerbación— y la mortalidad en 301 pacientes con diagnóstico de EPOC, de los cuales el 41 % (122 / 301) era obeso (21). Los autores mencionaron que los pacientes obesos tuvieron una reducción significativa de las probabilidades de morir, pero tasas más altas de comorbilidades. En este estudio se encontró un mayor peso e índice de masa corporal en los pacientes con desenlaces fatales, junto con una mayor frecuencia de comorbilidades. Además, las enfermedades de tejido conjuntivo y los procesos tumorales presentaron mayores tasas de mortalidad, sin embargo, el número de sujetos con estas entidades fue muy bajo por lo que esta asociación debe analizarse con cuidado.

El presente estudio está limitado por su diseño retrospectivo, ya que la calidad de la información está restringida a lo registrado en la historia clínica. No obstante, la información fue recolectada por personal médico entrenado y con conocimiento del protocolo. Se necesitan estudios poblacionales con mayor número de sujetos e inclusión de otras variables clínicas para evaluar otros factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con EPOC.

La edad y el sexo masculino son variables asociadas con una mayor mortalidad de pacientes con EPOC a 12 meses de seguimiento; los años de exposición al humo de leña, el peso, la insuficiencia cardíaca crónica, la enfermedad cerebrovascular y renal crónica también podrían estar asociados con desenlaces desfavorables, sin embargo, en el presente trabajo no tuvieron significancia estadística.

Agradecimientos

El estudio se llevó a cabo en la Universidad de La Sabana.

Referencias

1. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2023;61:2300239. <https://doi.org/10.1183/13993003.00239-2023>
2. Global Burden of Disease - GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med.* 2020;8:585-96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30105-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30105-3)
3. Yang W, Li F, Li C, Meng J, Wang Y. Focus on early COPD: Definition and early lung development. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:3217-28. <https://doi.org/10.2147/COPD.S338359>
4. Sandelowsky H, Weinreich UM, Aarli BB, Sundh J, Høines K, Stratelis G, *et al.* COPD - Do the right thing. *BMC Fam Pract.* 2021;22:244. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01583-w>
5. Mei F, Dalmartello M, Bonifazi M, Bertuccio P, Levi F, Boffetta P, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) mortality trends worldwide: An update to 2019. *Respirology.* 2022;27:941-50. <https://doi.org/10.1111/resp.14328>
6. Marshall DC, Al Omari O, Goodall R, Shalhoub J, Adcock IM, Chung KF, *et al.* Trends in prevalence, mortality, and disability-adjusted life-years relating to chronic obstructive pulmonary disease in Europe: An observational study of the global burden of disease database, 2001-2019. *BMC Pulm Med.* 2022;22:289. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02074-z>
7. Caballero A, Torres-Duque CA, Jaramillo C, Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, *et al.* Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest.* 2008;133:343-9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1361>
8. Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I, *et al.* Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: A systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.* 2022;10:447-58. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00511-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00511-7)

9. Ortiz-Quintero B, Martínez-Espinosa I, Pérez-Padilla R. Mechanisms of lung damage and development of COPD due to household biomass-smoke exposure: Inflammation, oxidative stress, microRNAs, and gene polymorphisms. *Cells*. 2022;12:67. <https://doi.org/10.3390/cells12010067>
10. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2020;173:ITC17-32. <https://doi.org/10.7326/AITC202008040>
11. Ställberg B, Janson C, Larsson K, Johansson G, Kostikas K, Gruenberger JB, *et al*. Real-world retrospective cohort study ARCTIC shows burden of comorbidities in Swedish COPD versus non-COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28:33. <https://doi.org/10.1038/s41533-018-0101-y>
12. Ellingsen J, Johansson G, Larsson K, Lisspers K, Malinovschi A, Ställberg B, *et al*. Impact of comorbidities and commonly used drugs on mortality in COPD - Real-world data from a primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:235-45. <https://doi.org/10.2147/COPD.S231296>
13. Giezeman M, Sundh J, Athlin Å, Lisspers K, Ställberg B, Janson C, *et al*. Comorbid heart disease in patients with COPD is associated with increased hospitalization and mortality - A 15-year follow-up. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:11-21. <https://doi.org/10.2147/COPD.S378979>
14. Jones PW, Mullerova H, Agusti A, Decramer M, Adamek L, Raillard A, *et al*. Cardiovascular disease does not predict exacerbation rate or mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:400-3. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1066LE>
15. Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, Putcha N. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2022 ;399:2227-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00470-6)
16. Grosbois JM, Détrée A, Pierache A, Bautin N, Pérez T, Wallaert B, *et al*. Impact of cardiovascular and metabolic comorbidities on long-term outcomes of home-based pulmonary rehabilitation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:155-67. <https://doi.org/10.2147/COPD.S381744>
17. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:CD009285. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009285.pub3>
18. Cuthbert JJ, Pellicori P, Clark AL. Optimal management of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Clinical challenges. *Int J Gen Med*. 2022;15:7961-75. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S295467>
19. Gomes F, Cheng SL. Pathophysiology, therapeutic targets, and future therapeutic alternatives in COPD: Focus on the importance of the cholinergic system. *Biomolecules*. 2023;13:476. <https://doi.org/10.3390/biom13030476>
20. James BD, Jones AV, Trethewey RE, Evans RA. Obesity and metabolic syndrome in COPD: Is exercise the answer? *Chron Respir Dis*. 2018;15:173-81. <https://doi.org/10.1177/1479972317736294>
21. DeLapp DA, Glick C, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Patients with obesity have better long-term outcomes after hospitalization for COPD exacerbation. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;17:373-7. <https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1781805>

Original article

Development of a web application to evaluate spirometric curve and clinical variables to support COPD diagnosis in primary care

Adriana Maldonado-Franco¹, Luis F. Giraldo-Cadavid^{2,3}, Eduardo Tuta-Quintero², Alirio R. Bastidas², Angélica Moreno-Giraldo², Daniel A. Botero-Rosas²

¹ Facultad de Ingeniería, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

² Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

³ Servicio de Neumología Intervencionista, Fundación Neumológica Colombiana, Bogotá, D. C., Colombia

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third mortality cause in the world, and the development of useful diagnostic tools is necessary to improve timely diagnostic rates in primary care settings.

Objective. To develop a web application displaying spirometric and clinical information – including respiratory symptoms and risk factors– to facilitate a COPD diagnosis.

Materials and methods. In this cross-sectional study, an expert consensus was carried out with three specialists using the Delphi method to choose the relevant variables for COPD diagnosis. We developed a Python-based web application to diagnose COPD, displaying the clinical variables deemed relevant by the experts along the spirometric curve.

Results. Twenty-six clinical variables were included in the web application for the diagnosis of COPD. A fourth expert used the web application to classify a cohort of 695 patients who had undergone spirometry in a third-level centre and had answered at least one of five questionnaires for COPD screening. Out of the 695 subjects, 34% had COPD, according to the expert that diagnosed them using the web application. Only 42% of the patients in the COPD group had received a previous COPD diagnosis and 19% of the patients in the no COPD group had been misdiagnosed with the disease.

Conclusion. We developed a web application that displays demographic and clinical information, as well as spirometric data, to facilitate the process of diagnosing COPD in primary care settings.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; diagnosis; spirometry; data accuracy.

Desarrollo de una aplicación web para evaluar los datos de la espirometría y las variables clínicas para apoyar el diagnóstico de EPOC en atención primaria

Introducción. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la tercera causa de mortalidad en el mundo y es necesario el desarrollo de herramientas diagnósticas útiles para mejorar las tasas de diagnóstico oportuno en los entornos de atención primaria.

Objetivo. Desarrollar una aplicación web que muestre la información clínica y de la espirometría –incluyendo síntomas respiratorios y factores de riesgo– para facilitar el diagnóstico de la EPOC.

Materiales y métodos. En este estudio transversal se realizó un consenso de expertos con tres especialistas usando el método Delphi para elegir las variables relevantes para el diagnóstico de EPOC. Se desarrolló una aplicación web basada en Python que muestra la información clínica relevante según los expertos, junto con la curva y los datos de la espirometría para el diagnóstico de la EPOC.

Resultados. Se incluyeron 26 variables clínicas para el diagnóstico de la EPOC. Un cuarto experto utilizó la aplicación web para clasificar una cohorte de 695 pacientes a los que se les había realizado una espirometría en un centro de tercer nivel y que habían contestado al menos uno de los cinco cuestionarios para la detección de la EPOC. De los 695 sujetos, el 34 % tenían EPOC según el experto que les diagnosticó usando la aplicación web. Sólo el 42 % de los pacientes del grupo con EPOC había recibido un diagnóstico previo de la enfermedad y el 19 % de los pacientes del grupo sin EPOC había sido diagnosticado erróneamente con la enfermedad.

Conclusión. Se desarrolló una aplicación web que muestra información demográfica y clínica, así como datos espirométricos, para facilitar el proceso de diagnóstico de la EPOC en entornos de atención primaria.

Palabras clave: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; diagnóstico; espirometría; exactitud de los datos.

Received: 28/07/2023

Accepted: 14/05/2024

Published: 15/05/2024

Citation:

Maldonado-Franco A, Giraldo-Cadavid LF, Tuta-Quintero E, Bastidas AR, Moreno-Giraldo A, Botero-Rosas DA. Development of a web application to evaluate spirometric curve and clinical variables to support COPD diagnosis in primary care. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):160-70.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7142>

Corresponding author:

Daniel Botero-Rosas, Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Sabana, Campus del Puente del Común, km 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía, Colombia.
daniel.botero@unisabana.edu.co

Author's contributions:

All authors contributed substantially to the study design, data analysis, interpretation, and manuscript writing.

Funding:

This work was supported by *Universidad de La Sabana*, grant number MED-294-2020.

Conflicts of interest:

The authors have no disclosures to report.

According to the World Health Organization (WHO), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a public health issue because it is the third mortality cause worldwide (1). COPD is characterised by progressive airflow limitation that leads to persistent respiratory symptoms, and it is usually caused by exposure to smoke and other harmful gases or particles (2). Its timely diagnosis is critical to improve the patient's quality of life by guaranteeing appropriate management of symptoms and stimulating protective measures such as smoke cessation (3).

The current gold standard for diagnosing COPD is measuring in the spirometry curve the ratio between the forced expiratory volume in the first second (FEV_1) and the forced vital capacity (FVC) after applying a bronchodilator. According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), if a patient has one or more risk factors, chronic respiratory symptoms, and (spirometric FEV_1/FVC ratio is below 0.7, the subject is deemed to have COPD (2).

As an alternative, the American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS) advise using the statistically derived lower limit of normal value as a threshold for diagnosis, which better displays the normal effect of ageing in pulmonary function (4,5). However, this approach is known to have a large misdiagnosis rate.

The PLATINO study (6), which included patients in five cities in different Latin-American countries, found that 88.7% of the COPD cases had not been previously diagnosed. Meanwhile, 63.7% of the patients that had a previous COPD diagnosis did not fulfil the GOLD criteria of a post-bronchodilator FEV_1/FVC ratio < 0.7 . More recently, the PUMA study (7) found an overall underdiagnosis (77%) and misdiagnosis (30.4%) rates in Argentina, Colombia, Uruguay, and Venezuela.

Despite knowing that the FEV_1/FVC ratio is an imperfect gold standard, most research that proposes new metrics and methods for diagnosing COPD uses this ratio as reference (8-11). However, the diagnostic process should include clinical variables and the shape of the spirometric curve to satisfy international guidelines. Therefore, we created a new web application that displays relevant information obtained during regular clinical practice to support decision-making of a medical professional when diagnosing COPD.

This study identifies the essential demographic and clinical data to improve the diagnosis of COPD through a structured expert consultation, and it presents the development of a web application integrating demographic, clinical and spirometry data relevant to online patient assessment. Additionally, it describes the classification of a cohort of patients performed by an expert using the developed web application.

Materials and methods

We conducted a cross-sectional study approved by the Ethics Committee of the *Clínica Universidad de La Sabana*, a tertiary level centre. We had access to a database of 765 patients who underwent spirometry between August 2017 and August 2019, and all patients had authorized the use of their data for research by signing an informed consent form.

Questionnaires

The patients had completed at least one of the five questionnaires designed for COPD detection as part of their clinical diagnostic process. Including this information in the web application would allow us to provide a more comprehensive and detailed insight into the evaluated patients. Each questionnaire comprises a set of inquiries related to age, respiratory symptoms, and risk factors. They vary in their maximum scores and thresholds for identifying COPD risk.

The Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Population Screening (COPD-PS) questionnaire consists of five multiple-choice questions, each scored from 0 to 2, with a maximum score of 10 and a threshold of 4 (12,13).

The Lung Function Questionnaire (LFQ) features five Likert-scale questions, scored from 1 to 5, with a maximum score of 25 and a threshold of 18 (14,15).

The COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) contains eight questions, with a threshold of 19 (16,17).

The PUMA Questionnaire comprises seven questions, some scored from 0 to 1 and others from 0 to 2, yielding a maximum score of 9 and a threshold of 5 (7,18).

Lastly, the “Could it be COPD?” questionnaire presents five yes/no questions, scored as 1 for yes and 0 for no, with a maximum score of 5 points and a threshold of 3 (19).

Spirometry

Raw spirometry records of the patients were stored in fvl format in a CareFusion Vmax Encore 22 PFT Machine (CareFusion, Yorba Linda, California) at the centre’s Pulmonary Function Laboratory. Each file had the patient’s ID, full name, test date and the record for time, volume, and flow. The reference values for the predicted and lower limit of normal of FVC and FEV₁ were calculated based on the equations obtained in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) (20).

Delphi method

The general areas covered by the COPD questionnaires were submitted for expert consideration through a series of questionnaires designed in Google Forms, according to the Delphi method (21). Delphi method is a consensus research technique used when available information is insufficient to perform a precise analysis, and collective specialist judgment is considered valuable.

Participants had to be experts (appropriate education, background, and work experience) in their field, and the number of participants should be sufficient and available for results verification through follow-up survey research.

The method consisted of rounds or iterations of questions asked to the participants; the researchers received and summarised the results and then provided that information back to the participants for them to reconsider their previous responses. After three rounds of questioning over two months, a consensus was reached. This technique facilitated reaching a consensus among an expert panel when money and time do not allow for frequent meetings (22,23).

For this project, we invited three pneumologists to participate. These experts also specialised in internal medicine, received frequently patients with obstructive conditions, and are interested in studying COPD. The individuals who participated in the Delphi method were not part of the study.

Web application

We developed the web application in Python 3.0. It includes variables that were deemed as relevant by the experts, along with the best spirometry-obtained post-bronchodilator flow-volume curve, and a table that displayed the lower limit of normal and the predicted values for FEV₁ and FVC and the best of these values measured by spirometry before and after applying a bronchodilator.

A fourth expert (specialist in internal medicine, pneumology and epidemiology) evaluated each patient record using only the information in the web application. He was able to label each subject as diseased with COPD, healthy, and he also had the chance of labelling the case as “Non-conclusive” with the corresponding input reason. The patients were classified in two groups: “COPD2 or “No COPD” according to the expert. This classification was used as reference test to evaluate the spirometric measurements performance.

Inclusion/exclusion criteria

The inclusion criteria were any patient included in the repository available in the spirometer who had answered at least one of the questionnaires, with a signed Informed consent form and under study due to suspicion of respiratory disease. The exclusion criteria were records of patients under 40 years old, repeated or misnamed patient records, patients without height measurement (necessary to calculate the lower limit of normal and predicted values for FVC and FEV₁), patients with incomplete information regarding the variables deemed relevant by the expert consensus, spirometry with less than three post-bronchodilator trials, and spirometric record that could not be interpreted by the expert due to bad acquisition technique or noise.

Statistical analysis

Categorical variables were described in terms of absolute and relative frequencies. The distribution of quantitative variables was assessed by the one-sample Kolmogorov-Smirnov test, and when not normal, they were summarised by medians and interquartile ranges. “COPD” and “No COPD” groups were compared by Wilcoxon rank-sum test in quantitative variables and by chi squared pooled estimate of proportion test for categorical variables.

We evaluated the diagnostic accuracy of the spirometric variables using the receiver operating characteristic (ROC) curves. The threshold for each measure was determined based on the Youden index. We also reported the sensitivity and specificity obtained at the highest Youden index. A two-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant. Data were processed using MATLAB Release 2022a (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States).

Ethical considerations

This study was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki. It was approved by the Ethics Committee in Academic Research of the *Clínica Universidad de La Sabana*, in session #38, on the 4th of May 2021. According to the applicable law (Resolution 8430 of 1993 for research in humans), the

study was deemed to have no risk because it constitutes a documentary analysis, and no intervention on the patients was performed. Regarding the *Habeas Data* Law, Adriana Maldonado-Franco and Angélica Moreno-Giraldo were the only researchers with access permission to the full database with the patients' full name and ID numbers.

Results

The first round of the expert consensus process began with 48 variables classified into 26 questions. These 48 variables corresponded to information regarding the patients' demographic characteristics, respiratory symptoms, and risk factors. After the first round, 19 variables were unanimously approved to be included in the COPD diagnostic process, while 17 were eliminated (supplementary table 1-3). The remaining 12 variables were included in the second round of the process, yielding two approved and two rejected. In the third round, experts analysed eight variables. The variables receiving the most expert acceptance votes were approved. Five more variables were included, while the rest were eliminated. Therefore, 26 clinical variables were incorporated into the web application for COPD diagnosis (table 1).

When designing the visualisation of the web application, we decided that the spirometric information should be presented in a format as similar as possible to the results delivered by the spirometer, so we included the trace labelled as the best during the test after applying the bronchodilator.

We also included a table displaying the calculated lower limit of normal and predicted values for FVC, FEV₁, and FEV₁/FVC. The table also shows the best-measured values for these three metrics before and after applying the bronchodilator, and each value as a percentage of its corresponding predicted value. Finally, we added the percentage of change observed after applying the bronchodilator. Figure 1 shows a screenshot of the developed web application.

Table 1. Summary of demographic information, risk factors and respiratory symptoms that were included in the web application

| No. | Variable |
|-----|---|
| 1 | Age |
| 2 | Sex |
| 3 | Occupation |
| 4 | Smoker/Ex-smoker |
| 5 | Age when started smoking |
| 6 | Number of daily cigarettes |
| 7 | Age when stopped smoking |
| 8 | Packs per year |
| 9 | Passive smoker |
| 10 | Number of daily cigarettes of another smoker |
| 11 | Wood smoke exposure |
| 12 | Years of wood smoke exposure |
| 13 | Daily hours of wood smoke exposure |
| 14 | Previous diagnosis of COPD, chronic bronchitis, or emphysema |
| 15 | Previous diagnosis of asthma, asthmatic, or allergic bronchitis |
| 16 | Previous spirometry |
| 17 | Presence of respiratory symptoms |
| 18 | Age when respiratory symptoms began |
| 19 | History of atopy |
| 20 | Presence of wheezing |
| 21 | Frequency of wheezing |
| 22 | Presence of dyspnoea |
| 23 | Frequency of dyspnoea during physical activity |
| 24 | Presence of chronic cough |
| 25 | Chronic cough in the mornings |
| 26 | Chronic expectoration |

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

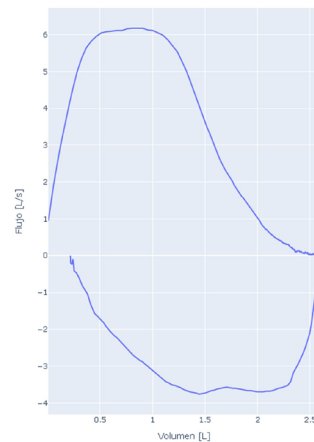
Diagnóstico de EPOC

Bienvenido Dr.

