

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 12, número 1, 2025

En esta edición

Guías en vitamina D: de las recomendaciones generales a la individualización de la terapia

Análisis de la asociación entre el riesgo de diabetes y el riesgo cardiovascular en una población colombiana: resultados basados en las escalas de la Findrisk y la OPS

Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardíaca en pacientes con falla cardíaca

Clinical and treatment response differences according to age and gender in patients with acromegaly in Colombia: A retrospective study

Valores de referencia para TSH y T4 libre en la población de Medellín, Colombia

Eficacia y seguridad de la tecnología en diabetes en el adulto mayor: una revisión narrativa

Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita

Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa

La Endocrinología en la obra de Gabriel García Márquez

Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025



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



¿Cómo iniciar Toujeo®?

insulina glargina 300U/mL

Toujeo®, indicada para su paciente con DM2 que requiere insulina basal¹



Inicie Toujeo® así:

Paciente	Dosis
Paciente nuevo a insulina ¹	0,2 u/kg/día una vez al día
Paciente en tratamiento previo con IB* una vez al día ¹	El cambio puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis de la IB anterior
Paciente en tratamiento previo con IB* dos veces al día ¹	La dosis inicial recomendada de Toujeo es del 80% de la dosis diaria total de la insulina basal anterior, una vez al día.

* Insulina Basal

Referencia:

1. Información para prescribir de **TOUJEO®**, acorde a cada país.

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

Sanofi no promociona ni promueve el uso de sus productos/ medicamentos en forma diferente al aprobado por la Autoridad regulatoria e incluida en la información de prescripción o ficha técnica.

Mayor información a disposición en el Departamento Médico:

En Colombia: Sanofi-Aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73 - Edificio City Business, Piso 8, Bogotá D.C. Teléfono: 621 4400 - Fax: 744 4237 infomedica.colombia@sanofi.com

Centroamérica y Caribe: Sanofi-Aventis de Panamá S.A. Torre Evolution, piso 32, Calle 50 y Av. Aquilino de la Guardia Obarrio- Cuidad de Panamá, República de Panamá Telf.: (507) 382-9500.

Centroamérica y Caribe: infomed.pac@sanofi.com Sitio web:

<http://www.sanofi.com.pa/l/pa/sp/index.jsp>

En Perú: Sanofi-Aventis del Perú. Av. Javier Prado Este 444 Piso 15, San Isidro, Telf. (+511) 631-9100 Informacionmedica@sanofi.com

Para reportes de eventos adversos:

En todo Caribe y Centroamérica:

drugs.camwi@sanofi.com

Colombia: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com

Perú: Farmacovigilancia.peru@sanofi.com

TOUJEO®

Insulina glargina

Solución para inyección en lapicera/pluma dosificadora

prellenada (con cartucho con 1,5ml) descartable1

lapicera/pluma x 450 unidades/1,5 ml3

lapiceras/plumas x 450 unidades /1,5 mL5

lapiceras/plumas x 450 unidades /1,5 ml

Registro Sanitario Perú Toujeo: RS N° BE-01034

MAT-BO-2400150 V2 (OCT2024)

sanofi



Información para prescribir CO/PAC

Perú:
Ver Ficha Técnica en el siguiente enlace:
<https://www.campus.sanofi.co/productos/toujeo/informacion-para-prescribir>

Tabla de contenidos

Editorial

Guías en vitamina D: de las recomendaciones generales a la individualización de la terapia 2
Pedro Nel Rueda Plata

Artículos originales

Análisis de la asociación entre el riesgo de diabetes y el riesgo cardiovascular en una población colombiana: resultados basados en las escalas de la Findrisk y la OPS 8
Carmen Clavijo, Mateo Tamayo Medina, David Cortés, Daniela Varela, Lina Bedoya, Verónica Lopera Velásquez, Daily Maturana, Eder Hernández, Juan Pablo Polanco, Ricardo Rosero Revelo

Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca 22
Javier Eliecer Pereira Rodríguez, Devi Geesel Peñaranda Florez, Luis Fernando Ceballos Portilla, Diana Marcela Ortega Garavito

Clinical and treatment response differences according to age and gender in patients with acromegaly in Colombia: A retrospective study 32
Alin Abreu Lomba, Marcela Patiño Arboleda, Natalia Buitrago Gómez, Reynaldo Carvajal Ortiz, Alejandro Pinzón Tovar, David Alexander Vernaza Trujillo, Alejandro Castellanos Pinedo, Rafael Castellanos Bueno, Doly Pantoja Guerrero, Henry Mauricio Arenas Quintero

Artículos de revisión

Valores de referencia para TSH y T4 libre en la población de Medellín, Colombia 54
Maria Antonia Rico Mesa, Sara León-Aldana, Marta Gómez, Liliana Ocampo, Silvana Builes, Verónica Abad

Eficacia y seguridad de la tecnología en diabetes en el adulto mayor: una revisión narrativa 66
María Margarita García Güete, Ana María Gómez-Medina, Óscar Mauricio Muñoz Velandia

Caso clínico

Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita 76
Daniela Del Gordo-Caballero, Sandra Sposito

Página del residente

Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa 84
Wilfredo Antonio Rivera Martínez, María Johana Ramírez Castaño, Alejandro Román-González

Historia de la Endocrinología

La Endocrinología en la obra de Gabriel García Márquez 100
Juan V. Fernández de la Gala

Consensos

Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025 112
Hernando Vargas-Uricoechea, Karen Lorena Palacios-Bayona, Alejandro Castellanos Pinedo, Carlos Alfonso Builes-Barrera, Katherine Restrepo Erazo, Adriana Medina Orjuela, Gustavo Adolfo Parra-Serrano, Jorge Alejandro Castillo-Barcias, Mónica Alexandra Terront Lozano, Geraldine Altamar Canales

Política editorial 192

Créditos

Editor general

Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

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

Comité editorial y científico

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

Junta Directiva ACE 2023 – 2025

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: Katherine Restrepo, MD. (Cali, Colombia)
Vicepresidente: José Luis Torres, MD. (Medellín, Colombia)
Secretario: Luis Felipe Fierro, MD. (Bogotá, Colombia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Coordinación Editorial

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

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

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

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

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

Editorial

Guías en vitamina D: de las recomendaciones generales a la individualización de la terapia

Pedro Nel Rueda Plata  ¹

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

Cómo citar: Rueda Plata PN. Guías en vitamina D: de las recomendaciones generales a la individualización de la terapia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e941. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.941>

Recibido: 10/Marzo/2025

Aceptado: 18/Marzo/2025

Publicado: 26/Marzo/2025


La vitamina D es una hormona esteroide encargada de regular el metabolismo del calcio y el fósforo. La síntesis cutánea de vitamina D3 requiere de la exposición a la luz UVB, con una longitud de onda de 290–315 nm (1). Fisiológicamente se espera que los seres humanos generen más del 80% de sus necesidades de vitamina D, a través de los rayos ultravioleta del sol, ya que su ingesta dietética es mínima.

En las últimas décadas se han producido importantes cambios de comportamiento y cada vez más personas trabajan en interiores y evitan el sol. En consecuencia, la deficiencia de vitamina D clínicamente relevante se ha convertido en una pandemia mundial que aumenta la carga de enfermedades agudas y crónicas, y los costos de atención médica, por lo que se ha convertido en un importante problema de salud pública mundial en todos los grupos de edad. Se estima que mil millones de personas en todo el mundo tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Además, la deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, y puede exacerbar la osteoporosis. También se asocia con dolor

musculoesquelético crónico, debilidad muscular y un mayor riesgo de caídas.

Se recomienda la detección de la deficiencia de vitamina D midiendo la 25(OH)D sérica en individuos en riesgo, como pacientes con enfermedades que afectan el metabolismo y la absorción de la vitamina D, osteoporosis y adultos mayores con antecedentes de caídas o fracturas no traumáticas (2–3).