Información del paciente

Paciente: 0
 Edad: 60
 Género: Femenino
 Ocupación: Independiente - Independiente
 Fumador/exfumador: No
 Fumador pasivo: .
 Cantidad de cigarrillos que fuma la persona que convive con el paciente: .
 Exposición al humo de leña: Si
 Años de exposición al humo de leña: 3
 Horas al día de exposición al humo de leña: 5
 Diagnóstico previo EPOC, bronquitis crónica o enfisema: No
 Diagnóstico previo asma, bronquitis asmática o alérgica: No
 Espirometría previa: No
 Síntomas respiratorios: Si
 Edad inicio síntomas respiratorios: 55
 Historia de atopia: No
 Presencia de sibilancias: Si
 Presencia de disnea: Si
 Frecuencia de disnea en actividad física: Frecuentemente
 Presencia de tos crónica: Si
 Presencia de tos y flemas por la mañana: No
 Expectoración crónica: No

Curva Flujo-Volumen



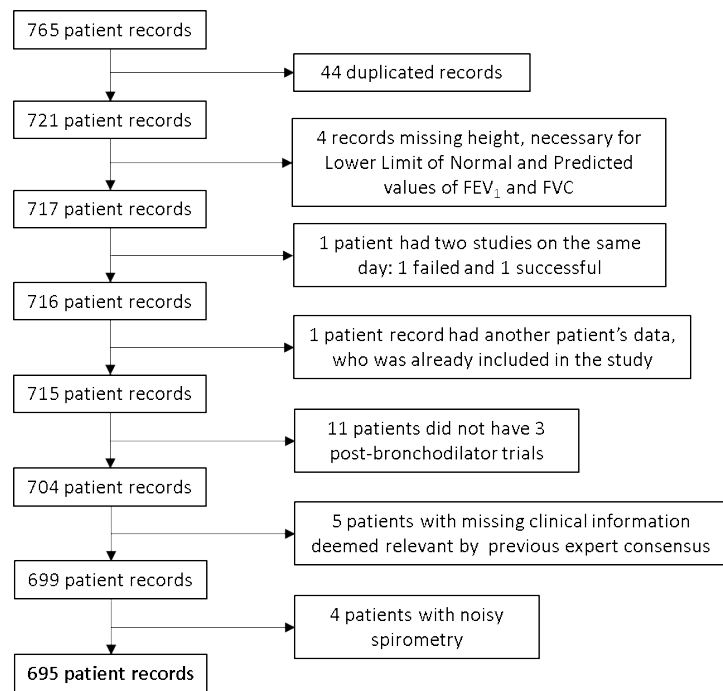
Métricas Espirometría

| Parámetro | LIN | Predicho | PreB2 - Mejor | % Pred | PostB2 - Mejor | % Pred | % Cambio |
|-----------|-------------|-------------|---------------|-------------|----------------|-------------|-------------|
| CVF | 1.9862928 | 2.57332 | 2.57 | 99.87098379 | 2.583 | 100.3761678 | 0.505183965 |
| VEF1 | 1.5056056 | 2.000636 | 2.033 | 101.6176856 | 2.236 | 111.7644589 | 10.14677333 |
| VEF1/CVF | 0.757997814 | 0.777453251 | 0.791 | 101.6138268 | 0.866 | 111.9038346 | 9.2 |

Con EPOC Sin EPOC No Concluyente

Motivo de no concluyente

Figure 1. Screenshot of developed web application



FEV1: forced expiratory volume in the first second; FVC: forced vital capacity

Figure 2. Patient selection process

The available database contained spirometric records and questionnaire responses from 765 patients. Upon examination, 44 duplicated records were identified and removed. Other excluded records were: one patient who underwent two separate spirometric tests on the same day, with only the second record included due to the first attempt failure; one patient record contained data from a different patient; four patients lacked height measurements; 11 patients had insufficient post-bronchodilator trials; five lacked relevant clinical data, and four had poor-quality spirometry. Following this selection process, 695 patient records remained for analysis (figure 2).

Out of the whole cohort, the expert classified all the patients with the information displayed in the web application: 34% (237/695) had COPD, 56% were women, and the median age was 66 years.

Most of the subjects (86%) reported having respiratory symptoms. Twenty-seven percent reported having a previous COPD diagnosis, 14% stated they had been diagnosed with asthma, but less than half (46%) claimed they had gone through a spirometry study before (table 2).

The COPD group had a median age of 71 years old, with a median of 6 years of having respiratory symptoms and dyspnoea as the most frequently reported symptom (62%). The most common risk factor was exposure to wood smoke (68%), followed by tobacco smoking (52%), with a median of packs per year of 29, without considering non-smokers (table 2).

Discussion

Even though spirometry is a fundamental tool for diagnosing obstructive diseases, interpreting spirometry results alone is not enough to have a COPD diagnosis (24). Clinical information regarding the patient's risk factors and symptoms are paramount to achieve an appropriate diagnosis. However, during the development of this study we have realised that primary care physicians have different needs when it comes to reaching a COPD diagnosis compared to pulmonologists. While specialists may be interested in a tool that helps them interpret the spirogram by itself, primary care clinicians might value a solution that not only considers the results of the spirometry but one that also helps them interpret risk factors and symptoms.

Table 2. Baseline characteristics of the studied population

| Variables | COPD | No COPD |
|--|-------------|-------------------|
| n ¹ | 237 (34) | 458 (66) |
| Age ¹ | 71 (63-78) | 63 (55-71)* |
| Women ² | 112 (47) | 280 (61)* |
| Occupation - Homemaker ² | 88 (37) | 175 (38) |
| Smoker/Ex-smoker ² | 124 (52) | 192 (42)* |
| Years of smoking (without non-smokers) ¹ | 29 (13-41) | 20 (10-33)* |
| Daily cigarettes (without non-smokers) ¹ | 9 (3-20) | 4 (2-10)* |
| Packs per year (without non-smokers) ¹ | 10 (3-30) | 4.98 (1.65-14.2)* |
| Passive smoker ¹ | 42 (18) | 100 (22) |
| Daily cigarettes of other smoker (only passive smokers) ¹ | 11 (4-20) | 10 (5-20) |
| Wood smoke exposure ² | 160 (68) | 249 (54)* |
| Years of wood smoke exposure ¹ | 20 (10-30) | 17 (10-25) |
| Daily hours of wood smoke exposure ¹ | 5 (3-9.5) | 6 (3-10) |
| Previous diagnosis of COPD, chronic bronchitis, or emphysema ² | 100 (42) | 88 (19)* |
| Previous diagnosis of asthma, asthmatic, or allergic bronchitis ² | 38 (16) | 58 (13) |
| Previous spirometry ² | 131 (55) | 186 (41)* |
| Presence of respiratory symptoms ² | 209 (88) | 386 (84) |
| Years with symptoms ¹ | 6 (2-20.75) | 4 (2-12)* |
| History of atopy ² | 61 (26) | 123 (27) |
| Presence of wheezing ² | 94 (40) | 112 (24)* |
| Frequency of wheezing - sometimes ² | 72 (30) | 96 (21)* |
| Presence of dyspnoea ² | 148 (62) | 261 (57) |
| Frequency of dyspnoea during physical activity - very frequent ² | 65 (27) | 89 (19)* |
| Presence of chronic cough ² | 116 (49) | 204 (45) |
| Chronic cough in the morning ² | 92 (39) | 126 (28)* |
| Chronic expectoration ² | 79 (33) | 118 (26)* |

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease

¹ Median (Interquartile range)

² N (%)

* p < 0.05

Wilcoxon rank sum test or chi square pooled estimate of proportion, as appropriate.

We added an option called “Non-conclusive” for those records without a clear diagnosis so the medical professional can input the reason for not reaching a decision. Thus, the patient can be derived for further analysis to confirm their diagnosis. In this study, the expert who tried the web application did not use this option but he suggested that it would be convenient to have the option to visualize all the available trial traces in the spirometric record before and after applying the bronchodilator. He found the application easy to use and suggested being able to adjust the axis of the spirometric graph and zoom in on areas of interest.

Among the strengths of our study, we found that the features of the population we studied represent those with the highest underdiagnosis and misdiagnosis rates in Latin America (6,7), making our study very relevant to our region. We also considered all included tests were performed in the same pulmonary laboratory, taken under the same conditions, with the same equipment, and by professionals in respiratory therapy who received the same training to reduce the amount of bias among studies.

It is important to mention that, for security reasons, this application requires the medical professional to log in with a username and password combination. The developer also has a username and password that allows access to download databases with the labels assigned by the medical professionals. These security measures guarantee database access only to those with permission. Also, during the diagnosis process, the expert was not able to see any patients' identification, minimising the risk of bias and protecting patients' privacy.

One of the limitations highlighted is that the study was conducted at a single research center. We found that the spirometer does not have a proper sample frequency according to the ATS/ERS standard (25). This feature may become problematic when analysing the signals using frequency-domain signal processing techniques such as the Fourier transform.

Also, the pulmonary laboratory where the testing was performed is not certified. We found that many records did not fulfill all the standard acceptance criteria, but they did comply those that make them usable (25). However, the information gathered through the various questionnaires enhanced the characterization of the data available on the web platform, enabling a broader and more detailed view of the evaluated patients (7,13-20). Regarding data selection by the expert consensus, it was based on a comprehensive evaluation of all available information, including data obtained from the questionnaires. This process influenced data interpretation and clinical decision-making.

In our research, only one expert determined the diagnosis based on the information in the web application. This fact could limit objectivity and interobserver variability in results interpretation, potentially affecting the diagnosis reliability. Additionally, the lack of multiple peer reviews could leave room for individual biases or interpretation errors. Finally, it would be interesting to carry out the expert consensus with a more significant sample of experts. Also, it would be good to test the accuracy of an expert using the web application in a cohort of patients with other diagnostic tests, such as computed tomography (CT) or diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO). However, the reasoning behind focusing on spirometry and clinical information is that COPD is a major burden in lower and middle-income countries, where spirometry is the only test available to diagnose the disease.

In the bibliographic research, we have found several computer-based solutions that use traditional statistics or more sophisticated techniques, such as machine-learning, to diagnose COPD using spirometry alone (26-28). We have also found some solutions aiming to define COPD severity (29) or predict COPD exacerbations (30) based on artificial intelligence techniques.

We have not found any other web-based solution contributing to COPD diagnosis by combining clinical history and spirometry. We hope that with all the information available in the web application we developed, a medical professional can have a full view of a patient's condition, assisting their COPD diagnostic process. We believe this tool could become an important support resource in primary care and even allow remote consultation with experts. It could also be combined with machine-learning techniques, offering the probability of a COPD diagnosis based on the considered variables, improving timely diagnosis and management.

In conclusion, we developed a web application that displays demographic and clinical information as well as spirometric data to facilitate COPD diagnosis. Considering earlier disease manifestations might be evident in general practitioner offices, more technological tools must be developed and leveraged to increase timely COPD diagnosis rates.

Acknowledgments

The study was carried out at the *Universidad de La Sabana*. We would like to thank Carlos Torres-Duque, Carlos Aguirre, and Mauricio González for the time and effort they devoted to our study.

References

1. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2021. Accessed: April 16, 2023. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention. A guide for health care professionals. 2023. Accessed: Feb 19, 2023. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/POCKET-GUIDE-GOLD-2023-ver-1.2-17Feb2023_WMV.pdf
3. Koblizek V, Novotna B, Zbozinkova Z, Hejduk K. Diagnosing COPD: Advances in training and practice - A systematic review. *Adv Med Educ Pract*. 2016;7:219-31. <https://doi.org/10.2147/AMEP.S76976>
4. Meteran H, Miller MR, Thomsen SF, Christensen K, Sigsgaard T, Backer V. The impact of different spirometric definitions on the prevalence of airway obstruction and their association with respiratory symptoms. *ERJ Open Res*. 2017;3:00110-2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00110-2017>
5. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, Liwsrisakun C. Misidentification of airflow obstruction: Prevalence and clinical significance in an epidemiological study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:535-40. <https://doi.org/10.2147/COPD.S80765>
6. Menezes AMB, Perez-Padilla R, Jardim JRB, Muñoz A, Lopez MV, Valdivia G, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67632-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67632-5)
7. Casas Herrera A, Montes de Oca M, López Varela MV, Aguirre C, Schiavi E, Jardim JR. COPD underdiagnosis and misdiagnosis in a high-risk primary care population in four Latin American countries. A key to enhance disease diagnosis: The PUMA Study. *PLoS One*. 2016;11:e0152266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152266>
8. Pan MM, Zhang HS, Sun TY. Value of forced expiratory volume in 6 seconds (FEV₆) in the evaluation of pulmonary function in Chinese elderly males. *Chin Med J*. 2017;97:1556-61. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.20.011>

9. Chung KS, Jung JY, Park MS, Kim YS, Kim SK, Chang J, *et al.* Cut-off value of FEV₁/FEV₆ as a surrogate for FEV₁/FVC for detecting airway obstruction in a Korean population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:1957-63. <https://doi.org/10.2147/COPD.S113568>
10. Oh A, Morris TA, Yoshii IT, Morris TA. Flow decay: A novel spirometric index to quantify dynamic airway resistance. *Respir Care.* 2017;62:928-35. <https://doi.org/10.4187/respcare.04850>
11. Li H, Liu C, Zhang Y, Xiao W. The concave shape of the forced expiratory flow-volume curve in 3 seconds is a practical surrogate of FEV₁/FVC for the diagnosis of airway limitation in inadequate spirometry. *Respir Care.* 2017;62:363-9. <https://doi.org/10.4187/respcare.05016>
12. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, Conoscenti CS, Curtice TG, D'Eletto T, *et al.* Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD.* 2008;5:85-95. <https://doi.org/10.1080/15412550801940721>
13. García-Ortiz JD, Cardona-Jiménez JL, Quijano-Almeida YM. Evaluation with COPD-PS questionnaire and vitalograph COPD-6 portable device as a strategy for early diagnosis of COPD in primary care. *Iatreia.* 2020;33:229-38. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.44>
14. Yawn BP, Mapel DW, Mannino DM, Martínez FJ, Donohue JF, Hanania NA, *et al.* Development of the Lung Function Questionnaire (LFQ) to identify airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:1-10. <https://doi.org/10.2147/COPD.S7683>
15. Hanania NA, Mannino DM, Yawn BP, Mapel DW, Martinez FJ, Donohue JF, *et al.* Predicting risk of airflow obstruction in primary care: Validation of the lung function questionnaire (LFQ). *Respir Med.* 2010;104:1160-70. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.02.009>
16. Price DB, Tinkelman DG, Halbert RJ, Nordyke RJ, Isonaka S, Nonikov D, *et al.* Symptom-based questionnaire for identifying COPD in smokers. *Respiration.* 2006;73:285-95. <https://doi.org/10.1159/000090142>
17. Stanley AJ, Hasan I, Crockett AJ, van Schayck OC, Zwar NA. COPD Diagnostic Questionnaire (CDQ) for selecting at-risk patients for spirometry: A cross-sectional study in Australian general practice. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2014;24:14024. <https://doi.org/10.1038/nnpjcr.2014.24>
18. López Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, Casas A, Stirbulov R, Di Boscio V, *et al.* Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology.* 2016;21:1227-34. <https://doi.org/10.1111/resp.12834>
19. Calverley PMA, Nordyke RJ, Halbert RJ, Isonaka S, Nonikov D. Development of a population-based screening questionnaire for COPD. *COPD.* 2005;2:225-32. <https://doi.org/10.1081/COPD-57594>
20. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:179-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
21. Makhmutov R. The Delphi method at a glance. *Pflege.* 2021;34:221.
22. Colson AR, Cooke RM. Expert elicitation: Using the classical model to validate experts' judgments. *Rev Environ Econ Policy.* 2018;12:113-32. <https://doi.org/10.1093/reep/rev022>
23. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2016;32:131-9. <https://doi.org/10.1017/S0266462316000209>
24. Schultz K, D'Aquino LC, Soares MR, Gimenez A, Pereira CA. Lung volumes and airway resistance in patients with a possible restrictive pattern on spirometry. *J Bras Pneumol.* 2016;42:341-7. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000091>
25. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, *et al.* Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200:e70-88. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188532>
26. Mohamed Hoesein FA, Zanen P, Sachs AP, Verheij TJ, Lammers JW, Broekhuizen BD. Spirometric thresholds for diagnosing COPD: 0.70 or LLN, pre- or post-dilator values? *COPD.* 2012;9:338-43. <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.667851>
27. van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, *et al.* Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV₁/FVC in COPD: Patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med.* 2015;13:41-8. <https://doi.org/10.1370/afm.1714>

28. Wang S, Gong W, Tian Y, Zhou J. FEV₁/FEV₆ in primary care is a reliable and easy method for the diagnosis of COPD. *Respir Care*. 2016;61:349-53. <https://doi.org/10.4187/respcare.04348>
29. Cheng Q, Juen J, Bellam S, Fulara N, Close D, Silverstein JC, *et al.* Predicting pulmonary function from phone sensors. *Telemed J E Health*. 2017;23:913-9. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0008>
30. Swaminathan S, Qirko K, Smith T, Corcoran E, Wysham NG, Bazaz G, *et al.* A machine learning approach to triaging patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12:e0188532. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188532>

Artículo original

Control glucémico y estudio del metabolismo lipídico y del óseo en niños con diabetes de tipo 1

Pilar Calmarza^{1,2,3}, Rasha Isabel Pérez-Ajami⁴, Carlos Prieto-López⁵, Alba Gallego-Royo⁶, Celia García-Carro¹, Graciela María Lou-Francés⁷

¹ Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

² Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

³ Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁵ Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital de Alcañiz, Alcañiz, España

⁶ Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

⁷ Centro de Salud de Barbastro, Barbastro, España

Introducción. La diabetes mellitus de tipo 1 se considera una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Es un factor de gran riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular temprana y afecta también la salud ósea.

Objetivo. Describir las características demográficas y los parámetros bioquímicos de una población de niños con diabetes de tipo 1, supervisados en la unidad pediátrica de diabetes de un hospital español de tercer nivel.

Materiales y métodos. En este estudio retrospectivo, se determinaron los parámetros de control metabólico, lipídico y óseo en 124 niños con diabetes de tipo 1, a los que se hizo seguimiento en la Unidad Pediátrica de Diabetes del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, desde mayo del 2020 hasta julio del 2021.

Resultados. Los niños con diabetes de tipo 1 presentan peor control metabólico de la enfermedad en la pubertad, pero su control lipídico se puede considerar aceptable. Existe una correlación inversa de los marcadores de formación ósea con el tiempo de evolución de la enfermedad, así como con el control metabólico.

Conclusión. Los marcadores de formación ósea se encuentran correlacionados de forma inversa con el porcentaje de hemoglobina glicosilada y con el tiempo de evolución de la diabetes. En estos pacientes, el perfil lipídico y el óseo son más favorables cuando existe un buen control metabólico de la enfermedad.

Palabras clave: diabetes mellitus de tipo 1; hemoglobina glicosilada; lípidos; osteocalcina; niños.

Glycemic control and study of lipid and bone metabolism in type 1 diabetic children

Introduction. Type 1 diabetes mellitus is considered one of the most common chronic diseases of childhood. It is a high-risk factor for developing early cardiovascular disease and it also affects bone health.

Objective. To describe demographic characteristics and biochemical parameters of a population of children with type 1 diabetes, evaluated in the pediatric diabetes unit of a tertiary Spanish hospital.

Materials and methods. In this retrospective study, we determined metabolic, lipid, and bone parameters in 124 children with type 1 diabetes who were monitored in the pediatric diabetes unit of the *Hospital Universitario Miguel Servet* in Zaragoza (Spain) from May 2020 to July 2021.

Results. Children with type 1 diabetes have worse metabolic control of the disease at puberty, but their lipid control is considered acceptable. We found an inverse correlation between bone formation markers and disease duration, as well as with metabolic control.

Conclusion. Bone formation markers are inversely correlated with the percentage of glycated hemoglobin and diabetes evolution time. Patients' lipid and bone profiles are more favorable when metabolic control of the disease is achieved.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1; glycated hemoglobin; lipids; osteocalcin; children.

Recibido: 09/08/2023

Aceptado: 14/05/2024

Publicado: 15/05/2024

Citación:

Calmarza P, Pérez-Ajami RI, Prieto-López C, Gallego-Royo A, García-Carro C, Lou-Francés GM. Control glucémico y estudio del metabolismo lipídico y del óseo en niños con diabetes de tipo 1. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):171-81.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7132>

Correspondencia:

Pilar Calmarza, Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España
mpcalmarza@salud.aragon.es

Contribución de los autores:

Pilar Calmarza y Graciela María Lou-Francés: concepción y planificación del estudio
Rasha Isabel Pérez-Ajami y Carlos Prieto-López: recolección de datos y consulta de historias clínicas
Pilar Calmarza y Celia García-Carro: resultados de las pruebas analíticas en sangre
Alba Gallego-Royo: análisis estadístico

Financiación:

Este estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses:

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores.

La diabetes mellitus de tipo 1 se considera una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. Su incidencia varía considerablemente según la localización geográfica, la más baja en China y Sudamérica (menos de un caso por 100.000 habitantes, al año) y la más alta en Finlandia (57,6 por 100.000 habitantes, al año) (1). Los distintos registros prospectivos nacionales e internacionales (DIAMON, EURODIAB) han revelado un aumento progresivo de su incidencia mundial en las últimas décadas; se ha reportado un aumento anual del 2 al 5 %, el cual parece ser mayor entre los grupos de menor edad, en Europa, Australia y Medio Oriente (2-4).

En Hispanoamérica, existe un aumento de la diabetes infantil en los últimos años, ya que uno de cada 100 niños padece diabetes de tipo 1; la diabetes de tipo 2 también está en aumento debido a la creciente prevalencia de la obesidad infantil. Específicamente en México, más de medio millón de niños padecen diabetes de tipo 1 y se presentan casi 80.000 nuevos casos cada año. En España, la situación es similar, con un aumento constante de los casos de diabetes infantil, estimándose que más de 16.000 niños padecen diabetes de tipo 1. Según la *International Diabetes Federation*, a nivel mundial se prevé un diagnóstico anual de diabetes mellitus de tipo 1 de más de 500.000 niños por debajo de los 15 años (5). Por todo ello, la diabetes mellitus de tipo 1, hoy en día, representa una enfermedad de gran prevalencia en la población infantil y en la juvenil (6).

Respecto a las complicaciones cardiometabólicas en los niños con diabetes mellitus de tipo 1, se sabe que estos pacientes se consideran de “alto riesgo cardiovascular” (7,8), por lo que se han propuesto y publicado guías y protocolos para su adecuado control metabólico (9,10). La presencia de dislipemia en estos pacientes—caracterizada por una disminución en la concentración de colesterol de alta densidad (HDL) y el incremento de la concentración del colesterol de baja densidad (LDL) y de los triglicéridos (11)—aumenta su riesgo cardiovascular.

Sin embargo, a pesar de la evidencia sobre la relación existente entre el grado de control glucémico y el riesgo de inicio o progresión de las complicaciones, microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares (cardiovasculares, cerebrovasculares y enfermedad vascular periférica), la mayoría de los niños y adolescentes diabéticos no presentan un control óptimo de sus niveles de glucosa (12,13).

Por otra parte, también es bien conocido el efecto que tienen los dos tipos de diabetes mellitus en la salud ósea, ya que alteran la cantidad y la calidad del hueso, lo que resulta en un aumento en la tasa de fracturas. El uso de técnicas avanzadas de imágenes pone de manifiesto los efectos adversos de la diabetes mellitus de tipo 1 en el desarrollo del esqueleto, los cuales se extienden más allá de la densidad mineral ósea e incluyen anomalías en el tamaño, la forma y la microarquitectura ósea, así como en la fuerza muscular (14).

El metabolismo óseo de los niños se caracteriza por un crecimiento más rápido y complejo, con procesos simultáneos de crecimiento y remodelado óseo en diferentes zonas del hueso, el cual difiere del metabolismo del adulto, en el que se acoplan estrechamente los procesos de formación y resorción ósea. Por ello, la interpretación de los marcadores óseos en niños resulta más difícil, siendo necesario disponer de valores de referencia según la edad, el sexo, el estadio puberal, los tratamientos y las enfermedades asociadas con el crecimiento óseo.

Los marcadores óseos analizados en este estudio fueron osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea, dos de los más utilizados en la práctica clínica y que permiten evaluar el proceso de formación ósea, esencial en la adquisición de una masa ósea adecuada.

El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas y perfilar el control metabólico y la salud cardiovascular y ósea de un grupo de niños con diabetes mellitus de tipo 1 supervisados en la unidad pediátrica de diabetes del hospital de tercer nivel Miguel Servet de Zaragoza (España).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, con datos de una prueba analítica anual de control realizada en la revisión rutinaria trimestral de los niños afectados por diabetes mellitus de tipo 1 que se siguen en la Unidad Pediátrica de Diabetes del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

En esta Unidad, se supervisa un total de 290 niños, de los cuales se analizaron 124, desde mayo del 2020 hasta julio del 2021. Se excluyeron los diagnósticos *de novo* establecidos en dicho periodo por la falta de controles de seguimiento, así como los niños con una enfermedad aguda o que estuviesen en tratamiento con alguna medicación que pudiera interferir con el metabolismo lipídico o el óseo (aunque no fue necesario excluir ningún niño por este último motivo).

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1964 y sus actualizaciones posteriores, y recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación de la Comunidad de Aragón.

Se recogieron en la muestra datos como la puntuación z del índice de masa corporal (IMC) y el fototipo—siguiendo la escala validada de Fitzpatrick—, los años de evolución de la enfermedad, si presentaban alguna otra enfermedad autoinmunitaria asociada (tiroidea, celiaquía o enfermedad celiaca, u otras menos frecuentes) y el estadio puberal según la clasificación de Tanner.

Respecto a los parámetros analíticos, se determinaron el perfil bioquímico general y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), así como el perfil metabólico y el óseo.

En cuanto al tratamiento recibido, se anotaron las necesidades diarias de insulina y el esquema terapéutico de los pacientes: múltiples dosis de insulina o infusión continua subcutánea de la misma.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS™ Statistics, versión 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se comprobó el tipo de distribución que seguían las variables cuantitativas. Cuando las variables presentaban una distribución normal ($p > 0,05$), se describieron con la media y la desviación estándar, y se compararon con otras variables cuantitativas (de dos categorías) mediante la prueba t de Student.

Cuando las variables cuantitativas no presentaban una distribución normal ($p \leq 0,05$), se describieron con la mediana y el rango intercuartílico, y para su análisis respecto a otras variables cuantitativas (de dos categorías), se aplicó la prueba U Mann-Whitney. Cuando se trataba de variables cuantitativas con más de dos categorías, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis con la corrección de Bonferroni.

Para el análisis entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de ji al cuadrado (χ^2). Además, se analizó la correlación existente entre las variables cuantitativas mediante la prueba de Pearson y la de Spearman, dependiendo del tipo de distribución (normal o no). Como dato estadístico de contraste, se utilizó la prueba estadística de ji al cuadrado (χ^2). El nivel de significancia estadística se estableció a partir de un valor de probabilidad igual o menor de 0,05 ($p \leq 0,05$).

Resultados

La muestra incluyó 124 niños con una distribución homogénea entre niños (43,5 %) y niñas (56,5 %). El porcentaje de prepúberes fue del 33,1 %. Con respecto al fototipo de los pacientes de la muestra, según la escala validada de Fitzpatrick, los resultados fueron los siguientes: tipo 1: 0 %; tipo 2: 25 %; tipo 3: 54,8 %; tipo 4: 16,9 %, y tipo 5: 3,2 %.

En relación con el IMC, la mayoría de los niños se encontraba dentro de la normalidad, solo el 7,25 % presentaba un IMC > 25 y ninguno de los niños presentaba un IMC superior a 30, ni menor que el percentil 5 en la tabla de las curvas de crecimiento.

Entre las enfermedades autoinmunitarias, la tiroidea fue la de mayor frecuencia (11,3 %), seguida de la celiaquía (7,3 %) y otras, como déficit de inmunoglobulina IgA, neutropenia, psoriasis o púrpura trombocitopénica inmunológica, cuyas frecuencias fueron extremadamente bajas (0,8 % cada una de ellas).

Como tratamiento, al 78,2 % de los pacientes se les administraban la insulina en múltiples dosis y, al resto, en infusión continua. De aquellos con múltiples dosis de insulina, el 41,9 % utilizaba glargina como insulina basal, el 21 %, detemir, y el 16,1%, degludec.

Las características antropométricas del grupo, como la edad y el IMC, así como los años de evolución de la enfermedad, necesidad de insulina total y bolos de insulina rápida que precisaban los niños al día, se muestran en la tabla 1.

Los resultados analíticos de los parámetros bioquímicos generales, el control glucémico, el metabolismo óseo y el lipídico, solicitados en la prueba analítica de control anual, se muestran en las tablas 2 y 3, respectivamente.

El 20,97 % de los pacientes presentaba buen control metabólico, según las recomendaciones actuales de la *American Diabetes Association* ($HbA1c < 7\%$). No se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de $HbA1c$, entre niños y niñas ($p = 0,301$).

Tabla 1. Características antropométricas y tratamiento recibido por niños con diabetes mellitus de tipo 1

| Variable | Niños | Niñas | Total |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Sexo (%) | 43,5 | 56,5 | 100 |
| Edad (años) | 14 (4,97) ¹ | 14 (7,13) ¹ | 13,9 (7) ¹ |
| Evolución (años) | 4 (3,99) ¹ | 5 (6,08) ¹ | 4,3 (4,81) ¹ |
| IMC (kg/m ²) | 20 (3,61) ² | 19 (2,84) ² | 19,62 (3,23) ² |
| Número de bolos de insulina por día | 4 (1) ¹ | 4 (1) ¹ | 4 (1) ¹ |
| Insulina (UI/kg/día) | 0,98 (0,18) ¹ | 0,76 (0,39) ¹ | 0,79 (0,38) ¹ |

IMC: índice de masa corporal

¹ Mediana y rango intercuartílico

² Media y desviación típica

En las variables cuantitativas, se muestran las medidas de tendencia central y desviación, según los resultados de las pruebas de normalidad. La prueba de normalidad realizada fue la de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla 2. Parámetros del metabolismo glucídico y el óseo

| Variable | Niños | Niñas | Total |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Glucosa (mg/dl) | 174,74 (62,71) ² | 183,62 (71,05) ² | 178,74 (67,35) ² |
| HbA1c (%) | 7,8 (1,2) ¹ | 7,75 (1,4) ¹ | 7,84 (18,60) ² |
| Vitamina D (ng/ml) | 26,8 (7,4) ² | 23,42 (8,8) ² | 25,41 (7,44) ² |
| PTHi (pg/ml) | 37,67 (16,05) ¹ | 40,52 (17,38) ¹ | 26 (9,5) ¹ |
| Calcitonina (pg/ml) | 3,29 (2,04) ¹ | 2,65 (1,27) ¹ | 2 (1) ¹ |
| Calcio (mg/dl) | 9,84 (0,34) ¹ | 9,77 (0,29) ¹ | 9,90 (0,4) ¹ |
| Fósforo (mg/dl) | 4,69 (1) ² | 4,60 (1) ² | 4,65 (0,68) ² |
| Fosfatasa alcalina ósea (U/L) | 112,5 (76,2) ¹ | 90,75 (95,6) ¹ | 101,805 (48,56) ² |
| Osteocalcina (ng/ml) | 55,5 (47) ¹ | 48,75 (47) ¹ | 62,48 (47,859) ¹ |

HbA1c: Hemoglobina glicosilada; PTHi: hormona paratiroidea intacta

¹ Mediana y rango intercuartílico² Media y desviación típica

Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Tabla 3. Parámetros del metabolismo lipídico

| Variable | Niños | Niñas | Total |
|------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Colesterol total | 168 (36) ¹ | 177 (35) ¹ | 173 (37) ¹ |
| Colesterol HDL | 58,54 (11,15) ² | 65,28 (13,06) ² | 61,58 (12,46) ² |
| Colesterol LDL | 98 (26) ¹ | 102 (28) ¹ | 100 (27) ¹ |
| Triglicéridos | 62,5 (28) ¹ | 55 (33) ¹ | 59 (31) ¹ |

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad

¹ Mediana y rango intercuartílico² Media y desviación típica

Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Al comparar las posibles diferencias existentes en los niveles de HbA1c en función del estadio puberal, considerando por separado cada categoría en la que se definía la variable (estadios I, II, III, IV y V), según la clasificación de Tanner, se encontraron diferencias significativas entre los distintos grupos. Mediante un análisis pareado, se identificó que esta diferencia estaba entre el grupo con estadio puberal V —que tiene asociado un nivel más alto de HbA1c— y los grupos I ($p = 0,050$) y IV ($p = 0,017$) (tabla 4).

No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de HbA1c entre quienes recibían múltiples dosis de insulina y aquellos con infusión continua subcutánea de la misma, ni entre los distintos fármacos empleados en el esquema con múltiples dosis de insulina (glargina, detemir o degludec).

Asimismo, la variable continua “años de enfermedad” se subdividió en dos categorías (0 = menos de cinco años de enfermedad, 1 = más de cinco años de enfermedad), para determinar si existían diferencias en el porcentaje de HbA1c entre ambos grupos. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) entre los pacientes con menos de cinco años de evolución —presentaban menor porcentaje de HbA1c— y los que llevaban más de cinco años de evolución de la enfermedad —presentaban valores más elevados de HbA1c—.

Tabla 4. Diferencias en los niveles de HbA1c según el estadio puberal. Valor K-W: resultado de la prueba de Kruskal-Wallis. Hay diferencias entre el estadio I y el V; y entre IV y el V. El grupo V tiene valores más elevados que el I y el IV

| HbA1c (%) | Mediana | Rango intercuartílico | Valor mínimo | Valor máximo |
|------------------------|---------|-----------------------|--------------|--------------|
| Estadio I | 7,4 | 1,3 | 6,1 | 8,9 |
| Estadio II | 7,3 | 1,2 | 6,6 | 8,9 |
| Estadio III | 7,5 | 1,7 | 7,1 | 10,0 |
| Estadio IV | 6,9 | 0,4 | 6,7 | 7,3 |
| Estadio V | 8,1 | 1,4 | 5,8 | 11,7 |
| Estadio puberal | | Valor K-W | | p |
| Estadio IV versus V | | -48,263 | | 0,017 |
| Estadio I versus V | | -20,482 | | 0,050 |

En cuanto a la concentración de lípidos, solo el 3,2 % de los pacientes presentó más de 130 mg/dl de triglicéridos y, el 12,5 %, tenía concentraciones de más de 130 mg/dl de colesterol LDL. La media del colesterol HDL fue de 61,53 mg/dl y casi todos los pacientes presentaban valores de colesterol HDL por encima de 40 mg/dl (99 %). Además, los niños con buen control metabólico ($HbA1c < 7\%$) tenían menor concentración de triglicéridos ($U = 81$; $p = 0,005$), al compararlos con los que tenían mal control metabólico, según la prueba U de Mann-Whitney, por tratarse de una distribución no paramétrica.

Finalmente, al estudiar la correlación de los distintos marcadores óseos con el tiempo de evolución de la enfermedad y con el porcentaje de hemoglobina glicosilada, se halló una correlación inversa entre la concentración de fosfatasa alcalina ósea y el tiempo de evolución de la enfermedad ($r = -0,370$; $p < 0,001$), y entre el valor de la $HbA1c$ y el de la concentración de osteocalcina ($r = -0,286$; $p = 0,001$). Asimismo, existe una correlación inversa entre el porcentaje de $HbA1c$ y la concentración de fosfatasa alcalina ósea ($r = -0,345$; $p = 0,001$), y entre el porcentaje de $HbA1c$ y la concentración de calcitonina ($r = -0,257$; $p = 0,006$).

Discusión

Los niños con diabetes de tipo 1 en la pubertad presentan peor control metabólico de la enfermedad, sin embargo, el control lipídico de los niños con diabetes de tipo 1 se puede considerar aceptable. Existe una correlación inversa entre los marcadores de formación ósea y el tiempo de evolución de la enfermedad. El perfil lipídico y el óseo de estos pacientes son más favorables cuando existe un buen control metabólico de la diabetes.

La muestra poblacional incluida en este estudio presenta características similares a las descritas en publicaciones anteriores, por lo que no se encontraron diferencias de incidencia por sexo, resultados coincidentes con los reportados en otras regiones del país y del mundo (15). La enfermedad autoinmunitaria más frecuente fue la tiroidea, seguida de la celiaquía (16).