Los seres humanos también absorben la vitamina D como vitamina liposoluble a través de la dieta y los suplementos, principalmente en el duodeno. Existen dos formas de vitamina D: la vitamina D3 (colecalfiferol) y la vitamina D2 (ergocalciferol). La vitamina D3 se sintetiza de forma endógena en la piel y se encuentra de forma natural en el pescado azul y el aceite de hígado de bacalao, mientras que la vitamina D2 se sintetiza a partir del ergosterol y se encuentra en la levadura y los hongos. A partir de estas fuentes, la vitamina D entra en la circulación, se une débilmente a la proteína de unión de la vitamina D para su transporte y se almacena en el tejido adiposo. Luego, es metabolizada por la 25-hidroxilasa

 **Correspondencia:** Pedro Nel Rueda Plata, Carrera 15 No. 98–42, Of. 303, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Bogotá, Colombia. Correo-e: pedronelruedaplata@gmail.com

(CYP2R1) en el hígado a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], que posteriormente es convertida a su forma activa 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], por la 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa (CYP27B1), primordialmente en los riñones y también en otros tejidos, como epitelios, placenta, huesos, glándulas endocrinas, cerebro, hígado, endotelio y especialmente en células inmunes. Finalmente, la 1,25(OH)₂D se une al receptor nuclear intracelular de vitamina D (VDR, según sus siglas en inglés) para ejercer sus funciones fisiológicas y regular su propio nivel a través de un mecanismo de retroalimentación negativa e inducción de su propia destrucción por la 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilasa (CYP24A1) (4).

La vitamina D activa (calcitriol), a través de su unión a los VDR, produce sus funciones fisiológicas, siendo las más reconocidas a nivel óseo, que incluyen: la promoción de la absorción intestinal de calcio y fosfato, la reabsorción de calcio tubular renal y la movilización de calcio desde el hueso. Adicionalmente, regula más de 1200 genes dentro del genoma humano y los polimorfismos y la epigenética de los genes influirían aún más en su mecanismo de acción (5-7); mientras tanto, la regulación al alza de la transcripción génica conduce a la liberación (estimulación) de citocinas antiinflamatorias y antioxidantes, y la regulación a la baja (supresión) de las citocinas inflamatorias y en las células inmunitarias, directa e indirectamente, mejora la expresión de péptidos antimicrobianos y la síntesis de anticuerpos (8), además de numerosas acciones paracrinas y autocrinas que conducen a una cascada de efectos beneficiosos en diferentes órganos y sistemas, por ejemplo, efectos pro diferenciación y antiproliferación en los queratinocitos, actividades antitumorales y antimetastásicas en varios tipos de células cancerosas, efectos inmunomoduladores en los macrófagos y en los linfocitos T y B activados, efectos en la función del músculo esquelético y efectos protectores contra trastornos cardiometabólicos y complicaciones relacionadas con el embarazo (8-9).

En el presente número de la revista, se incluye el "Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos

de la Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025", que pretende establecer una guía para la tamización y el tratamiento del déficit de vitamina D, adaptado a las necesidades de los pacientes en Colombia. En este consenso se utilizó la metodología Delphi, en un proceso que incluyó una revisión sistemática de la literatura, la evaluación de desenlaces primarios y secundarios, junto con la formulación y validación de recomendaciones utilizando el sistema GRADE y las revisiones por pares que hoy se presentan. Dentro de los aspectos incluidos, se definió la deficiencia de vitamina D como niveles de 25(OH)D <20 ng/ml y se recomienda la individualización de la tamización a poblaciones especiales (10). Vale resaltar que en posiciones y guías de otras sociedades, como la "Guía de práctica clínica" de la Endocrine Society publicada hace varios años, se define la deficiencia, la insuficiencia y la suficiencia de vitamina D como concentraciones séricas de 25(OH)D <20 ng/ml, 21-29 ng/ml y 30-100 ng/ml, respectivamente (11). Por su parte, la Federación Latinoamericana de Endocrinología publicó un consenso el año anterior y también coincidió en este límite para la deficiencia de esta vitamina, enfocado en la salud ósea (12, 13).

En la presente guía de la ACE, se hace una revisión sistemática muy valiosa de los efectos no esqueléticos de esta vitamina, en los cuales se describen aspectos que han generado controversias en la literatura (10), dado que no siempre se ha encontrado una correlación entre los hallazgos de estudios epidemiológicos con los fisiopatológicos y, especialmente, con los resultados de los estudios clínicos aleatorizados (ECA), donde incluso varios estudios observacionales han informado de la asociación entre niveles de 25(OH)D sérica en el rango de 40-60 ng/ml con un menor riesgo de desarrollo de varios tipos de cáncer, incluyendo linfoma de Hodgkin, cáncer de colon, de próstata, de mama y otros cánceres (8, 14, 15). Además, se ha observado que las personas con altos niveles séricos de 25(OH)D tienen una menor tasa de trastornos cardiometabólicos, incluyendo hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2 y enfermedad arterial periférica, donde todos son factores de riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y mortalidad.

A pesar de los prometedores datos epidemiológicos y de laboratorio, la relación causa-efecto de estas observaciones sigue siendo controvertida, ya que la mayoría de los ensayos controlados aleatorios anteriores no pudieron demostrar el beneficio de la vitamina D en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cánceres (16).

En otras áreas como en el sistema inmune, se han encontrado también observaciones importantes, especialmente en la reducción del riesgo de esclerosis múltiple en un 41% por cada aumento de 20 ng/ml en 25(OH)D en hombres y mujeres caucásicos; en la suplementación de 400 UI de vitamina D por día en mujeres, que redujo el riesgo de esta enfermedad y también hallazgos similares en artritis reumatoidea (8). También se demostró la reducción del riesgo de diabetes tipo 1 con suplementación de vitamina D desde la infancia (8).

En el área de infecciones, el COVID-19 representa un ejemplo muy relevante del papel de la vitamina D en el sistema inmune, desde el año 2020, se han publicado más de 900 artículos científicos revisados por pares, relacionados con la vitamina D y la COVID-19: la primera recomendación de usar dosis altas de vitamina D se publicó el 28 de febrero de 2020 (17-18). Con base en la vasta literatura mencionada, recientemente se ha destacado la importancia de la vitamina D para rectificar el deterioro de las funciones inmunitarias para superar la COVID-19 (19-20).

Los datos reportados en diferentes revisiones sistemáticas respaldan la noción de que los bajos niveles de vitamina D están asociados con diabetes *mellitus* tipo 1 y 2 (DM1 y DM2), esclerosis múltiple y enfermedad cardiovascular, sin embargo, los datos de los ensayos clínicos aleatorizados, que son muy heterogéneos, arrojaron datos contrastantes. Aunque existe la posibilidad de prevenir la aparición de la enfermedad, la administración de vitamina D debe iniciarse muy temprano en la vida o incluso durante el embarazo en DM1 y DMG (diabetes *mellitus* gestacional); además, diferentes datos mostraron que la administración de vitamina D mejora el metabolismo de la glucosa y el riesgo

de DM2 y síndrome metabólico, aunque estudios clínicos aleatorizados mostraron resultados contradictorios para la suplementación con vitamina D en el manejo de los estados metabólicos alterados. En este sentido, son necesarios más estudios para determinar el papel fundamental del déficit de vitamina D y si puede considerarse un factor causal en la alteración del metabolismo (21-22).