En este estudio, los niños con diabetes de tipo 1 durante la pubertad tuvieron peor control metabólico de la enfermedad, ya que el grupo con estadio puberal V, se asoció con un mayor valor de $HbA1c$. En este sentido, en los niños adolescentes con diabetes ya se han reconocido cambios hormonales y psicológicos como causa frecuente del mal cumplimiento del tratamiento y del mal control metabólico (17). El control de la diabetes en la pubertad está modulado por un cambio en la síntesis y la secreción de varias hormonas, incluyendo la hormona de crecimiento, que se asocia con cambios en la sensibilidad a la insulina (18). Asimismo, durante la pubertad, se presenta un aumento de las necesidades de insulina y un cambio en las necesidades nutricionales, lo cual—unido a los cambios emocionales— implica una dificultad en el control de la diabetes.

El valor medio de la $HbA1c$ encontrado coincide plenamente con el que muestran los niños en el estudio SWEET iniciado en el 2008, el cual incluía a niños diabéticos de 22 centros repartidos por todo el mundo (19). También, se han observado peores niveles de $HbA1c$ conforme los niños diabéticos llevan más años de evolución de la enfermedad (20).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de $HbA1c$, según el tratamiento bien hubiera sido con múltiples

dosis de insulina o por infusión continua subcutánea, a diferencia de Faienza *et al.* (21), quienes detectaron menor porcentaje de HbA1c en los niños tratados con infusión continua subcutánea que en los tratados con múltiples dosis de insulina.

La frecuencia de dislipemia (alteración en la concentración de lípidos, especialmente por encima de los valores recomendados) entre los niños diabéticos suele oscilar entre el 65 y el 75 %, según diferentes estudios (22,23); en el presente trabajo, el 12,5 % de los niños tenía una concentración de colesterol LDL aumentada (superior a 130 mg/dl), resultados similares a los encontrados en el estudio de Bulut *et al.* (24). En dicho estudio, el 15,8 % de los niños tenía concentración de colesterol LDL superior a 130 mg/dl, pero aquellos supervisados en el Hospital Miguel Servet presentaban mejor perfil lipídico al considerar la concentración de triglicéridos, puesto que solamente el 3,2 % de ellos tenía hipertrigliceridemia (concentración de triglicéridos >130 mg/dl) frente al 15,8 % del estudio de Bulut *et al.*

Sin embargo, el límite deseable de colesterol LDL en estos pacientes es mantener concentraciones iguales o inferiores a 100 mg/dl. En este sentido, en el grupo de niños del presente estudio, solamente el 51,6 % (alrededor de la mitad) tenía estas concentraciones, resultados muy parecidos a los del estudio SEARCH for *Diabetes in Youth* (SEARCH), en el cual, el 48 % de los pacientes presentó una concentración de colesterol LDL igual o inferior a 100 mg/dl (25). En un estudio realizado en Italia en el 2018, Macedoni *et al.* (26), encontraron que el 73,7 % de los pacientes estudiados tenía concentraciones de colesterol LDL iguales o inferiores a 100 mg/dl.

Por lo tanto, es necesario monitorizar de forma estricta la concentración de lípidos en estos pacientes, así como asesorarles para que mantengan una alimentación saludable y una adecuada condición física.

Cuando se consideró la concentración de lípidos en función del control metabólico, se pudo comprobar que la de triglicéridos era más elevada si existía un control metabólico inadecuado de la enfermedad. Estos resultados coinciden con los obtenidos por la mayoría de los autores en la literatura (27-29).

En relación con el metabolismo óseo, se determinó que existe una correlación inversa entre la concentración de fosfatasa alcalina ósea y el tiempo de evolución de la enfermedad, así como entre la concentración de calcitonina, de fosfatasa alcalina ósea y de osteocalcina, y el control metabólico (proporción de HbA1c) de los niños con diabetes.

Estos resultados son similares a los reportados por Abd-El Dayem *et al.* (30) y Maggio *et al.* (31), quienes encontraron una correlación inversa entre el porcentaje de HbA1c y la concentración de osteocalcina. En un estudio llevado a cabo por Pater *et al.* (32), en 2010, se puso de manifiesto que un control glucémico adecuado tiene un efecto beneficioso en los marcadores de recambio óseo, lo cual puede prevenir una masa ósea disminuida cuando los niños se conviertan en adultos.

En el metaanálisis de Madsen *et al.* del año 2019 (33), se evidenció que la concentración de osteocalcina (marcador de formación ósea) en los niños y adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1, era significativamente menor que la de niños y adolescentes sanos; sin embargo, no se encontraron diferencias en los marcadores de resorción ósea (β -CrossLaps o β -CTX),

por lo que se cree que existe una menor formación ósea y no una mayor resorción en estos niños. Esta menor formación ósea es la que podría dar lugar a menor densidad mineral, tal y como se sugiere en el estudio de Tsentidis *et al.* (34).

Sin embargo, hasta el día de hoy, todavía es objeto de controversia la existencia de una menor densidad mineral ósea en los niños con diabetes mellitus de tipo 1. Aunque en algunos estudios se ha encontrado asociación entre diabetes mellitus tipo 1 y reducción de la densidad mineral ósea (35), en otros (36,37) no se ha identificado.

Brandao *et al.* (36) no encontraron dicha asociación, pero reconocían que una larga duración de la enfermedad y un pobre control metabólico, podían tener un impacto negativo en la masa ósea de los niños con diabetes, probablemente reduciendo el pico de densidad mineral ósea con las consecuencias que ello conlleva, como fracturas en edades más avanzadas.

En un estudio de seguimiento llevado a cabo por Vázquez-Gámez *et al.* (38), se observó que los niños y adolescentes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus de tipo 1 presentaban una densidad mineral ósea normal, pero, con el transcurso del tiempo —y especialmente durante la adolescencia— tenían menor ganancia de masa ósea, así como alteraciones en los parámetros del metabolismo óseo. Además, en un estudio llevado a cabo en mujeres con diabetes mellitus de tipo 1 en edades posteriores a la adolescencia (entre los 20 y los 37 años) pudo comprobarse una disminución de la densidad mineral ósea en la cadera, lo que puede explicar en parte la alta incidencia de fractura de cadera en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus de tipo 1 (38).

Puesto que los cambios detectados en la concentración de marcadores de recambio óseo preceden a los cambios de la densidad mineral ósea, su determinación puede resultar de gran interés para detectar niños que puedan presentar problemas óseos. No obstante, aunque algunos estudios miden la densidad mineral ósea en los niños con diabetes mellitus de tipo 1, muy pocos reportan los marcadores de recambio óseo en niños y adolescentes con esta afección.

Por otra parte, en niños y adolescentes con diabetes mellitus de tipo 1, existe un aumento del estrés oxidativo, probablemente involucrado en el deterioro del proceso de recambio óseo que se produce en ellos (39). Por esta razón, la estrategia de tratamiento debe ir dirigida a mejorar el control glucémico para disminuir el estrés oxidativo, lo que redundará en una mejor prevención o tratamiento para la salud ósea de estos niños.

Como limitaciones de este estudio, se resalta el pequeño tamaño muestral y su carácter retrospectivo. Esto indica la necesidad de desarrollar estudios prospectivos que permitan establecer la relación causal entre los distintos marcadores óseos, el control metabólico, el estrés oxidativo y la disminución de la densidad mineral ósea en los niños con diabetes mellitus de tipo 1.

Referencias

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.10.1516>
2. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S, Paraskakis E, Sbyrakis S. Epidemiology of childhood type I diabetes in Crete, 1990-2001. *Acta Paediatr*. 2003;92:737. <https://doi.org/10.1080/08035250310002588>

3. Karvonen M, Pitkaniemi J, Tuomilehto J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. The Finnish Childhood Diabetes Registry Group. *Diabetes Care*. 1999;22:1066. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1066>
4. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Imperatore G. The value of national diabetes registries: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Curr Diab Rep*. 2010;10:362-9. <https://doi.org/10.1007/s11892-010-0135-1>
5. Patterson C, Guariguata L, Dahlquist G, Soltész G, Ogle G, Silink M. Diabetes in the young - A global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:161-75. <http://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.005>
6. Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes*. 2002;51:3353-61 <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3353>
7. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, *et al*. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the Councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease; and the Interdisciplinary Working Group on quality of care and outcomes research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114:2710-38. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179568>
8. Vurallı D, Jalilova L, Alikasıfoğlu A, Özön ZA, Gönç EN, Kandemir N. Cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes: Prevalence and gender differences. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2024;16:11-20. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-12-12>
9. Siminerio LM, Albanese-O'Neill A, Chiang JL, Hathaway K, Jackson CC, Weissberg-Benchell J, *et al*. Care of young children with diabetes in the child care setting: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37:2834-42. <https://doi.org/10.2337/dc14-1676>
10. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, *et al*. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:102-14. <https://doi.org/10.1111/pedi.12190>
11. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW. DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes mellitus. Characterization of 33,488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:357-63. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00665.x>
12. Lachin JM, Bebu I, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The beneficial effects of earlier versus later implementation of intensive therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44:2225-30. <https://doi.org/10.2337/dc21-1331>
13. Gubitosi-Klug RA; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Summary and future directions. *Diabetes Care*. 2014;37:44-9. <https://doi.org/10.2337/dc13-2148>
14. Weber DR. Bone accrual in children and adolescents with type 1 diabetes: Current knowledge and future directions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28:340-7. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000638>
15. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, *et al*. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297:2716. <https://doi.org/10.1001/jama.297.24.2716>
16. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PSN, *et al*. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:270-8. <https://doi.org/10.1111/pedi.12183>
17. Díaz-Cárdenas C, Wonga C, Vargas-Catalán NA. Grado de control metabólico en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87:43-7. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.09.002>
18. Plamper M, Gohlke B, Woelfle J, Konrad K, Rohrer T, Hofer S, *et al*. Interaction of pubertal development and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;2017:861576. <https://doi.org/10.1155/2017/8615769>
19. Gerhardsson P, Schwandt A, Witsch M, Kordonouri O, Svensson J, Forsander G, *et al*. The SWEET Project 10-year benchmarking in 19 countries worldwide is associated with

- improved HbA1c and increased use of diabetes technology in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23:491-9. <https://doi.org/10.1089/dia.2020.0618>
20. Schwandt A, Hermann JM, Rosenbauer J, Boettcher C, Dunstheimer D, Grulich-Henn J, *et al.* Longitudinal trajectories of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes from a large German/Austrian Registry: A Group-based modeling approach. *Diabetes Care.* 2017;40:309-16. <https://doi.org/10.2337/dc16-1625>
 21. Faienza MF, Ventura A, Delvecchio M, Fusillo A, Piacente L, Aceto G, *et al.* High sclerostin and Dickkopf-1 (DKK-1) serum levels in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:1174-81. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2371>
 22. Homma TK, Endo CM, Saruhashi T, Mori AP, de Noronha RM, Monte O, *et al.* Dyslipidemia in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:215-9. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000040>
 23. Selvaraj M, Prasad HK, White S, Prasanna B, Sangaralingam T. Prevalence and determinants of occurrence of dyslipidemia in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Pediatr.* 2023;90:118-23. <https://doi.org/10.1007/s12098-022-04130-2>
 24. Bulut T, Demirel F, Metin A. The prevalence of dyslipidemia and associated factors in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30:181-7. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0111>
 25. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Pettitt DJ, *et al.* Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *J Pediatr.* 2006;149:314-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.04.065>
 26. Macedoni M, Hovnik T, Plesnik E, Kotnik P, Bratina N, Battelino T, *et al.* Metabolic control, ApoE genotypes, and dyslipidemia in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Atherosclerosis.* 2018;273:53-8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.013>
 27. Petitti DB, Imperatore G, Palla SL, Daniels SR, Dolan LM, Kershner AK, *et al.* Serum lipids and glucose control: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:159-65. <https://doi.org/10.1001/archpedi.161.2.159>
 28. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Pediatr.* 2008;121:924-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1472>
 29. Dorchy H. Screening for subclinical complications in children and adolescents with type 1 diabetes: Experience acquired in Brussels. *Rev Med Brux.* 2010;31:S87-108.
 30. Abd-El Dayem SM, El-Shehaby AM, Abd-El Gafar A, Fawzy A, Salama H. Bone density, body composition, and markers of bone remodeling in type 1 diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71:387-93. <https://doi.org/10.3109/00365513.2011.573574>
 31. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, Marchand LM, Schwitzgebel V, Beghetti M, *et al.* Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:697-707. <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.23.7.697>
 32. Pater A, Sypniewska G, Pilecki O. Biochemical markers of bone cell activity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23:81-6. <https://doi.org/10.1515/jpem.2010.23.1-2.81>
 33. Madsen JOB, Jørgensen NR, Pociot F, Johannesen J. Bone turnover markers in children and adolescents with type 1 diabetes - A systematic review. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:510-22. <https://doi.org/10.1111/pedi.12853>
 34. Tsenditis C, Gourgiotis D, Kossiva L, Doulgeraki A, Marmarinos A, Galli-Tsinopoulou A, *et al.* Higher levels of s-RANKL and osteoprotegerin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus may indicate increased osteoclast signaling and predisposition to lower bone mass: A multivariate cross-sectional analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27:1631-43. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3422-5>
 35. Onder A, Cetinkaya S, Tunc O, Aycan Z. Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:1077-81. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0369>
 36. Brandao FR, Vicente EJ, Daltro CH, Sacramento M, Moreira A, Adan L. Bone metabolism is linked to disease duration and metabolic control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78:334-9. <https://doi.org/10.1016/j.diabetes.2007.04.009>

37. Madsen JOB, Herskin CW, Zerahn B, Jørgensen NR, Olsen BS, Pociot F, *et al.* Decreased markers of bone turnover in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2020;38:328-37. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01058-0>
38. Vázquez-Gámez MA, Bocio-Núñez J, Bermúdez-de la Vega JA, Bernal-Cerrato S, Giner-García M, Miranda-García MJ, *et al.* Cambios en la masa ósea en una población infantil con diabetes mellitus tipo 1. Estudio longitudinal. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2022;14:82-7.
39. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care.* 2003;26:2365-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2365>

Original article

Diabetes mellitus in patients with heart failure and effect modification of risk factors for short-term mortality: An observational study from the *Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)*

Luis Eduardo Echeverría¹, Clara Saldarriaga², Sebastián Campbell-Quintero³, Lisbeth Natalia Morales-Rodríguez⁴, Juan David López-Ponce de León⁵, Andrés Felipe Buitrago⁶, Erika Martínez-Carreño⁷, Jorge Alberto Sandoval-Luna⁸, Alexis Llamas⁹, Gustavo Adolfo Moreno-Silgado¹⁰, Julián Vanegas-Eljach¹¹, Nelson Eduardo Murillo-Benítez¹², Ricardo Gómez-Paláu¹³, Alex Arnulfo Rivera-Toquica¹⁴, Juan Esteban Gómez-Mesa^{5,15}, RECOLFACA research group*

¹ Departamento de Cardiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia

² Departamento de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín, Colombia

³ Departamento de Cardiología, Clínica Medilaser, Florencia, Colombia

⁴ Departamento de Cardiología, Clínica Medilaser, Neiva, Colombia

⁵ Departamento de Cardiología, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

⁶ Departamento de Cardiología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

⁷ Departamento de Cardiología, Institución Clínica Iberoamérica Sanitas, Barranquilla, Colombia

⁸ Departamento de Cardiología, Cardiología Siglo XXI, Ibagué, Colombia

⁹ Departamento de Cardiología, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

¹⁰ Departamento de Cardiología, Hospicardio, Montería, Colombia

¹¹ Departamento de Cardiología, Hospital Alma Máter, Antioquia, Colombia

¹² Departamento de Cardiología, Angiografía de Occidente, Cali, Colombia

¹³ Departamento de Cardiología, Clínica Imbanaco-Grupo Quirón Salud, Cali, Colombia

¹⁴ Departamento de Cardiología, Centro Médico para el Corazón, Pereira, Colombia

¹⁵ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

* The list of all investigators from the RECOLFACA group is presented at the end of this manuscript in the acknowledgments section

Received: 18/04/2023

Accepted: 14/05/2024

Published: 15/05/2024

Citation:

Echeverría LE, Saldarriaga C, Campbell-Quintero S, Morales-Rodríguez LN, López-Ponce de León JD, Buitrago AF, *et al.* Diabetes mellitus in patients with heart failure and effect modification of risk factors for short-term mortality: An observational study from the *Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)*. *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):182-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6951>

Corresponding author:

Juan Esteban Gómez-Mesa, Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Calle 98 N°18-49, Cali, Colombia
Phone number: +57 (602) 331 9090, extension 7453 and 7422
juan.gomez.me@fvl.org.co

Author's contributions:

Luis Eduardo Echeverría, Juan Esteban Gómez-Mesa, Clara Saldarriaga and Alex Arnulfo Rivera-Toquica: conceptualization, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, resources, and visualization. Juan Esteban Gómez-Mesa contributed to data curation, software management, supervision, and validation. All authors made substantial contributions to the conception or design of the work, the acquisition, analysis, and interpretation of data.

Funding:

No funding bodies had any role in the study design, data collection, and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflicts of interest:

The authors declare that they have no conflict of interest.

Introduction. Heart failure and type 2 diabetes mellitus are critical public health issues.

Objective. To characterize the risk factors for mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus from a large registry in Colombia and to evaluate the potential effect modifications by type 2 diabetes mellitus over other risk factors.

Materials and methods. Heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus enrolled in the *Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)* were included. RECOLFACA enrolled adult patients with heart failure diagnosis from 60 medical centers in Colombia during 2017-2019. The primary outcome was all-cause mortality. Survival analysis was performed using adjusted Cox proportional hazard models.

Results. A total of 2514 patients were included, and the prevalence of type 2 diabetes mellitus was 24.7% (n = 620). We found seven independent predictors of short-term mortality for the general cohort, chronic obstructive pulmonary disease, sinus rhythm, triple therapy, nitrates use, statins use, anemia, and hyperkalemia. In the type 2 diabetes mellitus group, only the left ventricle diastolic diameter was an independent mortality predictor (HR = 0.96; 95% CI: 0.93-0.98). There was no evidence of effect modification by type 2 diabetes mellitus on the relationship between any independent predictors and all-cause mortality. However, a significant effect modification by type 2 diabetes mellitus between smoking and mortality was observed.

Conclusions. Patients with type 2 diabetes mellitus had higher mortality risk. Our results also suggest that type 2 diabetes mellitus diagnosis does not modify the effect of the independent risk factors for mortality in heart failure evaluated. However, type 2 diabetes mellitus significantly modify the risk relation between mortality and smoking in patients with heart failure.

Keywords: Diabetes mellitus; diabetes mellitus, type 2; heart failure; risk factors; mortality; Latin America; Colombia.

Diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca y modificación del efecto de los factores de riesgo de mortalidad a corto plazo: un estudio observacional del Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA)

Introducción. La insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus de tipo 2 son problemas críticos de salud pública.

Objetivo. Caracterizar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y la diabetes mellitus de tipo 2 de un registro grande en Colombia y evaluar las posibles modificaciones del efecto de la diabetes mellitus de tipo 2 sobre otros factores de riesgo.

Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca con y sin diabetes mellitus de tipo 2, inscritos en el Registro Colombiano de Insuficiencia Cardíaca (RECOLFACA). RECOLFACA incorporó pacientes adultos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca de 60 centros médicos de Colombia durante 2017-2019. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas. El análisis de supervivencia se realizó utilizando modelos ajustados de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados. Se incluyeron 2.514 pacientes, la prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 fue del 24,7 % (n = 620). Encontramos siete predictores independientes de mortalidad a corto plazo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica del grupo sin diabetes mellitus de tipo 2, el ritmo sinusal, la terapia triple, el uso de nitratos, el uso de estatinas, la anemia y la hiperpotasemia. En el grupo de diabetes mellitus de tipo 2, solo el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fue un predictor de mortalidad independiente (HR = 0,96; IC_{95%}: 0,93 - 0,98). No hubo evidencia de modificación del efecto de la diabetes mellitus de tipo 2 sobre la relación entre ningún predictor independiente y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, se observó una modificación significativa del efecto de la diabetes mellitus de tipo 2 entre el tabaquismo y la mortalidad.

Conclusiones. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tuvieron mayor riesgo de mortalidad. Los resultados también sugieren que el diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 no modifica el efecto de los factores de riesgo independientes de mortalidad en IC evaluados. Sin embargo, la diabetes mellitus de tipo 2 modifica significativamente la relación de riesgo entre mortalidad y tabaquismo en pacientes con insuficiencia cardíaca, posiblemente debido a un efecto sinérgico negativo que resulta en lesión vascular.

Palabras clave: diabetes mellitus; diabetes mellitus de tipo 2; insuficiencia cardíaca; factores de riesgo; mortalidad; América Latina; Colombia.

Heart failure and type 2 diabetes mellitus represent two of the most relevant non-transmissible chronic diseases worldwide, representing a critical public health issue nowadays (1). An estimated 6.2 million individuals were living with heart failure in the United States between 2013 and 2016, while its prevalence in Latin American countries was 1% [95% confidence interval (95%CI): 0.1%-2.7%] between 1994 and 2014 (2,3). Moreover, approximately 26 million people are affected by heart failure worldwide, representing an estimated health expenditure of around USD \$31 billion by 2012, which is expected to increase by 127% by 2030 (3). On the other hand, an estimated 462 million individuals have been diagnosed with type 2 diabetes mellitus by 2017, reflecting a prevalence rate of 6059 cases per 100,000 population. Moreover, around one million deaths per year can be attributed to diabetes alone, positioning this disease as the ninth leading cause of mortality worldwide (4).

Heart failure and type 2 diabetes mellitus commonly coexist, exponentially increasing the risk of complications in the patients affected by both conditions (5). This coexistence is derived from the common pathophysiological pathways both heart failure and type 2 diabetes mellitus share (1,6). This association was first observed in the Framingham study after more than 40 years of follow-up. In this cohort, men and women with diabetes mellitus had a two- and five-times higher risk of developing heart failure compared to the general population, respectively (7). These findings could partially explain why the prevalence of type 2 diabetes mellitus in heart failure patients is exceptionally high (estimated to be around 30% to 50%) (5). However, a new hypothesis suggesting a bidirectional relation between heart failure and type 2 diabetes mellitus has also been gaining relevance in recent years, giving further explanation to this observed prevalence, and highlighting the importance of type 2 diabetes mellitus and heart failure coexistence (1).

In this context, type 2 diabetes mellitus can modify heart failure's disease course, increasing the risk of adverse outcomes, including rehospitalizations, prolonged hospital stays, and even mortality, mainly in the context of heart failure with reduced ejection fraction (8,9). Nonetheless, the knowledge of the potential interactions and effect modifications that type 2 diabetes mellitus can elicit on mortality-associated risk factors is still poorly understood (10). Understanding these is crucial for an optimal approach and adequate guiding of the patient's management to achieve the expected goals (11). The present study aimed to characterize the risk factors for mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus from RECOLFACA and evaluate the potential effect modifications by type 2 diabetes mellitus over other risk factors.

Materials and methods

Study design and population

The RECOLFACA is a prospective cohort study conducted at 60 medical centers, heart failure clinics, and cardiology outpatient centers in Colombia. Patient enrollment started in February 2017 and ended in October 2019. It included all adult patients (older than 18 years) with a clinical diagnosis of heart failure of any etiology based on the guideline recommendations at the time of inclusion, with at least one hospitalization due to heart failure in the 12 months before enrollment. Specific inclusion and exclusion criteria, along with additional methodologic characteristics of the registry, are described elsewhere (12,13).

Data collection

Information regarding sociodemographic, clinical, and laboratory variables was registered at baseline. Type 2 diabetes mellitus diagnosis was based on self-report, laboratory test results (fasting glucose level > 125 mg/dl or glycated hemoglobin [HbA1c] of more than 7%), or glucose-lowering therapy use. Heart failure severity was assessed using the New York Heart Association (NYHA) classification.

An ischemic disease diagnosis was registered if the patient underwent a coronary revascularization procedure or if a previous myocardial infarction history was present. The following comorbidities were assessed: chronic kidney disease, arterial hypertension, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), thyroid disease, and dyslipidemia. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated with the MDRD formula, and an eGFR < 60 ml/min/1.73 m² was considered the cut-off for chronic kidney disease. Available data on additional echocardiographic variables was registered. The left ventricle ejection fraction variable was available from 2041 patients (81.2%), 502 from the type 2 diabetes mellitus group (80.9%) and 1539 from the non-type 2 diabetes mellitus group (81.3%), the systolic diameter of the left ventricle variable was available from 1305 patients (51.9%), 299 from the type 2 diabetes mellitus group (48.2%) and 1006 from the non-type 2 diabetes mellitus group (53.1%), and the valvular pathology variable was available from all patients. We considered triple therapy as the presence of the prescription of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or angiotensin receptor blocker (ARB), plus a beta-blocker and a mineralocorticoid receptor antagonist.

Outcomes

The primary outcome of the study was all-cause mortality. Data on this outcome was collected using a questionnaire applied by each heart failure clinic and center two times per year. The current results represent the data from the follow-up performed after six months of enrollment into the registry. Each center also reviewed each patient's clinical records to assess specific data about the outcomes.

Statistical analysis

At first, the total sample was divided into two groups (diabetics vs. non-diabetics). Baseline characteristics were described as medians and quartiles for quantitative variables, or absolute counts, proportions and percentages for categorical variables. Differences between groups were assessed using Pearson's chi square and Fisher's exact tests for categorical variables and Mann-Whitney U tests for quantitative variables. The cumulative incidence of the mortality events was calculated with their respective 95% confidence intervals. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and adjusted Cox proportional hazard models.

A multivariable Cox regression model including all the variables significantly associated with mortality was generated; after this, variables independently associated with this outcome were selected. The final model included all the independent predictors of mortality and was also adjusted by age, sex, chronic kidney disease diagnosis, NYHA classification, and left ventricle ejection fraction. Effect modification was assessed using multiple Cox regression and the Mantel-Haenszel method.

In summary, an effect modifier corresponds to a variable that differentially modifies a risk factor's observed effect regarding a determined outcome. This results in different risk estimates between the evaluated groups when the effect modifier is present. A p value less than 0.05 (two-tailed test) was considered as statistically significant. All analyses were performed using statistical package Stata™, version 15 (Station College, Texas USA).

Results

From the total 2528 patients included in RECOLFACA between February 2017 and October 2019, 2514 patients had information regarding type 2 diabetes mellitus diagnosis. The prevalence of type 2 diabetes mellitus among these patients was 24.6% (n = 620).

Baseline characteristics

No significant demographic differences were observed between the groups regarding sex, age, and ethnicity (table 1). However, patients with type 2 diabetes mellitus diagnosis had a significantly higher prevalence of hypertension, coronary disease, valvular disease, chronic kidney disease, and dyslipidemia. On the other hand, non-diabetic individuals had more frequently a diagnosis of atrial fibrillation, valvular disease, and Chagas' disease (table 1). Regarding the pharmacological therapy, patients with type 2 diabetes mellitus diagnosis were more frequently prescribed angiotensin receptor blockers, antiplatelets, and statins, while non-diabetics reported higher use of MRA, ACEI, and digoxin. Finally, diabetic patients showed a lower value of hemoglobin, and glomerular filtration rate while having a higher prevalence of electrolytic disorders.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients with heart failure diagnosis enrolled in the *Registro Colombiano de Insuficiencia Cardíaca* (RECOLFACA) by type 2 diabetes mellitus diagnosis

| | Type 2 diabetes mellitus (N = 2514) | | | p value |
|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----------------|---------|
| | No (n = 1894) n (%) | Yes (n = 620) n (%) | Total n (%) | |
| Sex | | | | 0.195 |
| Female | 790 (41.7) | 277 (44.7) | 1067 (42.4) | |
| Male | 1104 (58.3) | 343 (55.3) | 1447 (57.6) | |
| Age (years) | 69 (59.78) | 69 (62.77) | 69 (59.78) | 0.443 |
| Race | | | | 0.400 |
| Asian | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.0) | |
| White | 85 (4.5) | 31 (5.0) | 116 (4.6) | |
| Indigenous | 9 (0.5) | 1 (0.2) | 10 (0.4) | |
| Hispanic | 1398 (73.8) | 455 (73.4) | 1853 (73.7) | |
| Mestizo | 342 (18.1) | 116 (18.7) | 458 (18.2) | |
| African-American | 60 (3.2) | 16 (2.6) | 76 (3.0) | |
| Hypertension | 1283 (67.7) | 528 (85.2) | 1811 (72.0) | < 0.001 |
| Alcoholism | 69 (3.6) | 17 (2.7) | 86 (3.4) | 0.284 |
| Cancer | 75 (4.0) | 26 (4.2) | 101 (4.0) | 0.797 |
| Depression | 34 (1.8) | 13 (2.1) | 47 (1.9) | 0.630 |
| Dementia | 17 (0.9) | 5 (0.8) | 22 (0.9) | 0.833 |
| Coronary disease | 482 (25.4) | 224 (36.1) | 706 (28.1) | < 0.001 |
| COPD | 328 (17.3) | 113 (18.2) | 441 (17.5) | 0.606 |
| Atrial fibrillation | 456 (24.1) | 104 (16.8) | 560 (22.3) | < 0.001 |
| Thyroid disease | 279 (14.7) | 109 (17.6) | 388 (15.4) | 0.088 |
| Chronic kidney disease | 257 (13.6) | 177 (28.5) | 434 (17.3) | < 0.001 |
| Valvular disease | 342 (18.1) | 87 (14.0) | 429 (17.1) | 0.021 |
| Smoking habits (former or current) | 341 (18) | 112 (18.1) | 453 (18) | 0.836 |
| CABG | 109 (5.8) | 61 (9.8) | 170 (6.8) | < 0.001 |
| Dyslipidemia | 427 (22.5) | 220 (35.5) | 647 (25.7) | < 0.001 |
| Ischaemic heart disease | 475 (25.1) | 218 (35.2) | 693 (27.6) | < 0.001 |
| Chagas' disease | 76 (4.0) | 12 (1.9) | 88 (3.5) | 0.015 |
| NYHA | | | | 0.094 |
| I | 241 (12.7) | 57 (9.2) | 298 (11.9) | |
| II | 998 (52.7) | 352 (56.8) | 1350 (53.7) | |
| III | 565 (29.8) | 182 (29.4) | 747 (29.7) | |
| IV | 90 (4.8) | 29 (4.7) | 119 (4.7) | |
| ACC/AHA classification | | | | 0.805 |
| C | 1792 (94.6) | 585 (94.4) | 2377 (94.6) | |
| D | 102 (5.4) | 35 (5.7) | 137 (5.5) | |
| ACEI | 674 (35.6) | 172 (27.7) | 846 (33.7) | < 0.001 |
| ARB | 766 (40.4) | 303 (48.9) | 1069 (42.5) | < 0.001 |
| Diuretics | 1257 (66.4) | 436 (70.3) | 1693 (67.3) | 0.068 |
| Beta-blockers | 1639 (86.5) | 550 (88.7) | 2189 (87.1) | 0.162 |
| ARNI | 176 (9.3) | 69 (11.1) | 245 (9.7) | 0.181 |
| MRA | 1082 (57.1) | 317 (51.1) | 1399 (55.6) | 0.009 |
| Ivabradine | 111 (5.9) | 39 (6.3) | 150 (5.9) | 0.790 |
| Digoxin | 206 (10.9) | 45 (7.3) | 251 (10.0) | 0.009 |
| Nitrates | 62 (3.3) | 29 (4.7) | 91 (3.6) | 0.104 |
| Antiagregants | 804 (42.4) | 356 (57.4) | 1160 (46.1) | < 0.001 |
| Statins | 984 (52.0) | 407 (65.6) | 1391 (55.3) | < 0.001 |
| Anticoagulants | 506 (26.7) | 137 (22.1) | 643 (25.6) | 0.022 |
| Pacemaker | | | | 0.975 |
| Dual-chamber | 73 (3.9) | 25 (4.0) | 98 (3.9) | |
| Single-chamber | 37 (2.0) | 12 (1.9) | 49 (2.0) | |
| Other implantable devices | | | | 0.826 |
| ICD | 286 (15.1) | 84 (13.6) | 370 (14.7) | |
| Resynchronization therapy | 35 (1.8) | 13 (2.1) | 48 (1.9) | |
| ICD + resynchronization therapy | 98 (5.2) | 29 (4.7) | 127 (5.1) | |
| Sinus rhythm | 636 (33.6) | 231 (37.3) | 867 (34.5) | 0.094 |
| QRS complex | | | | |
| < 120 ms | 633 (33.4) | 200 (32.3) | 833 (33.1) | 0.785 |
| > 120 ms | 42 (2.2) | 17 (2.7) | 59 (2.3) | |
| LV diastolic diameter | 57 (48-65) | 55 (48-63) | 57 (48-65) | 0.045 |
| LVEF | 32 (25-42) | 33 (25-42) | 33 (25-42) | 0.645 |
| Hemoglobin (mg/dl) | 13 (12.14) | 12 (11.14) | 13 (12.14) | < 0.001 |
| Anemia | 494 (35.4) | 232 (48.3) | 726 (38.7) | < 0.001 |
| Serum creatinine | 1.1 (0.9-1.35) | 1.2 (0.9-1.6) | 1.1 (0.9-1.4) | < 0.001 |
| GFR (ml/min/1.73 m ³) | 59 (44.78) | 53 (36.74) | 57 (43.77) | < 0.001 |
| Hyponatremia | 1079 (56.9) | 390 (62.9) | 240 (9.5) | < 0.001 |
| Hyperkalemia | 113 (8.3) | 63 (12.6) | 176 (9.4) | 0.005 |
| NT-proBNP | 2151 (855-5089) | 2795 (1002-6857) | 2255 (950-5594) | 0.101 |

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CABG: Coronary artery bypass grafting; NYHA: New York Heart Association; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blockers; ARNI: Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor; MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist; ICD: Implantable cardioverter defibrillator; LV: Left ventricle; LVEF: Left ventricular ejection fraction; GFR: Glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide

Table 2. Factors independently associated with short-term mortality in the current cohort of heart failure patients. The logistic regression model was also adjusted by age, sex, chronic kidney disease, New York Heart Association classification, and left ventricular ejection fraction.

| Factor | Hazard ratio (95% CI) | P value |
|----------------|-----------------------|---------|
| COPD | 1.76 (1.03-3.02) | 0.039 |
| Sinus rhythm | 0.56 (0.34-0.92) | 0.022 |
| Triple therapy | 0.41 (0.23-0.73) | 0.003 |
| Nitrates use | 3.01 (1.19-7.63) | 0.020 |
| Statins use | 0.48 (0.28-0.80) | 0.005 |
| Anemia | 1.85 (1.12-3.04) | 0.016 |
| Hyperkalemia | 3.09 (1.64-5.83) | 0.001 |

CI: Confidence interval; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Mortality and associated factors

The median follow-up time was 215 days (Q₁: 188; Q₃: 254). A total of 170 patients (6.76%) died during the follow-up, for a mortality rate of 0.29 per 1,000 person-years (95% CI: 25.4-34.5). Significantly higher mortality was observed in the type 2 diabetes mellitus group than in the non-diabetic group (8.9% vs. 6.1%, respectively; $p = 0.016$). Supplementary table 1 summarizes the association between the evaluated variables and mortality using a bivariate analysis. From these variables, we included those that were significantly associated with mortality in the multivariable Cox regression model. Finally, after adjusting by age, sex, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, NYHA classification, and left ventricle ejection fraction, seven independent predictors of short-term mortality were identified (table 2).

Furthermore, we also analyzed the variables associated with mortality in the type 2 diabetes mellitus subgroup (table 3). In this specific sub-group, only chronic kidney disease, smoking status, statins use, anticoagulants use, left ventricle diastolic diameter, and anemia were significantly associated with the mortality outcome, being some of these factors different from those observed in the general cohort. The multivariate analysis showed that only the left ventricle diastolic diameter was an independent mortality predictor in the type 2 diabetes mellitus group (HR = 0.96; 95% CI: 0.93-0.98).

Interaction and effect modification by diabetes mellitus

There were relevant differences when assessing the independent factors by the type 2 diabetes mellitus group. At first, patients receiving triple medical therapy in the non-type 2 diabetes mellitus group had significantly lower mortality than those not receiving this therapeutic scheme.

On the other hand, the incidence of mortality was not statistically different in the group of patients with type 2 diabetes mellitus (figure 1). A similar result was observed regarding the report of sinus rhythm in the last electrocardiogram performed. No additional significant differences were observed for the other independent predictor variables.

Despite these findings, there was no evidence of effect modification by type 2 diabetes mellitus on the relationship between any of the independent predictors and all-cause mortality (figure 2). Furthermore, no interaction terms by type 2 diabetes mellitus were observed in the assessed sample (figure 2). Nevertheless, an interesting result was observed when assessing smoking history. Although it was not an independent predictor of short-term mortality in the general cohort, patients with type 2 diabetes mellitus and tobacco consumption (current or former) had a significantly higher risk of mortality (HR

= 1.84; 95% CI: 1.01-3.35) while the difference was not statistically significant in non-diabetic individuals (HR = 0.61; 95% CI: 0.35-1.11). Moreover, a significant effect modification by type 2 diabetes mellitus on the association between tobacco consumption and mortality was observed (p value = 0.005), along with a significant interaction term between both variables (p value for interaction = 0.010).