Los efectos adversos de los suplementos de vitamina D (síndrome hipercalcémico debido a una sobredosis de vitamina D) son extremadamente raros. Cuando ocurren, se deben, invariablemente, a la toma de dosis extremadamente altas (es decir, suprafarmacológicas) de manera errónea y con demasiada frecuencia (23). Las características del síndrome hipercalcémico impulsado por calcitriol incluyen: una concentración sérica de 25(OH)D superior a 150 ng/l (más de 375 nmol/l) asociada a hipercalcemia (aumento del calcio ionizado sérico), hipercalciuria (calcio urinario, superior a 400 mg/24 h) y supresión de la concentración de hormona paratiroidea (PTH). Los tres componentes deben estar presentes para diagnosticar la toxicidad de la vitamina D, un evento extremadamente raro en la comunidad (24). En un estudio de seguimiento a largo plazo con dosis altas de vitamina D, McCullough *et al.* (25) encontraron que los valores medios de 25OHD en pacientes que tomaban 10000 UI/d a los 12 meses eran en promedio de 96 ng/ml y a los 16 meses de 97 ng/ml y, según los autores, cercanos al límite superior de la normalidad (100 ng/ml) (25), lo que permite tener confianza en la seguridad de esta vitamina.

Las recomendaciones establecidas para el tratamiento con vitamina D, en la guía de la ACE, fueron:

1. Pacientes oncológicos con cánceres de buen pronóstico.
2. Adultos mayores con sarcopenia leve a moderada.
3. Mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia.
4. Personas con alto riesgo cardiovascular.
5. Personas mayores de 70 años para prevenir fracturas, especialmente en instituciones de cuidado a largo plazo.

Finalmente, hay que decir que el futuro de la vitamina D es muy promisorio, como se muestra en la guía de la ACE del año 2025 y hay cada vez más evidencia para recomendar la suplementación en diferentes situaciones clínicas distintas al hueso, que permiten mayores beneficios para los pacientes y, que como describe en una ya clásica publicación de Binkley, & Lewiecki (26), que impere el sentido común: "El sentido común exige reconocer que la vitamina D no será la fuente de la juventud ni curará todos los males", sin embargo, cada día se reconocerán más efectos benéficos y, con el desarrollo de mejores estudios que permitirán consolidar la evidencia, se podrán hacer recomendaciones más sólidas para los médicos y los pacientes. Cada vez hay más consciencia sobre las variaciones individuales en el metabolismo y los requerimientos de vitamina D, por tanto, es probable que la propuesta de individualizar las recomendaciones sea el camino, como también lo proponen Mavar *et al.* (27) recientemente: el futuro está en la nutrición de precisión, a través de planes de suplementación personalizados.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés por declarar en la publicación de este editorial.

Implicaciones éticas

El autor no tiene ningún asunto ético por considerar o por declarar en la publicación de este editorial.

Referencias











- [1] Domínguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021;11(4):255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
- [2] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):353-73. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>
- [3] Janousek J, Pilarová V, Macáková K, Nomura A, Veiga-Matos J, da Silva DD, *et al.* Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59(8):517-54. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2070595>
- [4] Neville JJ, Palmieri T, Young AR. Physical determinants of vitamin D photosynthesis: a review. *JBMR Plus*. 2021;5(1):e10460. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10460>
- [5] Wimalawansa SJ. Physiology of vitamin D—focusing on disease prevention. *Nutrients*. 2024;16(11):1666. <https://doi.org/10.3390/nu16111666>
- [6] Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501. <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0437>
- [7] Kota S, Jammula S, Kota S, Meher L, Modi K. Correlation of vitamin D, bone mineral density and parathyroid hormone levels in adults with low bone density. *Indian J Orthop*. 2013;47(4):402-7. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.114932>
- [8] Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, *et al.* The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-92. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1000>
- [9] Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: what we should know. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(6):1082-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.07.004>
- [10] Vargas-Uricoechea H, Palacios-Bayona KL, Castellanos Pinedo A, Builes-Barrera

- CA, Restrepo Erazo K, Medina Orjuela A, *et al.* Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2025;12(1):e937. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.937>
- [11] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [12] Gómez O, Campusano C, Cerdas-P S, Mendoza B, Páez-Talero A, de la Peña-Rodríguez MP, *et al.* Clinical Practice Guidelines of the Latin American Federation of Endocrinology for the use of vitamin D in the maintenance of bone health: recommendations for the Latin American context. *Arch Osteoporos.* 2024;19(1):46. <https://doi.org/10.1007/s11657-024-01398-z>
- [13] Umar M, Sastry KS, Chouchane AI. Role of vitamin D beyond the skeletal function: a review of the molecular and clinical studies. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1618. <https://doi.org/10.3390/ijms19061618>
- [14] Wimalawansa SJ. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging. *Biology.* 2019;8(2):30. <https://doi.org/10.3390/biology8020030>
- [15] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266–81. <https://doi.org/10.1056/nejmra070553>
- [16] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33–44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>
- [17] Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus–COVID–19: what can we do to minimize risks? *Eur J Biomed.* 2020;7:432–8.
- [18] Wimalawansa SJ. COVID is predicted to be a pandemic that could be stopped by high doses of vitamin D – Feb 2020. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;7(3):432–8. <https://vitamindwiki.com/COVID+predicte+d+to+be+a+pandemic+that+could+be+stopp+ed+by+high+dose+vitamin+D+-+Feb+2020>
- [19] Wimalawansa SJ. Decoding the paradox: Understanding elevated hospitalization and reduced mortality in SARS–CoV–2 variants. *Int J Front Sci Technol Res.* 2024;6(2):1–20. <https://doi.org/10.53294/ijfstr.2024.6.2.0031>
- [20] Liu G, Hong T, Yang J. A single large dose of vitamin D could be used as a means of coronavirus disease 2019 prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:3429–34. <https://doi.org/10.2147/dddt.s271754>
- [21] Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The role of vitamin D and its molecular bases in insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2023;24(20):15485. <https://doi.org/10.3390/ijms242015485>
- [22] Song S, Yuan Y, Wu X, Zhang D, Qi Q, Wang H, *et al.* Additive effects of obesity and vitamin D insufficiency on all-cause and cause-specific mortality. *Front. Nutr.* 2022;9:999489. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.999489>
- [23] Malihi Z, Wu Z, Mm Lawes C, Scragg R. Noncalcemic adverse effects and withdrawals in randomized controlled trials of long-term vitamin D2 or D3 supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2017;75(12):1007–34. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux059>
- [24] Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D toxicity—a clinical

- perspective. *Front Endocrinol.* 2018;9:550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
- [25] McCullough PJ, Lehrer DS, Amend J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;189:228–39. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>
- [26] Binkley N, Lewiecki EM. Vitamin D and common sense. *J Clin Densitom.* 2011;14(2):95–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2011.03.006>
- [27] Mavar M, Sorić T, Bagarić E, Sarić A, Matek Sarić M. The power of vitamin D: is the future in precision nutrition through personalized supplementation plans? *Nutrients.* 2024;16(8):1176. <https://doi.org/10.3390/nu16081176>

Artículo original

Análisis de la asociación entre el riesgo de diabetes y el riesgo cardiovascular en una población colombiana: resultados basados en las escalas de la Findrisk y la OPS

Carmen Clavijo ¹, Mateo Tamayo Medina ², David Cortés ³, Daniela Varela⁴,
Lina Bedoya ⁵, Verónica Lopera Velásquez ⁶, Daily Maturana ⁷, Eder Hernández ⁴,
Juan Pablo Polanco ⁸, Ricardo Rosero Revelo ⁹

¹Secretaría de Salud Distrital de Medellín, Alcaldía de Medellín, Medellín, Colombia.

²Centro de Obesidad, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

³Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

⁴Clínica de Obesidad y Control Metabólico, Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁵Unidad de Promoción y Prevención, Subsecretaría de Salud Pública, Secretaría de Salud Distrital de Medellín, Medellín, Colombia.

⁶Subsecretaría de Dirección Técnica y Planeación, Secretaría de Salud Distrital de Medellín, Medellín, Colombia.

⁷Programa Medellín Me Cuida Salud, Metrosalud, Medellín, Colombia.

⁸Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia.