Table 3. A bivariate analysis evaluating the association between the sociodemographic and clinical variables with short-term all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus diagnosis of the *Registro Colombiano de Insuficiencia Cardíaca* (RECOLFACA)

| | Alive (n = 565) n (%) | Dead (n = 55) n (%) | Total (N = 620) n (%) | p value |
|------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| Sex | | | | |
| Female | 250 (44.25) | 27 (49.09) | 277 (44.68) | 0.490 |
| Male | 315 (55.75) | 28 (50.91) | 343 (55.32) | |
| Age (years) | 69 (62.77) | 69 (63.79) | 69 (62.77) | 0.453 |
| Race | | | | |
| Asian | 1 (0.18) | 0 (0) | 1 (0.16) | |
| White | 29 (5.13) | 2 (3.64) | 31 (5) | |
| Indigenous | 1 (0.18) | 0 (0) | 1 (0.16) | 0.167 |
| Hispanic | 420 (74.34) | 35 (63.64) | 455 (73.39) | |
| Mestiza | 102 (18.05) | 14 (25.45) | 116 (18.71) | |
| African-American | 12 (2.12) | 4 (7.27) | 16 (2.58) | |
| Hypertension | 478 (84.60) | 50 (90.91) | 528 (85.16) | 0.209 |
| Current alcoholism | 14 (2.48) | 3 (5.45) | 17 (2.74) | 0.197 |
| Cancer | 21 (3.72) | 5 (9.09) | 26 (4.19) | 0.058 |
| Coronary disease | 200 (35.40) | 24 (43.64) | 224 (36.13) | 0.225 |
| COPD | 99 (17.52) | 14 (25.45) | 113 (18.23) | 0.146 |
| Atrial fibrillation | 92 (16.28) | 12 (21.82) | 104 (16.77) | 0.294 |
| Thyroid disease | 96 (16.99) | 13 (23.64) | 109 (17.58) | 0.216 |
| Chronic kidney disease | 153 (27.08) | 24 (43.64) | 177 (28.55) | 0.009 |
| Valvular disease | 80 (14.16) | 7 (12.73) | 87 (14.03) | 0.770 |
| Smoking habits (former or current) | 96 (16.99) | 16 (29.09) | 112 (18.06) | 0.026 |
| CABG | 57 (10.09) | 4 (7.27) | 61 (9.84) | 0.503 |
| Dyslipidemia | 206 (36.46) | 14 (25.45) | 220 (35.48) | 0.103 |
| Chagas disease | 11 (1.95) | 1 (1.82) | 12 (1.94) | 0.947 |
| NYHA | | | | |
| I | 54 (9.56) | 3 (5.45) | 57 (9.19) | |
| II | 325 (57.52) | 27 (49.09) | 352 (56.77) | 0.167 |
| III | 162 (28.67) | 20 (36.36) | 182 (29.35) | |
| IV | 24 (4.25) | 5 (9.09) | 29 (4.68) | |
| ACC/AHA classification | | | | |
| C | 533 (94.34) | 52 (94.55) | 585 (94.35) | 0.949 |
| D | 32 (5.66) | 3 (5.45) | 35 (5.65) | |
| Triple therapy | 242 (42.83) | 24 (43.64) | 266 (42.90) | 0.908 |
| Diuretics | 391 (69.20) | 45 (81.82) | 436 (70.32) | 0.051 |
| Digoxin | 40 (7.08) | 5 (9.09) | 45 (7.26) | 0.583 |
| Nitrates | 24 (4.25) | 5 (9.09) | 29 (4.68) | 0.104 |
| Antiplatelet | 328 (58.05) | 28 (50.91) | 356 (57.42) | 0.306 |
| Statins | 380 (67.26) | 27 (49.09) | 407 (65.65) | 0.007 |
| Anticoagulants | 117 (20.71) | 20 (36.36) | 137 (22.10) | 0.008 |
| Pacemaker | | | | 0.054 |
| Dual-chamber | 24 (4.25) | 1 (1.81) | 25 (4.42) | |
| Single-chamber | 9 (1.59) | 3 (5.45) | 12 (2.12) | |
| Other implantable devices | | | | 0.181 |
| ICD | 94 (16.64) | 12 (21.82) | 106 (17.10) | |
| Resynchronization therapy | 10 (1.77) | 3 (5.45) | 13 (2.10) | |
| ICD + resynchronization therapy | 27 (4.78) | 2 (3.62) | 29 (4.68) | |
| Sinusal rhythm | 213 (68.93) | 18 (72) | 231 (69.16) | 0.749 |
| Prolonged QRS complex | 126 (40.78) | 8 (32) | 134 (40.12) | 0.389 |
| LV diastolic diameter | 55 (48.63) | 50.5 (3958) | 55 (4863) | 0.015 |
| LVEF | 34 (25.43) | 28 (2040) | 33 (2542) | 0.101 |
| Anemia | 212 (48.51) | 20 (46.51) | 232 (48.33) | 0.007 |
| Serum creatinine | 1.2 (0.93-1.60) | 1.29 (1.1.8) | 1.2 (0.95-1.61) | 0.409 |
| GFR (ml/min/1,73 m ³) | 53.35 (36.05-75.24) | 52.37 (33.05-66.58) | 53.3 (35.71-74.21) | 0.521 |
| Hyponatremia | 61 (14.59) | 9 (21.43) | 70 (15.22) | 0.240 |
| Hyperkalemia | 54 (11.82) | 9 (20.45) | 63 (12.57) | 0.099 |
| NT-proBNP | 2790 (1099-5896) | 9496 (996- 1671) | 2795 (1002-6857) | 0.254 |

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CABG: Coronary artery bypass grafting; NYHA: New York Heart Association; ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association; ACEI: Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB: Angiotensin receptor blockers; ARNI: Angiotensin receptor-neprilysin Inhibitor; MRA: Mineralocorticoid receptor antagonist; ICD: Implantable cardioverter defibrillator; LV: Left ventricle; LVEF: Left ventricular ejection fraction; GFR: Glomerular filtration rate; NT-proBNP: N-terminal pro b-type natriuretic peptide

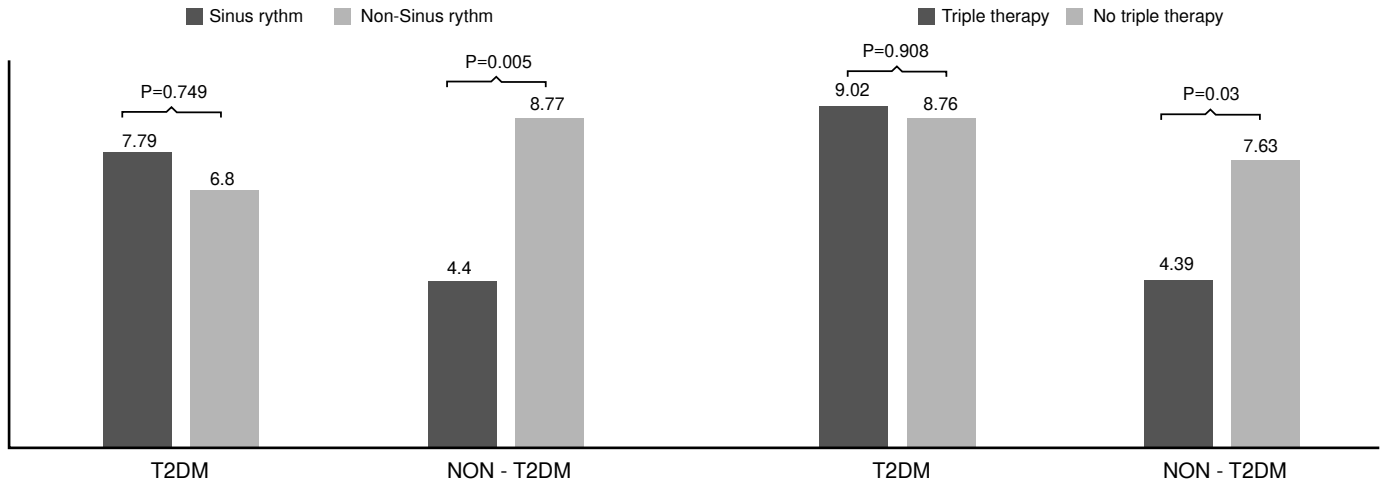


Figure 1. Mortality in patients according to sinus rhythm and triple therapy [angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)/angiotensin receptor blocker (ARB), beta-blocker and mineralocorticoid receptor antagonist (MRA)] by type 2 diabetes mellitus group.

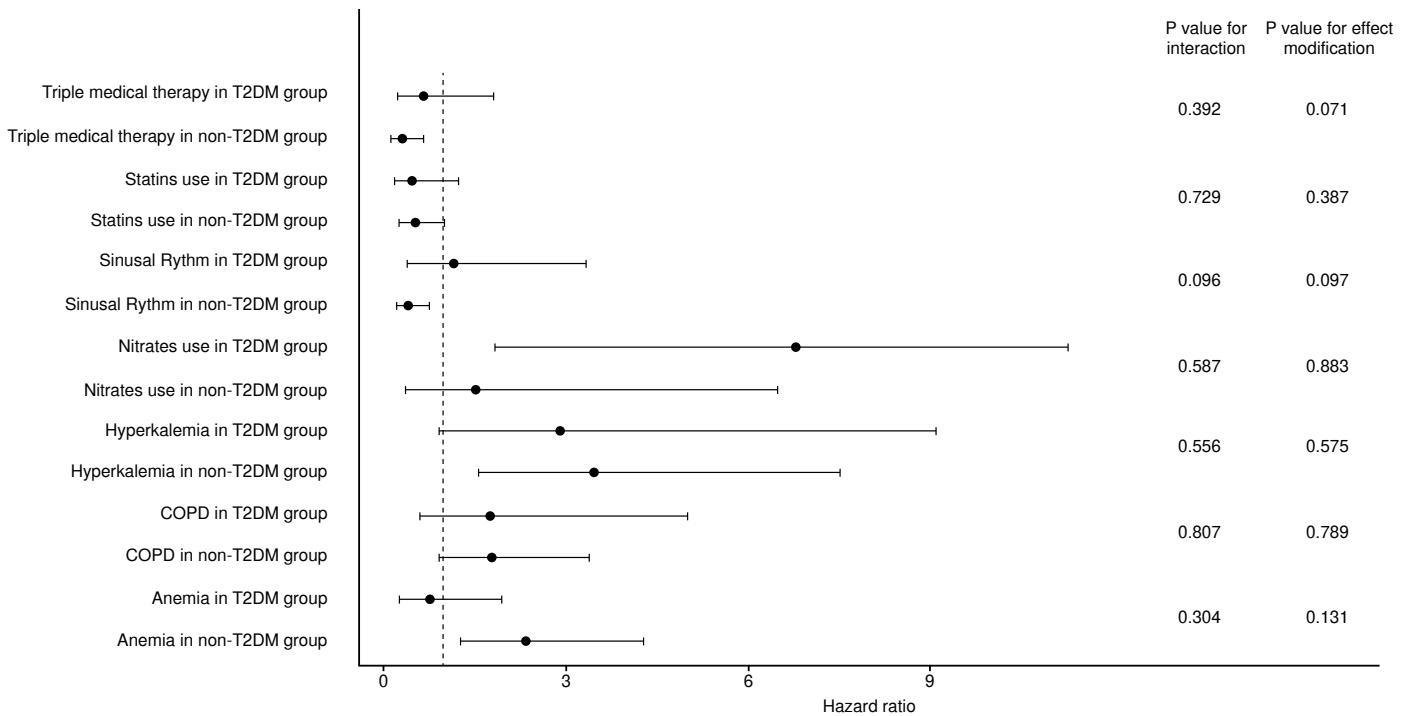


Figure 2. Adjusted association of each independent predictor by type 2 diabetes mellitus group and all-cause mortality. The p value for effect modification was calculated using the Mantel-Haenszel test of homogeneity.

Discussion

In the present study, the differential characteristics of patients with heart failure with and without type 2 diabetes mellitus enrolled in the RECOLFACA were described. Almost one-fourth of the patients with heart failure from the registry had a concomitant diagnosis of type 2 diabetes mellitus, highlighting a lower use of MRA, ACEI, and digoxin in these patients, along with a higher prevalence of chronic kidney disease, anemia, and electrolytic disorders. Finally, type 2 diabetes mellitus had a higher risk of mortality in the univariate analysis. Only COPD, nitrate use, anemia, and hyperkalemia were independently associated with higher mortality risk in the general cohort. In contrast, sinus rhythm, triple therapy with ACEI/ARB, MRA and beta-blockers,

and statin use were associated with a lower risk of this outcome. Regarding the type 2 diabetes mellitus group, only left ventricle diastolic diameter was independently associated with mortality.

Finally, in our registry, type 2 diabetes mellitus diagnosis did not modify the effect of independent predictors of all-cause mortality in patients with heart failure after adjusting by relevant sociodemographic and clinical variables. Likewise, several studies have evaluated the potential effect modification that type 2 diabetes mellitus could exert in different contexts, but only some of those performed in cardiovascular disease settings have reported that type 2 diabetes mellitus does not modify mortality risk when several risk factors are present (10,14,15). The study by Selvarajah *et al.* (10), which evaluated patients with cardiovascular disease, observed that type 2 diabetes mellitus diagnosis did not modify the effect of renal impairment with all-cause mortality after a follow-up of 33.198 person-years. Similarly, Gerstein *et al.* (14) observed that microalbuminuria was an independent risk factor for all-cause mortality both in patients with and without type 2 diabetes mellitus diagnosis. On the other hand, Ahmed *et al.* (15) reported that type 2 diabetes mellitus modified the effect of eGFR regarding all-cause mortality risk; however, their analysis was not adjusted by albuminuria, which precluded a more precise assessment due to the impact of albuminuria in the risk of mortality.

In regard to the higher mortality found in the type 2 diabetes mellitus group when compared to non-diabetics, our results coincide with those reported in the meta-analysis performed by Dauriz *et al.* (16), where they found approximately 30% increased risk of all-cause death. Moreover, they reported that nearly one-quarter of the patients with heart failure had diabetes, similar to what we reported in the RECOLFACA. The AMERICCAASS is a recent registry that also included heart failure patients older than 18 years, that reported a similar finding of 28% patients with heart failure and diabetes in their results from the first 1,000 patients enrolled from different Latin American countries, including Colombia (17). Another large registry that analyzed data from more than 45,000 patients from different continents, including Latin America, was the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry, where approximately 30% of increased mortality in diabetic group vs. non-diabetics was also found. However, the inclusion criteria of the REACH registry are different from ours as they not only included patients older than 18 years with heart failure, but all patients ≥ 45 years old that had established atherosclerosis or ≥ 3 risk factors for atherosclerosis, hence, the results are not comparable to ours.

In our study patients with type 2 diabetes mellitus and tobacco consumption had a significantly higher risk of mortality. A related finding was reported by the study of Jeong *et al.* (18) where they analyzed data from 349,137 type 2 diabetes mellitus Korean patients with current or history of smoking. In their study they reported that smoking cessation was associated with a 10% lower risk of all-cause mortality. However, contrary to our study, the population they studied did not have heart failure as a baseline condition, hence, our results are not completely comparable. This could suggest that the higher risk of mortality seen between patients with type 2 diabetes mellitus and tobacco consumption (current or former), has no direct relation to the heart failure diagnosis they had.

Our results regarding the variables that are independently associated with higher mortality risk in the general cohort coincide with previous reports.

Although few studies have analyzed the prognosis of patients with heart failure and COPD, it has been reported as an independent predictor of death and heart failure hospitalization when reported in multivariable models (19). Only one study has explored the causes of increased mortality (20).

According to a study with 4606 acute care patients with congestive heart failure, the use of nitrates is associated with increased relative risk of in-hospital mortality (21). Anemia has been found as an independent predictor by multiple studies, including the study by Gupta *et al.* (22) where they found that anemia emerged as an independent predictor of all-cause mortality and heart failure hospitalizations at the end of the follow-up, and the recent study by Köseoğlu *et al.* (23) who found similar results. Lastly, hyperkalemia is a known risk factor for mortality among critically ill patients and cardiac patients (24).

The systematic review of Girerd *et al.* (25) showed that the benefits of heart failure treatment appear to be similar in patients with type 2 diabetes mellitus as in non-diabetic patients, suggesting a lack of effect modification by this condition.

However, Kroon *et al.* (26) assessed the potential effect modification by type 2 diabetes mellitus in the association between B-type natriuretic peptide (BNP) and changes in left ventricular function markers in patients with incipient heart failure. In this study, type 2 diabetes mellitus modified BNP's effect over left ventricular mass index, left atrial volume * left ventricular mass index, and E/e' ratio, even after adjustment by sex, age, baseline left ventricular mass index, body mass index, and use of antihypertensives.

Finally, Ebong *et al.* (27) reported that type 2 diabetes mellitus, independently of its treatment and severity, modified the effect of the association between lipid fractions and incident heart failure, potentially due to the pathophysiological process of glucolipotoxicity. Although in our study type 2 diabetes mellitus was identified as a significant effect modifier of the impact of smoking habits and mortality, there are no previous reports on this specific topic. However, it is worth mentioning that cigarette smoking has been identified as a contributor to all-cause mortality in the general population, which is expected to be similar in type 2 diabetes mellitus patients (28). Moreover, among type 2 diabetes mellitus patients, cigarette smoking may accelerate cardiovascular disease mortality (29,30).

Regarding treatment, for several years, there were concerns about the use of beta-blockers in patients with type 2 diabetes mellitus due to the perceived risk of hypoglycemia, limiting their use in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus despite the benefit observed in heart failure trials (25,31). Furthermore, several clinical trials have reported that the impact of heart failure medical therapy on prospective outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus could be significantly different from the one observed in non-diabetic patients (32). Unfortunately, some of these trials were performed in the 80s and 90s; thus, these studies did not assess interactions and effect modifications.

A recent post-hoc analysis and meta-analysis have suggested that the efficacy of the therapy with ACEI/ARB, MRA, and beta-blockers is similar in heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus, observations that are consistent with the results of the present study (33-36). These findings' relevance lies in the possibility of promoting an optimal medical treatment for patients with heart failure despite being diabetic or not (37). To achieve this

goal, non-cardiologists who treat patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus should be invited to actively participate in the therapeutic optimization process and patient referral to specialized centers for interventional strategies. The involvement of nurses, general practitioners, internal medicine specialists, endocrinologists, and diabetologists in the process of up-titration of heart failure medications has been shown to be safe and efficient in achieving target doses of ACEI/ARB, MRA, and beta-blockers (36-38).

Finally, our findings showed that several comorbidities and clinical conditions were independently associated with a higher risk of short-term mortality in heart failure patients, which is consistent with the literature (39-42). The effect of these conditions on short term mortality risk was not modified by type 2 diabetes mellitus; nonetheless, we observed a significant effect modification by type 2 diabetes mellitus in the association between smoking status and mortality. This finding may derive from the common pathophysiological processes that both type 2 diabetes mellitus and smoking promote, which results in a higher incidence of macrovascular and microvascular complications due to a synergistic negative effect of these two conditions combined (43,44).

Limitations of the study

The present study had from several limitations. The RECOLFACA does not collect information regarding HbA1C levels or antidiabetic treatment; therefore, adjustment by these important variables was not possible. Moreover, no information was available on the duration and severity of type 2 diabetes mellitus, including organ involvement. In addition, only a short follow-up was available for the analyses, therefore limiting the precision of the calculated estimates. Lack of power could have been an issue in the present study, potentially leading to false non-significance when the interaction terms and effect modifications were assessed. Moreover, several potential sources of variation were not accounted for in the present study such as body mass index or other relevant diagnoses like asthma. Finally, it was not possible to have data from all patients regarding echocardiographic variables which could be a confounding factor. Therefore, our results should be interpreted with caution.