⁹Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Estados Unidos.

Cómo citar: Clavijo C, Tamayo Medina M, Cortés D, Varela D, Bedoya L, Lopera Velásquez V, *et al.* Análisis de la asociación entre el riesgo de diabetes y el riesgo cardiovascular en una población colombiana: resultados basados en las escalas de la Findrisk y la OPS. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e909. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.909>

Recibido: 09 de septiembre, 2024

Aceptado: 28 de noviembre, 2024

Publicado: 12 de febrero, 2025

Resumen

Contexto: las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes *mellitus* representan problemas importantes de salud pública en Colombia, que contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad, por lo que la identificación temprana de individuos con riesgo car-diometa-bólico es crucial para desarrollar intervenciones preventivas.

Objetivo: analizar, en una gran muestra de la población colombiana, la relación existente entre dos escalas, la primera estima el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2: Findrisk (*Finnish Diabetes Risk Score*) y la segunda valora el riesgo cardiovascular y es de la Organización Panamericana de Salud (OPS).

Metodología: se realizó un estudio observacional y descriptivo desde julio de 2019 hasta junio de 2022, con la participación de 126 113 individuos mayores de 18 años de Medellín, Colombia. En esta población se utilizaron las escalas Findrisk (para estimar el riesgo de

Destacados

- Este estudio destaca por su excepcional participación de 126.113 pacientes, constituyendo la muestra más extensa hasta la fecha en Colombia. El tamaño muestral robusto fortalece la validez y generalización de los resultados, proporcionando una visión exhaustiva de la salud cardiovascular y metabólica en la población estudiada.
- La mediana de IMC y CC fue alta. El sobrepeso en 36,4 % y obesidad en 23,8 % subraya

 **Correspondencia:** Ricardo Rosero Revelo, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Estados Unidos.

Correo-e: rosesor@ccf.org

pade- cer diabetes tipo 2) y de la OPS (para evaluar el riesgo cardiovascular en las categorías de bajo, moderado y alto); se tomaron medidas antropométricas, como el índice de masa corpo- ral (IMC) y la circunferencia de cintura (CC); se aplicaron métodos estadísticos descriptivos y la prueba de Chi-cuadrado para examinar la asociación entre las categorías de riesgo y, ade- más, se empleó un modelo de regresión logística ordinal, con el fin de conocer la asociación entre la escala de Findrisk y los niveles de riesgo cardiovascular de la OPS.

Resultados: la mediana de edad fue de 43 años (RIC: 29–58), la del IMC fue de 26,08 kg/m² y la mediana de la CC fue de 87 cm. La mayoría de los sujetos (62,56%) presentaron un riesgo bajo de desarrollar diabetes (según Findrisk), mientras que el 8,86% fue clasificado de riesgo cardiovascular alto (según OPS). El análisis de chi-cuadrado reveló asociaciones signi- ficativas entre las categorías de riesgo de las escalas de Findrisk y la OPS ($p < 0,001$), con una correlación muy significativa en ambos extremos del riesgo. El modelo de regresión ordinal mostró una convergencia adecuada y una capacidad predictiva moderada (pseudo R-cuadrado = 0,1195). La escala Findrisk se asoció positivamente con la estimación del riesgo según la OPS, incrementando en un 22,9% las probabilidades de pertenecer a la categoría de “riesgo moderado” y en un 20,5% para el “riesgo alto”, por cada unidad adicional (OR: 1,229 y 1,205, respectivamente). Las intersecciones fueron significativas y capturaron bien las diferencias entre los grupos de riesgo.

Conclusiones: la combinación de las escalas de riesgo de Findrisk y de la OPS permite una evaluación más completa del riesgo cardiometabólico, mejorando la identificación de indivi- duos con riesgo elevado, tanto de diabetes tipo 2 como de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: obesidad, sobrepeso, riesgo metabólico, riesgo cardiovascular, Findrisk, OPS, prevención.

la necesidad de políticas que disminuyan la prevalencia de adiposidad como factor de riesgo cardiometabólico y posteriormente la aparición de complicaciones.

- Se encontró que las dos escalas son complementarias y se sugiere su uso conjunto para la adecuada clasificación del riesgo, en todos los pacientes.

Analysis of the association between Diabetes risk and cardiovascular risk in a Colom- bian population: Results based on the FINDRISK and PAHO scales

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) and diabetes mellitus are significant public health concerns in Colombia, contributing largely to morbidity and mortality. Early identifica- tion of individuals at cardiometabolic risk is essential for implementing preventive interven- tions. This study aims to analyze the relationship between the FINDRISK and PAHO tools in a large sample of the Colombian population.

Methodology: A descriptive and observational study was conducted from July 2019 to June 2022, involving 126,113 individuals aged 18 from Medellín, Colombia. FINDRISK scale was used to assess the type 2 diabetes risk and PAHO score to evaluate cardiovascular risk in as low, moderate, and high categories. Anthropometric measurements, such as BMI and waist circumference, were measured. Descriptive statistics and the Chi-square test were applied to explore examine the association among risk categories. Additionally, an ordinal logistic re- gression model was used to assess the association among FINDRISK and PAHO cardiovas- cular risk levels.

Results: The median age was 43 years (IQR: 29–58), and the median BMI was 26.08 kg/m². The median waist circumference was 87 cm. Most participants (62.56%) exhibited a low risk of developing diabetes (FINDRISK), while 8.86% were classified with high cardiovascular risk (PAHO). The Chi-square analysis revealed significant associations among FINDRISK and PAHO risk categories ($p < 0.001$), with a very significant strong correlation at both ends of the risk levels. The ordinal regression showed an adequate convergence and a moderate predictive capacity (pseudo-R-squared = 0.1195). FINDRISK was positively associated

Highlights

- This study stands out for its exceptional participation of 126,637 patients, constituting the largest sample to date in Colombia. The robust sample size strengthens the validity and generalization of the results, providing a comprehensive view of cardiovascular and metabolic health in the studied population.
- The median BMI and waist circumference were high. The prevalence of overweight was 36.4% and obesity was 23.8%, highlighting the need for policies that reduce the prevalence of adiposity as a cardiometabolic risk factor, and subsequently the occurrence of complications.
- It was found that the two scales are complementary and their joint use is suggested for the adequate classification of risk in all patients.

with PAHO risk levels, increasing the likelihood of belonging to the “Moderate Risk” category by 22.9% and to the “High Risk” category by 20.5% for each additional FINDRISK point (OR: 1.229 and 1.205, respectively). Intersections were significant, capturing the differences among the risk levels.

Conclusions: The combination of the FINDRISK and PAHO tools allows for a more comprehensive assessment of cardiometabolic risk, improving the identification of individuals at higher risk of both type 2 diabetes *mellitus* and cardiovascular events.

Keywords: Obesity, Overweight, Metabolic Risk, Cardiovascular Risk, FINDRISK, PAHO, Prevention.

Introducción

En Colombia, las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes *mellitus* (DM) constituyen dos de los problemas principales de salud pública, responsables de una considerable morbilidad y mortalidad en la población adulta (1-4). El aumento sostenido en la prevalencia de los factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la obesidad y la inactividad física, están sobrecargando los sistemas de salud del país (4-6). La coexistencia de dichos factores de riesgo, que además han incrementado su prevalencia en el tiempo, resalta la urgencia de desarrollar estrategias preventivas efectivas que logren mitigar su impacto (7). En este contexto, la identificación precoz y precisa de los individuos con riesgo es fundamental para optimizar la planificación de intervenciones de salud pública, mejorar la calidad de vida y reducir los costos asociados al diagnóstico y tratamiento de las complicaciones a largo plazo (7).