RECOLFACA is the largest multicentric registry from Colombian patients with heart failure. In this registry, patients with type 2 diabetes mellitus were less frequently treated with MRA, ACEI, and digoxin than non-diabetics while having a higher mortality rate. Moreover, several clinical conditions were independently associated with mortality in this registry. Our results also suggest that type 2 diabetes mellitus diagnosis does not modify the effect of the independent risk factors for mortality in heart failure evaluated. However, type 2 diabetes mellitus was observed to significantly modify the risk relation between mortality and smoking in patients with heart failure.

Competency in patient care and procedural skills: patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus in Colombia are less frequently treated with important heart failure drugs compared to non-diabetics, highlighting the need of optimizing the pharmacological therapy in this population. Finally, although type 2 diabetes mellitus did not modify the effect of mortality risk factors in heart failure, it seems it can elicit a relevant effect modification in the relationship between smoking history and mortality.

Translational outlook: Further research is needed to assess the role of type 2 diabetes mellitus as an effect modifier for risk factors of all-cause mortality in heart failure patients.

Acknowledgments

List of members of the RECOLFACA Group

Alberto Cadena, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia
 Alejandro D. Ochoa-Morón, Instituto Cardiovascular del Cesar - ICVC, Cesar, Colombia
 Alejandro Posada-Bastidas, Centro Cardiovascular Somer Incare, Rionegro, Colombia
 Álex Rivera-Toquica, Centro Médico para el Corazón, Clínica los Rosales, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia
 Alexis Llamas, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia
 Alfonso Muñoz-Velásquez, Institución Clínica Iberoamérica, Barranquilla, Colombia
 Álvaro H. Rodríguez-Cerón, Hospital Cardiovascular de Cundinamarca, Soacha, Colombia
 Andrés F. Buitrago, Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia
 Ángel A. García-Peña, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia
 Argemiro R. Martínez-Carvajal, Hospital Departamental Tomás Uribe Uribe, Tuluá, Colombia
 Armando Alcalá-Hernández, Procardio Caribe S.A.S., Barranquilla, Colombia
 Balkis Rolong, Cardiología Integral, Barranquilla, Colombia
 Carlos A. Rentería-Asprilla, Cardiodiagnóstico del Chocó, Quibdó, Colombia
 Carlos A. Arias-Barrera, Clínica Universitaria Colombia Colsanitas, Bogotá, Colombia
 Carlos A. Plata-Mosquera, Dime Clínica Neuro Cardiovascular, Cali, Colombia
 Clara I. Saldarriaga-Giraldo, Clínica Cardio VID, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
 Claudia Victoria Anchique, Mediagnóstica, Duitama, Colombia
 Diego H. Hoyos-Ballesteros, Centro Cardiovascular & Diabetes MASSALUD, Armenia, Colombia
 Edgar E. Castro-Osorio, SES Hospital Universitario de Caldas, Manizales, Colombia
 Eduardo J. Echeverri-Navarrete, Clínica de Occidente, Cali, Colombia
 Elkin G. Ramírez-Puentes, Sociedad Cardiológica Colombiana S.A.S., Villavicencio, Colombia
 Erika Martínez, IPS Salud Social, Barranquilla, Colombia
 Fernán Mendoza-Beltrán, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia
 Fernando Manzur-Jatín, Centro Diagnóstico Cardiológico, Cartagena, Colombia
 Fernando Rivera-Toquica, Virrey Solís IPS, Cali, Colombia
 Gary A. Baquero-Lozano, Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia
 Guillermo Trout Guardiola, Grupo Salud IPS, Santa Marta, Colombia
 Gustavo Moreno-Silgado, Hospicardio, Montería, Colombia
 Hugo E. Osorio-Carmona, Clínica Medilaser Neiva, Neiva, Colombia
 Jannes Buelvas-Herazo, Cardiodiagnóstico S.A., Barranquilla, Colombia
 Jorge A. Sandoval-Luna, Cardiología Siglo XXI, Ibagué, Colombia
 José I. Mosquera-Jiménez, Unidad Cardiológica del Cauca Única S.A.S., Popayán, Colombia

José L. Accini-Mendoza, Centro Científico Asistencial IPS S.A.S., Barranquilla, Colombia

Juan A. Cerón, Unimedic IPS, Pasto, Colombia

Juan C. García, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

Juan C. Ortega-Madariaga, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia

Juan D. López-Ponce de León, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

Juan F. Carvajal-Estupiñán, Instituto del Corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Julián R. Lugo-Peña, Clínicos IPS, Bogotá, Colombia

Julián Vanegas-Eljach, Clínica Avidanti, Manizales, Colombia

Lisbeth N. Morales-Rodríguez, Clínica Medilaser, Tunja, Colombia

Luis E. Echeverría-Correa, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia

Luis M. Ávila-Barros, Clínica Riohacha, Riohacha, Colombia

Luis Silva-Díaz-Granados, Clínica Chía, Chía, Colombia

Luz C. Zárate-Correa, Clínica Imbanaco, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

Marco A. De León-Espitia, Cardio Care Colombia SAS, Montería, Colombia

Mario H. Zarama-Márquez, Clínica Nuestra Señora de Fátima, Pasto, Colombia

Nelly Velásquez-López, Clínica Medellín, Medellín, Colombia

Nelson A. López-Garzón, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia

Nelson E. Murillo-Benítez, Angiografía de Occidente, Cali, Colombia

Óscar A. Pacheco-Jiménez, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

Óscar S. Rincón-Peña, Unidad de Diagnóstico Cardiovascular Sveins, Duitama, Colombia

Patricia Rodríguez-Gómez, Unidad Cardiológica de Cartagena, Cartagena, Colombia

Rafael I. Bustamante-Urzola, Rafael Bustamante y Compañía Ltda., Leticia, Colombia

Ricardo Gómez-Paláu, Clínica Amiga, Cali, Colombia

Rolando Palacio, Clínica Renacer, Riohacha, Colombia

Sebastián Campbell-Quintero, Clínica Mediláser, Florencia, Colombia

Silfriedo Arrieta-González, Hospital Universitario de Sincelejo, Sincelejo, Colombia

Viviana Quintero-Yepes, Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

References

1. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Stefanadis C. Diabetes mellitus and heart failure. *Eur Cardiol.* 2014;9:37-42. <https://doi.org/10.15420/ecr.2014.9.1.37>
2. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderón M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, *et al.* Burden of heart failure in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:1051-60. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.04.054>
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141:e139-596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
4. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10:107-11. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>
5. Rosano GM, Vitale C, Seferovic P. Heart failure in patients with diabetes mellitus. *Card Fail Rev.* 2017;3:52-5. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:20:2>
6. Kasznicki J, Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population – pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Med Sci.* 2014;10:546-56. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.43748>

7. Qazi MU, Malik S. Diabetes and cardiovascular disease: Original insights from the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8:43-8. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.12.008>
8. Ziaieian B, Hernández AF, DeVore AD, Wu J, Xu H, Heidenreich PA, *et al*. Long-term outcomes for heart failure patients with and without diabetes: From the Get with the Guidelines-Heart Failure Registry. *Am Heart J*. 2019;211:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.01.006>
9. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: Results from the National Inpatient Sample 2000-2010. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003023. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023>
10. Selvarajah S, Uiterwaal CSPM, Haniff J, van der Graaf Y, Visseren FLJ, Bots ML, *et al*. Renal impairment and all-cause mortality in cardiovascular disease: Effect modification by type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:198-207. <https://doi.org/10.1111/eci.12035>
11. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, van Belle E, Millaire A, de Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol*. 2003;2:1. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-2-1>
12. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga-Giraldo CI, Echeverría LE, Luna-Bonilla P, Grupo Investigador RECOLFACA. Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA): resultados. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28:334-42.
13. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga CI, Echeverría LE, Luna P, RECOLFACA research group. Colombian heart failure registry (RECOLFACA): Methodology and preliminary data. *Rev Colomb Cardiol*. 2021;28:217-30.
14. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, *et al*. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6. <https://doi.org/10.1001/jama.286.4.421>
15. Ahmed S, Cannon CP, Giugliano RP, Murphy SA, Morrow DA, Antman EM, *et al*. The independent and combined risk of diabetes and non-endstage renal impairment in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2008;131:105-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.09.006>
16. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, *et al*. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40:1597-605. <https://doi.org/10.2337/dc17-0697>
17. Gómez-Mesa JE, Gutiérrez-Posso JM, Escalante-Forero M, Córdoba-Melo BD, Cárdenas-Marín PA, Perna ER, *et al*. American registry of ambulatory or acutely decompensated heart failure (AMERICCAASS Registry): First 1000 patients. *Clin Cardiol*. 2024;47:e24182. <https://doi.org/10.1002/clc.24182>
18. Jeong SM, Yoo JE, Park J, Jung W, Lee KN, Han K, *et al*. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:193. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01930-4>
19. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>
20. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, *et al*. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: Data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007;13:797-804. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.07.012>
21. Mortality risk and patterns of practice in 4606 acute care patients with congestive heart failure. The relative importance of age, sex, and medical therapy. Clinical Quality Improvement Network Investigators. *Arch Intern Med*. 1996;156:1669-73.
22. Gupta K, Kalra R, Rajapreyar I, Joly JM, Pate M, Cribbs MG, Ather S, *et al*. Anemia, mortality, and hospitalizations in heart failure with a preserved ejection fraction (from the TOPCAT Trial). *Am J Cardiol*. 2020;125:1347-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.01.046>
23. Köseoğlu FD, Özlek B. Anemia and iron deficiency predict all-cause mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction: 6-year follow-up study. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14:209. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020209>
24. Brueske B, Sidhu MS, Schulman-Marcus J, Kashani KB, Barsness GW, Jentzer JC. Hyperkalemia is associated with increased mortality among unselected cardiac intensive

- care unit patients. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e011814. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011814>
25. Girerd N, Zannad F, Rossignol P. Review of heart failure treatment in type 2 diabetes patients: It's at least as effective as in non-diabetic patients! *Diabetes Metab.* 2015;41:446-55. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.06.004>
 26. Kroon MH, van den Hurk K, Alsema M, Kamp O, Stehouwer CDA, Henry RMA, *et al.* Prospective associations of B-type natriuretic peptide with markers of left ventricular function in individuals with and without type 2 diabetes: An 8-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2012;35:2510-4. <https://doi.org/10.2337/dc11-1959>
 27. Ebong IA, Goff DC, Rodríguez CJ, Chen H, Sibley CT, Bertoni AG. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail.* 2013;6:371-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000093>
 28. Cho MH, Lee K, Park SM, Chang J, Choi S, Kim K, *et al.* Effects of smoking habit change on all-cause mortality and cardiovascular diseases among patients with newly diagnosed diabetes in Korea. *Sci Rep.* 2018;8:5316. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23729-0>
 29. Suárez L, Barrett-Connor E. Interaction between cigarette smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol.* 1984;120:670-5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113933>
 30. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, *et al.* Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14:337-42.
 31. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients: Results from the national cooperative cardiovascular project. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:1388-94. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(99\)00383-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(99)00383-6)
 32. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J.* 2003;146:848-53. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00403-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00403-4)
 33. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson ColSW, Tu W, Maglione M, *et al.* Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: A meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529-38. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00262-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00262-6)
 34. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, *et al.* Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008;29:1377-85. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
 35. Erland E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: Effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:469-79. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00174-X)
 36. Rickli H, Steiner S, Müller K, Hess OM. Betablockers in heart failure: Carvedilol Safety Assessment (CASA 2-trial). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:761-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.11.025>
 37. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, Walsh HJ, Muncaster S, Whalley GA, *et al.* Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J.* 2002;23:139-46. <https://doi.org/10.1053/ehhj.2001.2712>
 38. Driscoll A, Srivastava P, Toia D, Gibcus J, Hare DL. A nurse-led up-titration clinic improves chronic heart failure optimization of beta-adrenergic receptor blocking therapy--a randomized controlled trial. *BMC Res Notes.* 2014;7:668. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-668>
 39. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:130-9. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfn013>

40. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S, Norwegian Heart Failure Registry. COPD predicts mortality in HF: The Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2010;16:225-9. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.12.002>
41. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, *et al.* Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:818-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.061>
42. Chairat K, Rattanaivanon W, Tanyasaensook K, Chindavijak B, Chulavatnatol S, Nathisuwan S. Relationship of anemia and clinical outcome in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction in a rural area of Thailand. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;30:100597. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100597>
43. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: A meta-analysis and systematic review. *Circulation.* 2015;132:1795-804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>
44. Campagna D, Alamo A, Di Pino A, Russo C, Calogero AE, Purrello F, *et al.* Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:85. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0482-2>

Comunicación breve

Uso de romiplostim en trombocitopenia inmunitaria: experiencia en Cuenca (Ecuador)

Héctor Chiang-Wong¹, Patricio González-Saldaña²

¹ Unidad de Hematología, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador

² Unidad de Patología Clínica, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador

Introducción. El consenso internacional y la guía del 2019 de la *American Society of Hematology*, establecieron a los análogos de la trombopoyetina como medicamentos de segunda línea para tratar la trombocitopenia inmunitaria primaria. En Ecuador, se comercializan dos trombomiméticos: romiplostim y eltrombopag.

Objetivos. Describir el uso de romiplostim en pacientes con trombocitopenia inmunitaria, en un hospital de tercer nivel en Cuenca (Ecuador).

Materiales y métodos. Se adelantó un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes con trombocitopenia inmunitaria y tratamiento con romiplostim. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, tratamientos previos a romiplostim, dosis, frecuencia, complicaciones, cambio de análogo de trombopoyetina y discontinuación de la terapia.

Resultados. Veintiún pacientes con trombocitopenia inmunitaria fueron tratados con romiplostim, con una mediana de 49 años. Todos recibieron corticoides como tratamiento de primera línea. Tres precisaron de intervalos más prolongados que el semanal, con dosis semanales menores de las recomendadas ($< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$). Por falta de eficacia, en seis pacientes se reemplazó la terapia con eltrombopag por romiplostim. Tres pacientes padecieron complicaciones trombóticas: dos, trombosis venosa portal, y uno, tromboembolia pulmonar. En cinco, se discontinuó el tratamiento con romiplostim, sin necesidad de reanudarlo.

Conclusiones. Romiplostim constituye un tratamiento de segunda línea para la trombocitopenia inmunitaria primaria. A pesar del reducido tamaño de la muestra, se observó que la administración temprana del medicamento puede minimizar toxicidades y riesgos infecciosos.

Palabras clave: trombocitopenia; trombopoyetina; Ecuador.

Romiplostim use in immune thrombocytopenia: Experience in Cuenca, Ecuador

Introduction. The international consensus and the American Society of Hematology guidelines from 2019 established thrombopoietin analogues as the second-line therapy for primary immune thrombocytopenia cases.

Objectives. To describe romiplostim usefulness in patients with immune thrombocytopenia in a third-level hospital in Cuenca, Ecuador.

Materials and methods. We conducted a descriptive and retrospective study in patients with immune thrombocytopenia treated with romiplostim. We evaluated the following variables: age, gender, previous therapies to romiplostim, dose, frequency, complications, change of thrombopoietin analogue, and treatment discontinuation.

Results. We included 21 patients with immune thrombocytopenia treated with romiplostim, with a median age of 49 years. All patients received corticosteroids as first-line treatment. Three patients required longer administration intervals (over a week), with weekly doses lower than those recommended ($< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$). Due to lack of efficacy, six patients replaced eltrombopag with romiplostim. Of the total, three suffered thrombotic complications: two had portal venous thrombosis, and one had pulmonary thromboembolism; five of the patients discontinued romiplostim scheme without resuming it.

Conclusions. Romiplostim constitutes a convenient second-line therapy in immune thrombocytopenia. Despite the small sample size, romiplostim early use can minimize toxicities and infectious risks.

Keywords: thrombocytopenia; thrombopoietin; Ecuador.

La trombocitopenia inmunitaria primaria es una enfermedad adquirida en la cual solo del 10 al 30 % de los pacientes muestra una mejoría clínica sostenida después del retiro de los corticoides como tratamiento de primera línea (1). En la actualidad, no existe consenso sobre cómo secuenciar o escalar los tratamientos de segunda línea, entre los que se encuentran los análogos de la trombopoyetina o trombomiméticos, el rituximab o la esplenectomía. La elección se basa en la duración de la enfermedad,

Recibido: 14/06/2023

Aceptado: 12/04/2024

Publicado: 16/04/2024

Citación:

Chiang-Wong H, González-Saldaña P. Uso de romiplostim en trombocitopenia inmunitaria: experiencia en Cuenca (Ecuador). *Biomédica*. 2024;44(Supl.1):198-204.

<https://doi.org/10.7705/biomedica.7059>

Correspondencia:

Héctor Chiang-Wong, Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador
Teléfono: +59 (3) 985 175 360
jhonjoy3@hotmail.com

Contribución de los autores:

Héctor Chiang-Wong: recolección de datos, análisis e interpretación de resultados y redacción del manuscrito

Patricio González-Saldaña: análisis e interpretación de resultados, evaluación estadística y diseño de figuras

Todos los autores participaron en la búsqueda bibliográfica, la revisión crítica y la aprobación final del manuscrito.

Financiación:

Los autores declaran no haber tenido financiación de ninguna fuente.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

la presencia de comorbilidades, la edad del paciente, los costos y la disponibilidad del tratamiento.

La *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA), han aprobado tres trombomiméticos para el manejo de la trombocitopenia inmunitaria primaria: romiplostim, eltrombopag y avatrombopag. Estos alcanzan tasas de mejoría clínica global del 75 al 80 % y son sostenidas en el 60 % de la población si su administración continúa por seis meses (1). En Ecuador, se comercializan dos tipos de trombomiméticos: romiplostim y eltrombopag.

A continuación, se presenta una serie de casos con 21 pacientes que requirieron romiplostim en un hospital de tercer nivel en Ecuador, con el objetivo de establecer su perfil de aplicación clínica y alternativa terapéutica.

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes mayores de quince años con trombocitopenia inmunitaria tratados con romiplostim entre agosto del 2015 y febrero del 2023. Se incluyeron pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Los datos se recopilaron a partir de las historias clínicas digitalizadas de un hospital de tercer nivel en Cuenca (Ecuador). Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, fases de trombocitopenia inmunitaria primaria, tratamientos previos al romiplostim, dosis, frecuencia, complicaciones, cambio de análogo de la trombopoyetina y discontinuación del tratamiento.

Con base en las guías de la *American Society of Hematology* del 2019, se establecieron las fases de la trombocitopenia inmunitaria primaria como de reciente diagnóstico (evolución inferior a tres meses), persistente (de tres meses a un año) y crónica (de un año o más).