La escala Findrisk se ha establecido durante las últimas tres décadas como una herramienta valiosa para la evaluación del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (8). Esta escala se basa en un modelo de puntuación que integra variables clave como la edad, el IMC, los antecedentes familiares de diabetes y los factores conductuales como los niveles de actividad física y el consumo regular de frutas y verduras (8). Estos parámetros permiten clasificar a los individuos en categorías de riesgo bajo, moderado o alto, lo que resulta útil para la detección temprana de personas con una mayor probabilidad de desarrollar diabetes tipo 2 (9). De manera similar, la Organización Panamericana de

la Salud (OPS) ha diseñado una calculadora de riesgo cardiovascular que estima la probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares mayores, tales como infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares, a partir de la combinación de los factores de riesgo tradicionales como la presión arterial, el tabaquismo y la presencia de diabetes (10). La aplicación conjunta de estas dos herramientas, permite una evaluación más robusta del riesgo cardiometabólico, ofreciendo una visión más completa del perfil de salud de los individuos.

La combinación de la escala Findrisk y la calculadora del riesgo cardiovascular de la OPS aporta informaciones complementarias sobre el riesgo metabólico y cardiovascular, lo que permite afinar en el diagnóstico y mejorar las intervenciones preventivas (7, 11).

En este estudio se analiza la interrelación de los resultados obtenidos con ambas herramientas en una muestra poblacional amplia de Medellín (Colombia), con el fin de identificar posibles discrepancias y comprender mejor la evaluación conjunta del riesgo metabólico y cardiovascular. El fin de este análisis es el intento de contribuir a optimizar las estrategias de prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles en el ámbito colombiano.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional y descriptivo desde julio de 2019 hasta junio de 2022, con el objetivo de evaluar la relación entre el riesgo metabólico y cardiovascular en una población amplia y diversa de Medellín, Colombia. La muestra incluyó a 126 113 participantes

mayores de 18 años, seleccionados mediante una encuesta voluntaria como parte del programa de la Alcaldía de Medellín "Conoce tu riesgo", en el entorno de hogar. En estos casos la población femenina es preponderante. Además, se excluyó a los pacientes con diagnósticos previos de enfermedades cardiovasculares graves o diabetes *mellitus* tipo 1, para evitar sesgos en las evaluaciones del riesgo. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Para la evaluación del riesgo metabólico, se empleó la escala Findrisk. La puntuación obtenida fue clasificada en tres categorías de riesgo: bajo, moderado y alto. De forma paralela, se utilizó la calculadora de riesgo cardiovascular de la OPS, que estimó el riesgo de padecer eventos cardiovasculares mayores. Los resultados fueron categorizados en cinco niveles de riesgo: bajo, moderado, alto, muy alto y extremadamente alto. Adicionalmente, los parámetros antropométricos se midieron con precisión, tras una rigurosa capacitación del personal de enfermería; el índice de masa corporal (IMC) se calculó según la fórmula conocida: peso (kg)/estatura (m²) y la circunferencia de cintura (CC) se midió en el punto medio del abdomen, entre la parte inferior de las costillas y la parte superior de la cresta ilíaca, utilizando una cinta métrica flexible.

Para el análisis estadístico, se emplearon técnicas descriptivas, con el fin de resumir las características demográficas y clínicas de la muestra. Las variables continuas se describieron mediante las medianas y los rangos intercuartílicos (RIC), debido a la falta de normalidad en la distribución de los datos. Además, las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes, y la asociación entre las categorías de riesgo de las escalas Findrisk y OPS se evaluó utilizando la prueba de chi-cuadrado, que permitió determinar si las frecuencias observadas diferían significativamente de las esperadas, bajo la hipótesis de independencia. Además, se aplicó un análisis de regresión logística ordinal que evaluó la relación entre una variable dependiente con categorías ordenadas y una o más variables independientes. Se utiliza un modelo ordinal porque la variable desenlace es categórica ordinal. El pseudo R² es una medida que intenta reflejar

la bondad de ajuste, similar al R² en modelos lineales. Sin embargo, en un modelo logístico, es más relevante evaluar la significación de los coeficientes y la razón de verosimilitud (LLR) para interpretar correctamente los resultados. Con este método estadístico, se cuantificó la asociación entre la puntuación de la escala Findrisk y las categorías de riesgo cardiovascular de la OPS, empleando la categoría de bajo riesgo de la OPS como referencia. También se calcularon las razones de probabilidades (*Odds Ratio*: OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y el nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0,05$. Las categorías de riesgo muy alto y extremadamente alto de la OPS se agruparon en una sola categoría de riesgo alto, debido a su baja frecuencia de observación. Los análisis fueron realizados usando el lenguaje de programación Python 3.12 con las librerías Pandas, Numpy, Statsmodels y Matplotlib.

Dado que se realizó el estudio sobre datos previamente recolectados por una institución pública y es una investigación sin riesgo, no se requiere de comité de ética. La investigación se consideró de bajo riesgo según la Resolución 8430 de 1993, ya que no implicó intervenciones ni modificaciones en las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes.

Resultados

Características de la población

Las características basales de los 126 113 pacientes encuestados en Medellín, entre 2019 y 2022, mostraron una mediana de edad de 43 años, con un RIC entre 29 y 58 años. El IMC tuvo una mediana de 26,08 kg/m² (RIC: 23,05–29,59), lo que indicó una prevalencia de sobrepeso en la población. El 69,91% de los participantes fueron mujeres y un 67,98% del total de la población evaluada dijo no realizar actividad física regularmente y solo el 38,36% consumía frutas a diario, lo que reflejó un bajo nivel de consumo de alimentos saludables. Las medianas de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) fueron respectivamente de 110 mmHg y 70 mmHg. La mediana de la CC fue de 87 cm (RIC: 78–

96 cm). El 86,28% de los participantes no tenía hipertensión arterial diagnosticada y un 4,74% de la población padecía diabetes tipo 2; aunque, en cuanto al riesgo de padecerla, el 62,56% se estimó que tenía un riesgo bajo, el 17,66% un riesgo moderado y el 19,78% un riesgo alto. Todo

ello, según la puntuación de la escala Findrisk. Respecto al riesgo cardiovascular según la escala de la OPS, el 6,97% de la población se estimó que tenía un riesgo alto, muy alto o extremo, subrayando la relevancia de estos factores de riesgo en la población evaluada (tabla 1).

Tabla 1. Características basales

	Mediana o total	RIC o %
Edad	43 años	29–58
Masculino	37 946 hombres	30,09%
Femenino	88 167 mujeres	69,91%
Peso	66,8 kg	58–76
IMC	26,08	23,05–29,59
PAS	110 mmHg	100–120
PAD	70 mmHg	65–80
Perímetro abdominal	87 cm	78–96
Findrisk		
Bajo	78 902	62,56%
Medio	22 270	17,66%
Alto	24 941	19,78%
PAHO		
Bajo	114 964	91,16%
Medio	2362	1,87%
Alto	8683	6,89%
Muy alto	56	0,04%
Extremadamente alto	48	0,04%
Ejercicio		
No	85 728	67,98%
Sí	40 385	32,02%
Tabaquismo		

No	112 010	88,82%
Sí	14 103	11,18%
Consumo de frutas		0,00%
No todos los días	77 742	61,64%
Todos los días	48 371	38,36%
Toma de medicamentos para la hipertensión arterial		
No	108 814	86,28%
Sí	17 299	13,72%
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2		
No	120 132	95,26%
Sí	5 981	4,74%

Nota: IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAHO: Pan American Health Organization (Organización Panamericana de la Salud); RIC: rangos intercuartílicos.

Fuente: elaboración propia.