Se consideró como 'mejoría sin tratamiento con romiplostim' un recuento plaquetario de 50.000 células/ μ l o más durante mínimo seis meses (veinticuatro semanas consecutivas) en ausencia de romiplostim u otro tratamiento concomitante o de rescate para trombocitopenia inmunitaria primaria.

El trabajo fue avalado por el Comité de Bioética del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca (Ecuador).

Análisis estadístico

Los datos de las variables descriptivas se recabaron con el programa Excel (Microsoft, Redmond, WA) y se analizaron con el *software* SPSS™, versión 25.0 para Windows (Chicago, IL). Se emplearon: la prueba U de Mann-Whitney para el análisis bivariado de contraste de dos medias independientes; el método de Kaplan-Meier, para los análisis de supervivencia, y el test de log *rank* (Mantel-Cox), para evaluar diferencias entre grupos. Se consideró como estadísticamente significativo un valor inferior a 0,05.

Resultados

Se revirtieron los porcentajes a números absolutos dado que el tamaño de la muestra es pequeño (menor de 40) y a que pueden prestarse para interpretaciones erróneas.

Veintiún pacientes con trombocitopenia inmunitaria fueron tratados con romiplostim, con una mediana de edad de 49 años ($IC_{95\%}$: 38,70-58,04), distribución multimodal y 12 de sexo femenino. El paciente de menor edad tenía 17 años y, el de mayor edad, 90 años.

Previa administración de romiplostim, todos los pacientes recibieron corticoides; 11 se sometieron a esplenectomía y a 14 se les prescribió rituximab. Cinco pacientes tenían lupus eritematoso sistémico.

Cuatro de los pacientes sufrían de trombocitopenia inmunitaria primaria de reciente diagnóstico, en seis, era persistente y, en once, de evolución crónica. La mediana de tiempo fue de 93 meses para la administración de romiplostim ($Q_1 = 51,5$ y $Q_3 = 106,5$) desde el diagnóstico de trombocitopenia inmunitaria primaria.

A dieciocho pacientes se les administró su dosis con frecuencia semanal; sin embargo, tres requirieron intervalos más prolongados (más de una semana), con dosis menores de las referenciadas en la ficha técnica ($< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ a la semana). Dos recibieron la dosis máxima permitida ($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ a la semana).

Tres pacientes presentaron complicaciones tromboticas, como trombosis venosa portal ($n = 2$) y tromboembolia pulmonar ($n = 1$).

En seis pacientes se cumplieron los criterios de 'mejoría sin tratamiento con romiplostim', con una mediana de seguimiento de siete meses ($Q_1 = 3,5$ y $Q_3 = 27,1$). Para este análisis, se excluyeron cinco pacientes por cambio a eltrombopag ($n = 3$), pérdida de seguimiento por la pandemia sanitaria ($n = 1$) y por falta de mejoría clínica ($n = 1$). En cinco se pudo discontinuar el romiplostim sin reanudarlo.

No se encontró evidencia estadísticamente significativa al comparar las variables evaluadas de los que continuaron con romiplostim y los que cumplieron los criterios de mejoría clínica (cuadro 1); a diferencia de los que recibieron rituximab y se sometieron a esplenectomía (figura 1 y 2).

Discusión

Pocos hospitales públicos en Ecuador acceden a los análogos de la trombopoyetina, por lo cual el rituximab y la esplenectomía continúan siendo las alternativas de manejo. La terapia "puente" con trombotiméticos previa a la esplenectomía, constituye una estrategia válida, si no se ha cumplido el año de diagnóstico.

Cuadro 1. Resultados de las pruebas U de Mann-Whitney

| Variable | p |
|--|-------|
| Edad | 1,000 |
| Sexo | 0,885 |
| Tiempo de diagnóstico (meses) | 0,563 |
| Tiempo de tratamiento (meses) | 0,186 |
| Esplenectomía | 0,105 |
| Rituximab | 0,724 |
| Eltrombopag | 0,635 |
| Otros medicamentos | 0,351 |
| Frecuencia de romiplostim | 0,683 |
| Dosis (> 50.000 plaquetas/ μl) | 0,048 |
| Lupus eritematoso sistémico | 0,342 |
| Trombosis | 0,683 |
| Trombocitosis | 0,952 |
| Clasificación de la trombocitopenia inmunitaria primaria | 0,085 |

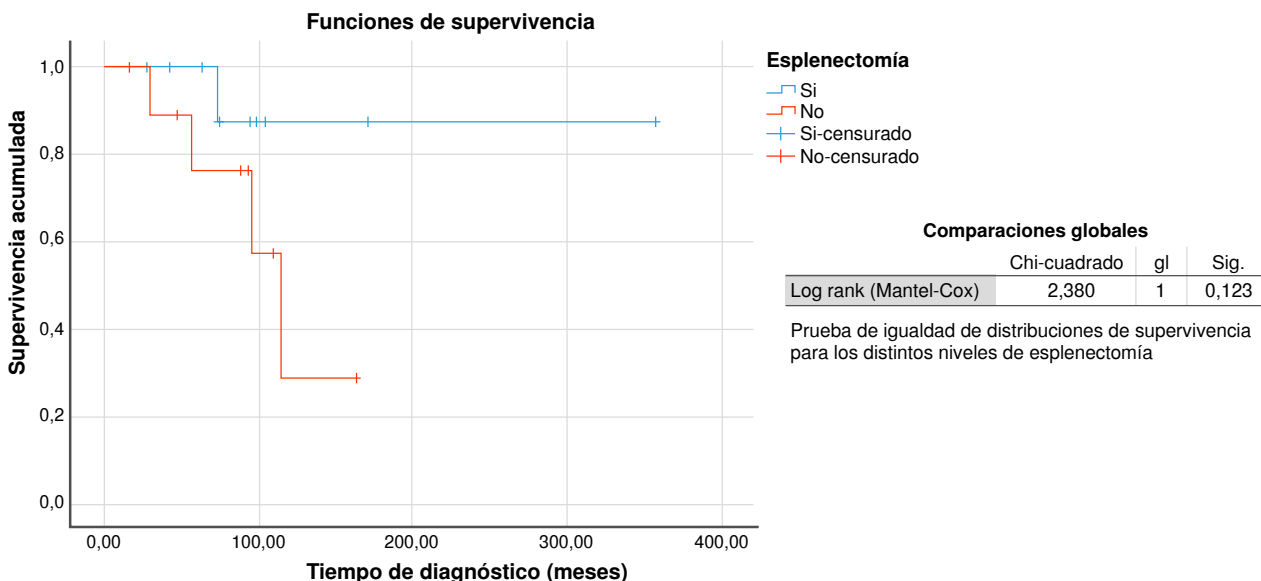


Figura 1. Comparación de curvas de supervivencia entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados

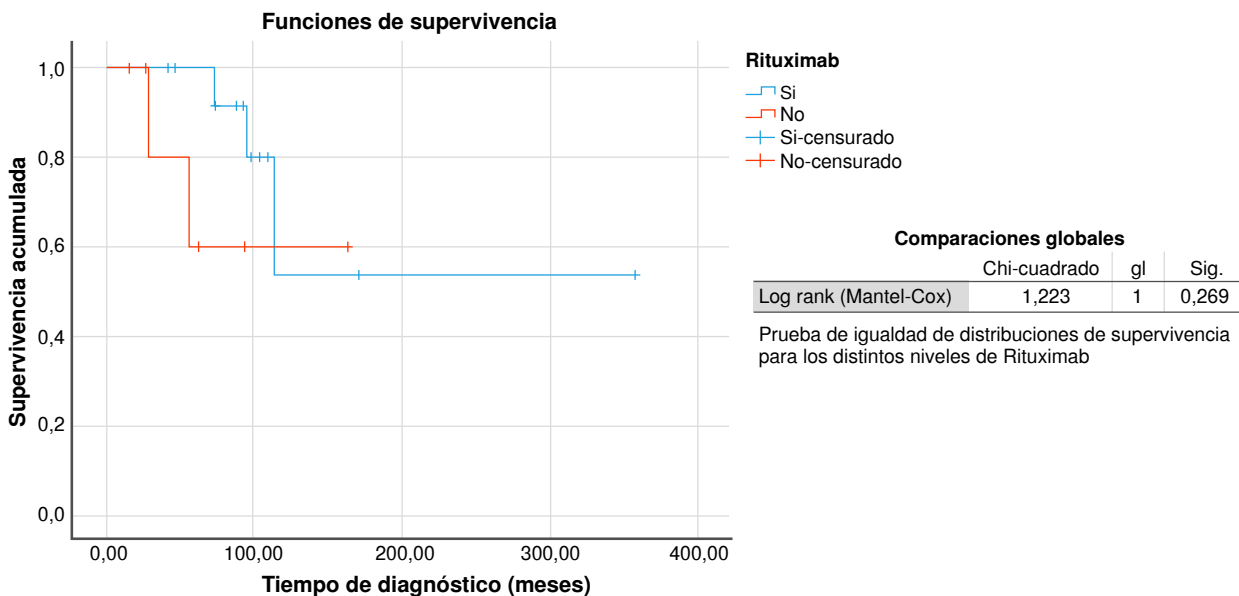


Figura 2. Comparación de curvas de supervivencia entre pacientes que recibieron rituximab y los que no recibieron

En un análisis retrospectivo de 194 pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria y sometidos a esplenectomía por vía laparoscópica, Zychowicz *et al.* demostraron que el grupo con recuentos por debajo de 50.000 plaquetas/ μl (9,09 %) no se asoció con tasas altas de complicaciones, en comparación con el grupo con recuentos por encima de 50.000 plaquetas/ μl (11,51 %) (2). Entre las complicaciones principales, se destacaron: neumonía (1,81 %), hematoma (1,81 %), absceso (1,81 %), sangrado (1,81 %) y pancreatitis aguda (1,81 %). En el presente estudio, los pacientes desestimados para esplenectomía tenían una edad superior a los 65 años, antecedente de lupus eritematoso sistémico o negaron el consentimiento.

Deshayes *et al.* llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico de 248 pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria, tratados con rituximab, en el cual valoraron su eficacia y seguridad a largo plazo. Con un seguimiento de 60 meses, 73 pacientes (29,4 %) presentaron una mejoría

clínica sostenida, mientras 24 tuvieron mejoría inicial con posterior recaída. Estos últimos fueron tratados nuevamente con rituximab y presentaron una mejoría del 92 % con una duración mayor del 54 % (3).

No hay estudios controlados aleatorizados que contrasten romiplostim con eltrombopag, pero sus tasas de mejoría clínica son similares. La administración de romiplostim es subcutánea y semanal, con una dosis inicial de 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a la semana, hasta una máxima de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a la semana, con el objetivo de lograr recuentos plaquetarios estables mayores de 50.000 células/ μl . Por otro lado, la administración de eltrombopag es oral (preferiblemente con el estómago vacío), diaria, con una dosis inicial de 50 mg/día (25 mg en casos de pacientes asiáticos o con hepatopatías), hasta una máxima de 75 mg/día.

La farmacocinética del romiplostim limita el empleo de intervalos de aplicación mayores a la semana, excepto si están en proceso de suspensión o con dosis mínimas (1). En el presente estudio, tres pacientes desarrollaron trombocitosis, a pesar de recibir dosis menores de las recomendadas (< 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a la semana).

Romiplostim refleja mayor fluctuación plaquetaria que eltrombopag, quizá por los períodos extendidos de uso o la absorción subcutánea errática. En los pacientes evaluados, se formularon puntos de corte plaquetarios mayores de los sugeridos en la ficha técnica, con el propósito de minimizar las fluctuaciones en la reducción de las dosis (200.000 plaquetas/ μl) y la suspensión transitoria del medicamento (400.000 plaquetas/ μl). Asimismo, al requerirse una suspensión de romiplostim de más de una semana, se aconsejó administrar, de manera gradual, del 10 al 25 % más de la dosis respecto a la última aplicada, para impedir una trombocitopenia de rebote.

El intercambio entre los análogos de la trombopoyetina fue efectivo para producir mejoría clínica solo en 50-80 %, lo que contrarresta la hipótesis de resistencia cruzada (2-6). En el presente trabajo, cuatro pacientes se cambiaron de romiplostim a eltrombopag por la dificultad de asistir al hospital para su administración, debido a su horario laboral o la lejanía del lugar de residencia; sin embargo, uno de ellos fue tratado nuevamente con romiplostim por falta de mejoría clínica. De ocho pacientes que recibieron inicialmente eltrombopag, seis se cambiaron a romiplostim por falta de eficacia del primero. Un paciente no mejoró con ninguno de los dos análogos de la trombopoyetina.

En un estudio retrospectivo de 303 pacientes, Ito *et al.* demostraron que la incidencia acumulativa de trombosis —arterial y venosa— 5 y 10 años después del uso de análogos de la trombopoyetina fue del 5,3 y el 10 %, respectivamente (7-9).

Kuter *et al.* identificaron un incremento en la tasa de eventos tromboembólicos en los pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica que recibieron romiplostim ($\text{IC}_{95\%}$: 6,1 por 100 pacientes al año), respecto a aquellos con trombocitopenia inmunitaria primaria persistente o de reciente diagnóstico ($\text{IC}_{95\%}$: 4,4 por 100 pacientes al año) (8).

Tres de los pacientes del presente estudio presentaron eventos trombóticos: uno presentó tromboembolia pulmonar (sin factores de riesgo) y dos padecieron trombosis venosa portal (un paciente con lupus eritematoso sistémico y el otro sin factores de riesgo).

En un estudio prospectivo de fase IV, Janssens *et al.* evaluaron la incidencia de la reticulina y el colágeno en las biopsias de médula ósea de 131 pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria que recibieron romiplostim después del primer, del segundo o del tercer año de administración. El 6,9 % tuvo un incremento mayor, igual a dos grados en la escala de Bauermeister. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, en el hospital se carece de criterios de vigilancia para la fibrosis medular (10).

Zaha *et al.* recopilaron trabajos clínicos de discontinuación de análogos de la trombopoyetina con sus porcentajes de mejoría clínica sin tratamiento: Leven *et al.* (33 %), Mahevas *et al.* (15 %), Cervinek *et al.* (24 %), González-López *et al.* (100 %), Newland *et al.* (75 %) y Marshall *et al.* (28 %) (11). En el presente estudio, en cinco de los 21 pacientes se pudo discontinuar la terapia con romiplostim sin necesidad de reanularlo.

Con la carencia de factores predictivos, se recomienda evitar el retiro del romiplostim si el paciente (11-14) presenta recuentos plaquetarios fluctuantes (< 30.000-50.000 células/ μ l) con dosis intermedias o altas, si el tiempo de administración es de seis meses o más o, si recibe simultáneamente otros medicamentos para la trombocitopenia (como corticoides), si recibe antiagregantes o anticoagulantes con plaquetas por debajo de las 100.000 células/ μ l, o si tiene comorbilidades que repercutan en la calidad de vida.

En la actualidad, catorce pacientes con trombocitopenia inmunitaria se benefician con análogos de la trombopoyetina en el hospital José Carrasco Arteaga: diez con romiplostim y cuatro con eltrombopag.

En el presente trabajo, se analizaron las características demográficas y las tasas de discontinuación de análogos de la trombopoyetina, semejantes a las descritas en la literatura, con predominio del sexo femenino y una mediana de edad entre la cuarta y quinta década de la vida.

Entre las limitaciones del estudio, se encuentra su carácter retrospectivo, el tamaño reducido de la muestra y su ejecución en un solo centro hospitalario.

Por la similitud de los sistemas sanitarios, podría crearse un registro de pacientes a nivel latinoamericano, esencial para establecer el mejor perfil clínico de aplicación de estos fármacos y su impacto económico.

En conclusión, el romiplostim es conveniente y seguro como medicamento de segunda línea para tratar la trombocitopenia inmunitaria primaria. A pesar del tamaño reducido de la muestra, se observó que la administración temprana del medicamento puede minimizar toxicidades y riesgos infecciosos.

Agradecimientos

A la Unidad de Hematología y al personal de enfermería del Centro de Biológicos y Terapia Autoinmune del Hospital José Carrasco Arteaga de Cuenca.

Referencias

1. Álvarez-Román MT, Berruero-Moreno R, Canaro-Hirnyk M, Entrena-Ureña L, Fernández-Fuertes F, González-López T, *et al.* Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Primera edición. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020.

2. Zychowicz A, Radkowiak, D Lasek A, Malczak P, Witowsky J, Major P, *et al.* Laparoscopic splenectomy for thrombocytopenia immune in patients with a very low platelet count. *Videosurgery Miniinv.* 2018;13:157-63. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2018.75847>
3. Deshayes S, Khellaf M, Zarour A, Layese R, Fain O, Terriou L, *et al.* Long-term safety and efficacy of rituximab in 248 adults with immune thrombocytopenia: Results at 5 years from the French prospective registry ITP-ritux. *Am J Hematol.* 2019;94:1314-24. <https://doi.org/10.1002/ajh.25632>
4. González-Porras J, Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719837906. <https://doi.org/10.1177/2040620719837906>
5. Álvarez-Román MT, Fernández-Bello I, Arias-Salgado EG, Rivas-Pollmar MI, Jiménez-Yuste V, Martín-Salces M, *et al.* Effects of thrombopoietin receptor agonists on procoagulant state in patients with immune thrombocytopenia. *Thromb Haemost.* 2014;112:65-72. <https://doi.org/10.1160/TH13-10-0873>
6. Provan D, Arnold D, Bussel J, Chong B, Cooper N, Gernsheimer T, *et al.* Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780-817. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812>
7. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel J. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. *Haematologica.* 2018;104:1112-23. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845>
8. Kuter DJ, Newland A, Chong B, Rodeghiero F, Romero M, Pabinger I, *et al.* Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: A subgroup analysis of integrated data from completed Romiplostim studies. *Br J Haematol.* 2019;3:503-13. <https://doi.org/10.1111/bjh.15803>
9. Ito S, Fujiwara S, Ikeda T, Toda Y, Mashima K, Umino K, *et al.* Evaluation of thrombotic events in patients with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2020;99:49-55. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03886-6>
10. Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, Chong B, Boda Z, Pabinger I, *et al.* Changes in bone marrow morphology in adults receiving Romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2016;95:1077-108. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2682-2>
11. Zaja F, Carpenedo M, Barate C, Borchiellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, *et al.* Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. *Blood Rev.* 2020;41:100647. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100647>
12. Cooper N, Hill Q, Grainger J, Westwod J, Bradbury C, Provan D, *et al.* Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: Results from a modified Delphi Panel. *Acta Haematol.* 2021;144:418-26. <https://doi.org/10.1159/000510676>
13. Neunert C, Terrel D, Arnold D, Buchanan G, Cines D, Cooper N, *et al.* American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3829-66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000966>
14. Lino M, Sakamoto Y, Sato T. Treatmentfree remission after thrombopoietin receptor agonist discontinuation in patients with newly diagnosed immune thrombocytopenia: An observational retrospective analysis in realworld clinical practice. *Int J Hematol.* 2020;112:159-68. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02893-y>