Categorías de riesgo

El análisis de chi-cuadrado revela diferencias significativas en la distribución de las categorías de riesgo, según la puntuación de la escala Findrisk y los niveles de riesgo de la escala de la OPS ($p < 0,001$). La tabla de contingencia muestra que, en la categoría de riesgo "bajo" según la OPS, el 65,96% de los sujetos también se encuentran en la categoría "bajo" de Findrisk, mientras que el 17,38% se clasifica como "medio" y el 16,66% como "alto". En contraste, para los individuos con riesgo "alto" según la OPS, el 51,46% también pertenece a la categoría "alto" de Findrisk, con solo un 27,55% de "bajo" y un 20,99% de "medio" (figura 1). Además, en la categoría "medio" de la OPS, el 53,64% de los sujetos pertenecen a la categoría "alto" de Findrisk, lo que sugiere una mayor tendencia a riesgos más elevados, es decir, existe una correlación entre las escalas de las clasificaciones de la OPS y de Findrisk, con una tendencia claramente significativa a coincidir en ambos extremos del riesgo, tanto bajos como altos (figura 1).

La prueba de chi-cuadrado arrojó un estadístico de 8847,20 con cuatro grados de libertad y un valor $p < 0,001$, indicando diferencias altamente significativas entre las categorías de la OPS y las de Findrisk. Las frecuencias observadas y esperadas mostraron discrepancias notables en varias de las categorías. En la categoría "bajo", la frecuencia observada fue de 75 825 sujetos frente a una frecuencia esperada de 71 926, lo que representó una diferencia de aproximadamente 3900 casos. En la categoría "medio" se incluyeron 440 pacientes, con una frecuencia esperada de 417, mientras que en la categoría "alto", la discrepancia fue aún mayor, la frecuencia observada fue de 4522 frente a una esperada de 1738, lo que dio una diferencia de alrededor de 2800 casos. Estas discrepancias indicaron una asociación considerable entre las clasificaciones de la OPS y la de Findrisk, lo que confirmó unos patrones de riesgo consistentes, especialmente en los extremos de las escalas (figura 2).

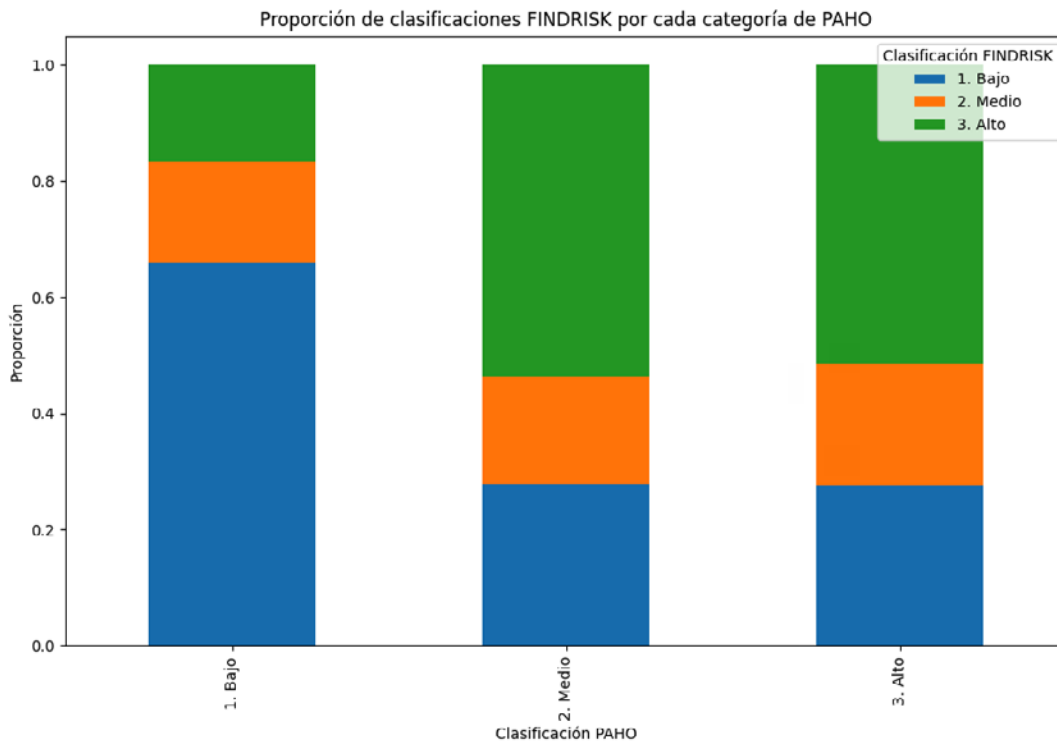


Figura 1. Proporción de clasificaciones de Findrisk por cada categoría de la OPS
Fuente: elaboración propia.

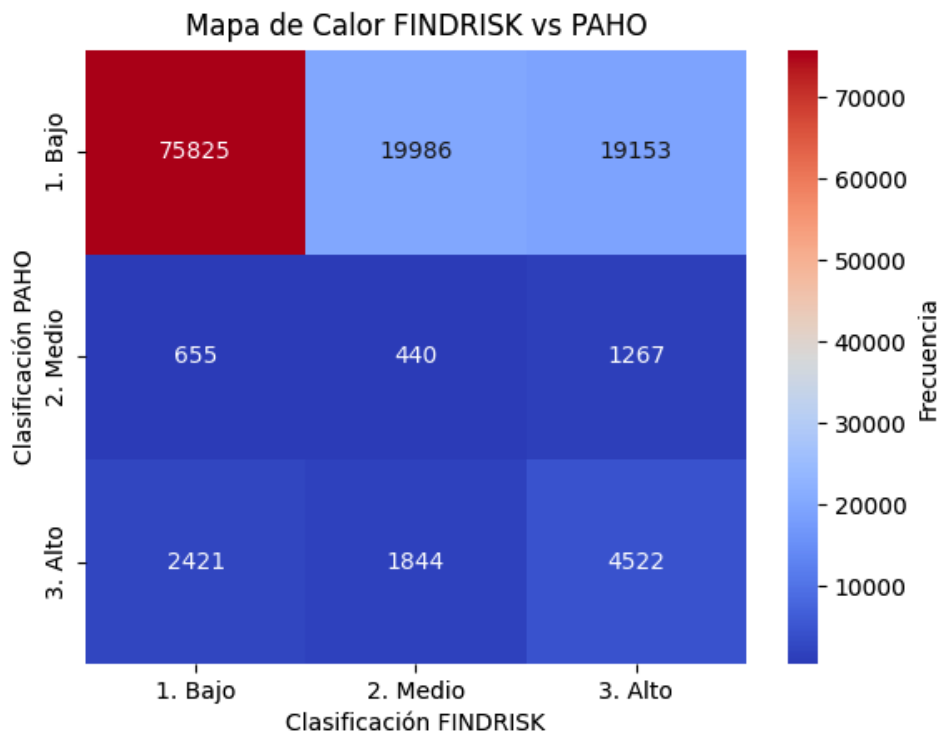


Figura 2. Frecuencias observadas de las escalas de Findrisk vs. OPS (mapa de calor)
Fuente: elaboración propia.

Asociaciones

El modelo de regresión ordinal mostró una convergencia significativa, con un valor final de la función objetivo de 0,303325 tras ocho iteraciones exitosas. El pseudo R-cuadrado fue de 0,1195, lo que sugiere una capacidad predictiva moderada del modelo. Para la categoría de riesgo

“moderado” de la OPS, la puntuación de Findrisk se asoció de forma positiva y significativamente con un coeficiente de 0,2060 (IC 95%: 0,199, 0,213). Esto se traduce en un incremento del 22,9% en la probabilidad de pertenecer a esta categoría por cada unidad adicional de la escala de Findrisk (OR: 1,229, IC 95%: 1,220, 1,238) (figura 3).

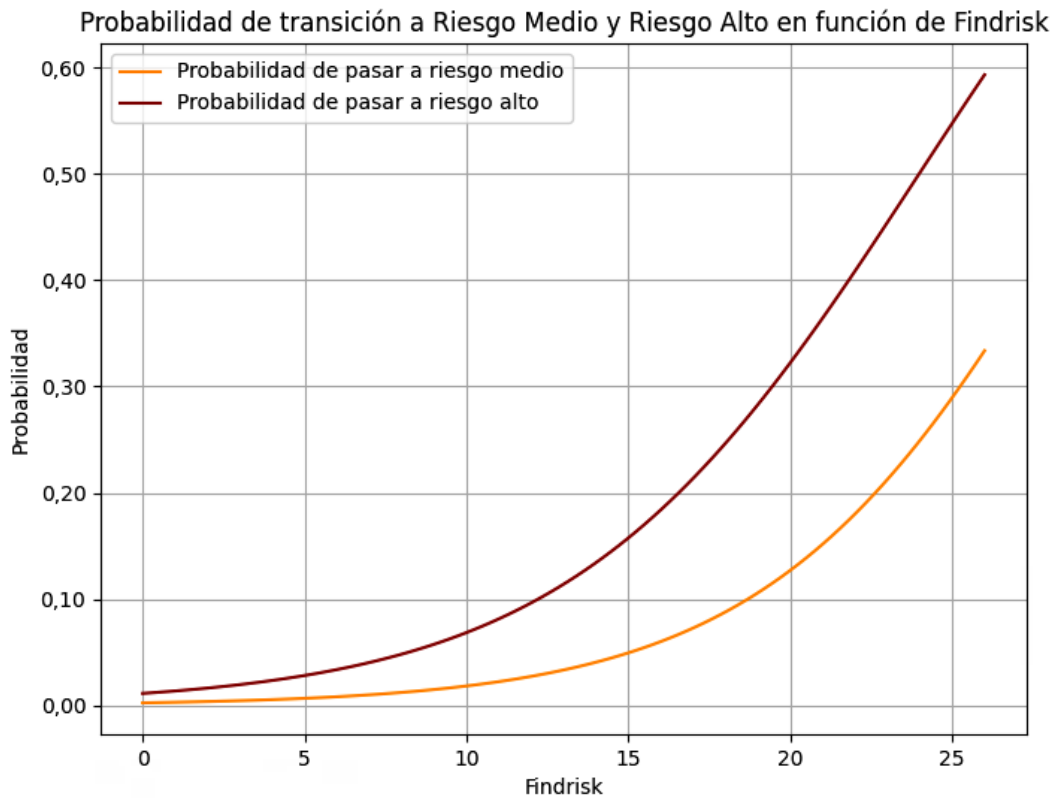


Figura 3. Probabilidad de transición de riesgos en función de la puntuación de la escala Findrisk

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la categoría de riesgo “alto” de la OPS, la puntuación de Findrisk también mostró una asociación positiva y significativa, con un coeficiente de 0,1868 (IC 95%: 0,183, 0,191), lo que significó un incremento del 20,5% en la probabilidad de pertenecer a esta categoría por cada unidad adicional de Findrisk

(OR: 1,205, IC 95 %: 1,196, 1,214) (figura 3). Finalmente, los coeficientes de las intersecciones fueron estadísticamente significativos en ambas categorías, lo que indicó que el modelo capturó bien las diferencias entre los grupos de riesgo, independientemente de los valores observados de Findrisk (tabla 2).

Tabla 2. Asociación entre las escalas de Findrisk y OPS

Categoría PAHO	Coefficiente	OR	IC 95%	Valor p
Medio	0,206	1,229	1,220–1,238	<0,001
Alto	0,187	1,205	1,201–1,210	<0,001

Nota: IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio* (razón de probabilidades); PAHO: Pan American Health Organization (Organización Panamericana de la Salud).

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Las características basales de la población evaluada proporcionan una visión clara del perfil de riesgo cardiometabólico, lo que resulta clave para la planificación de intervenciones preventivas (7). La mediana de edad de 43 años significó que la mayoría de los individuos evaluados se encontraban en una etapa de la vida en la que los factores de riesgo comenzaron a manifestarse y que, en muchos casos, aún eran prevenibles o manejables (12). La mediana del IMC de 26,08 kg/m² reveló una prevalencia de sobrepeso clara en la población estudiada y señaló la necesidad de intervenciones de salud pública centradas en la promoción de hábitos saludables y en la reducción del riesgo de obesidad, desde las etapas tempranas de la vida adulta (13). La CC, que es un indicador robusto del riesgo cardiovascular, tuvo una mediana de 87 cm, por lo tanto, una parte considerable de la muestra presentó un riesgo alto de desarrollar eventos cardiovasculares (14). Estos resultados concordaron con los estudios previos que destacaron el papel central de la obesidad abdominal como predictor independiente de enfermedad cardiovascular, al margen del IMC (14–15).

Por su parte, el análisis de chi-cuadrado reveló una asociación significativa entre las clasificaciones del riesgo de Findrisk y la OPS, señalando que ambas herramientas miden el riesgo metabólico y cardiovascular de manera

complementaria. La correlación significativa observada en los extremos del riesgo es de gran relevancia práctica, porque indica que las personas identificadas con riesgo alto de padecer diabetes tipo 2, también presentaron riesgo alto de tener eventos cardiovasculares. Esto refuerza la hipótesis de que tanto el riesgo metabólico como el cardiovascular están interrelacionados y, por lo tanto, la utilización conjunta de ambas herramientas puede mejorar la precisión diagnóstica (16); sin embargo, las discrepancias en las categorías intermedias, donde la escala de Findrisk parece más sensible que la de la OPS para detectar el riesgo metabólico, sugieren que el uso de una sola herramienta podría subestimar el riesgo cardiovascular en algunos individuos. Este hallazgo tiene implicaciones importantes en la identificación precoz de personas con riesgo moderado, que podrían beneficiarse de intervenciones precoces antes de progresar a niveles más altos de riesgo (17).

La literatura existente ha documentado que el riesgo cardiovascular no siempre ha seguido un patrón lineal con respecto al riesgo metabólico, y los resultados de este estudio refuerzan dicho concepto (18–21). Algunos estudios han sugerido que la combinación de varias herramientas de evaluación, como las escalas de Findrisk y de la OPS, puede mejorar la identificación de individuos con riesgo, porque cada herramienta está diseñada para capturar diferentes tipos de riesgo (22–24).

El análisis de regresión logística multinomial da un enfoque cuantitativo a la interpretación de los resultados. El hecho de que el aumento de una unidad en la puntuación de Findrisk incrementa en un 22,9% la probabilidad de clasificarse como riesgo cardiovascular moderado y en un 20,5% la probabilidad de clasificarse como riesgo cardiovascular alto según la OPS, tiene implicaciones prácticas claras. Estos resultados sugieren que cada incremento en el riesgo de padecer diabetes tipo 2 está asociado con un aumento proporcional en el riesgo cardiovascular. Este tipo de relación es particularmente útil para los clínicos, porque permite realizar intervenciones más específicas basadas en el grado de riesgo. Por ejemplo, un paciente con una puntuación elevada para padecer diabetes tipo 2 podría beneficiarse, por una parte, de una evaluación más detallada de su riesgo cardiovascular y, por otra, de la aplicación de medidas preventivas más enérgicas, como de un tratamiento más intensivo de la presión arterial o de intervenciones sobre el estilo de vida, para reducir el peso y mejorar la condición metabólica.

Además, en la práctica clínica, saber que un aumento en la escala Findrisk puede predecir un incremento del 20% o más del riesgo cardiovascular, puede implicar un cambio en la forma de diagnosticar y tratar a los pacientes en la asistencia primaria. Esta información permite a los médicos identificar a aquellos con riesgo elevado de padecer diabetes y cumplimentar las medidas de seguimiento que prevengan eventos cardiovasculares en los pacientes con prediabetes o riesgo metabólico moderado. Además, el uso de la escala de Findrisk para el seguimiento de los pacientes podría permitir una monitorización más precisa y dinámica, adaptando intervenciones de forma más precoz y eficaz; no obstante, aunque los hallazgos descritos sean prometedores, es necesario profundizar en la investigación para establecer sólidamente su aplicabilidad en distintas poblaciones, contextos y desenlaces clínicos.

En definitiva, integrar esta predicción en la rutina de la asistencia primaria podría significar un cambio en la prevención de las complicaciones cardiometabólicas; sin embargo, se hacen necesarios los estudios prospectivos a largo plazo que evalúen y sigan a muestras poblacionales

amplias de sujetos por tiempo suficiente.

Un aspecto que merece la pena mencionar de este estudio es la decisión de agrupar las categorías de riesgo alto y extremadamente alto de la escala de la OPS, lo que simplifica la interpretación sin afectar a la precisión de los resultados. La agrupación de estas categorías en una sola facilita su uso en la práctica clínica, especialmente en ámbitos de recursos limitados y cuando se necesita decidir de forma ágil y práctica. Además, este agrupamiento concuerda con varios estudios previos que sugieren que las diferencias entre el riesgo alto y extremadamente alto son de menor relevancia, desde el punto de vista clínico, teniendo en cuenta que ambos grupos requieren intervenciones intensivas para reducir el riesgo cardiovascular (25–26).

Conclusión

Los resultados de este estudio confirman la utilidad de las escalas de Findrisk y de la OPS para evaluar el riesgo cardiometabólico; además, sugieren que una puntuación mayor del riesgo de padecer diabetes tipo 2 se asocia, de forma directa, con un incremento significativo del riesgo cardiovascular. Estos resultados aportan seguridad para que los clínicos utilicen la escala Findrisk como una herramienta para detectar el riesgo de diabetes tipo 2 y para anticipar posibles eventos cardiovasculares, lo que podría cambiar la prevención cardiometabólica en la asistencia primaria.

Como un incremento en la escala Findrisk puede predecir un aumento en el riesgo cardiovascular, los médicos pueden personalizar las estrategias de seguimiento, particularmente en pacientes con prediabetes o con riesgo metabólico moderado, es decir, la escala Findrisk se podría utilizar como un marcador de seguimiento del riesgo global en la práctica clínica diaria, permitiendo intervenciones preventivas más precisas y oportunas; no obstante, se requieren estudios prospectivos, bien diseñados y de seguimiento a largo plazo, para validar su aplicabilidad en contextos clínicos y poblacionales diferentes, que corroboren así su uso continuado como una herramienta importante en la prevención de las enfermedades cardiometabólicas.

Agradecimientos

Este artículo ha sido posible gracias al aporte de información base de los programas de la secretaria de salud distrital, de la Alcaldía de la ciudad de Medellín.

Contribución de los autores

Carmen Clavijo: conceptualización, investigación, metodología, redacción del borrador original; Mateo Tamayo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original; Cortés David: conceptualización, análisis formal, redacción del borrador original; Varela Daniela: conceptualización, análisis formal; Lina Bedoya: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología; Verónica Lopera Velásquez: conceptualización, análisis formal, investigación; Daily Maturana: conceptualización, análisis formal, investigación, redacción del borrador original; Hernández Eder: conceptualización, análisis formal; Juan Pablo Polanco: conceptualización, análisis formal, metodología redacción del borrador original; Ricardo Rosero: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que se utilizaron recursos públicos en el marco del plan indicativo, establecido en el plan de desarrollo local de la Alcaldía de Medellín.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de intereses en relación con este trabajo.

Implicaciones éticas

Este estudio observacional basado en encuestas garantizó el consentimiento informado de todos los participantes, protegiendo su privacidad y confidencialidad mediante el manejo

anónimo de los datos. Se informó claramente a los participantes sobre los objetivos del estudio, los posibles riesgos y beneficios, y su derecho a retirarse en cualquier momento, minimizando cualquier riesgo potencial para su bienestar.

Referencias

- [1] Escobar Diaz GL, Orozco Molina AM, Nunez Montes JR, Muñoz FL. Mortality from cardiovascular diseases in Colombia. An analysis of public policies. *Salud Uninorte*. 2020;36(3):558–70. <https://doi.org/10.14482/sun.36.3.616.12>
- [2] Vargas–Uricoechea H, Casas–Figueroa LÁ. An epidemiologic analysis of diabetes in Colombia. *Ann Glob Health*. 2015;81(6):742–53. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.11.001>
- [3] Tuesca Molina R, Ríos García AL, Acosta Vergara T, Florez–Garcia VA, Rodríguez Gutierrez V, Florez Lozano K, *et al.* Predictors of diabetes risk in urban and rural areas in Colombia. *Heliyon*. 2021;8(1):e08653. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08653>
- [4] Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The global burden of disease study and the preventable burden of NCD. *Glob Heart*. 2016;11(4):393–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2016.10.024>
- [5] Murray CJL, Lopez AD. What is the Global Burden of Disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448–57. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1201534>
- [6] Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson PM, Saha S. Economic burden of obesity: a systematic literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(4):435. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>
- [7] Lucumí DI, Mentz G, González C, Valenzuela L, Veira M, Tello K. Cardiovascular disease prevention capacity in Colombian local health departments. *Glob Public Health*. 2023;18(1):2267632. <https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2267632>

- [8] Lim HM, Chia YC, Koay ZL. Performance of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) and Modified Asian FINDRISC (ModAsian FINDRISC) for screening of undiagnosed type 2 diabetes *mellitus* and dysglycaemia in primary care. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(5):494–500. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.02.008>
- [9] Nieto–Martinez R, Barengo NC, Restrepo M, Grinspan A, Assefi A, Mechanick JI. Large scale application of the Finnish diabetes risk score in Latin American and Caribbean populations: a descriptive study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1188784. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1188784>
- [10] Ordunez P, Tajer C, Gaziano T, Rodríguez YA, Rosende A, Jaffe MG. La aplicación HEARTS: una herramienta clínica para el manejo del riesgo cardiovascular y la hipertensión en la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2022;46:e46. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.46>
- [11] Carrillo–Larco RM, Aparcana–Granda DJ, Mejia JR, Bernabé–Ortiz A. FINDRISC in Latin America: a systematic review of diagnosis and prognosis models. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001169. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001169>
- [12] Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, *et al.* Cardiovascular risks associated with gender and aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
- [13] Rosero RJ, Polanco JP, Ciro V, Uribe A, Manrique H, Sánchez PE. Proposal for a multidisciplinary clinical approach to obesity. *J Med Clin Res Rev*. 2020;4(12):1047–60. <https://doi.org/10.33425/2639-944X.1185>
- [14] Abraham TM, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Fox CS. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors. *Circulation*. 2015;132(17):1639–47. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.015000>
- [15] Ruiz–Castell M, Samouda H, Bocquet V, Fagherazzi G, Stranges S, Huiart L. Estimated visceral adiposity is associated with risk of cardiometabolic conditions in a population based study. *Sci Rep*. 2021;11(1):9121. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88587-9>
- [16] Wang Z, Chen J, Zhu L, Jiao S, Chen Y, Sun Y. Metabolic disorders and risk of cardiovascular diseases: a two–sample mendelian randomization study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):529. <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03567-3>
- [17] Rus M, Crisan S, Andronie–Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, *et al.* Prevalence and risk factors of metabolic syndrome: a prospective study on cardiovascular health. *Medicina*. 2023;59(10):1711. <https://doi.org/10.3390/medicina59101711>
- [18] Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301–13. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.067264>
- [19] Sattar N, Gill JMR. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med*. 2014;12:123. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0123-4>
- [20] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229–34. <https://doi.org/10.1056/nejm199807233390404>
- [21] Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends*. 2010;4(5):204–12.
- [22] Martínez–Millana A, Argente–Pla M, Valdivieso Martínez B, Traver Salcedo V, Merino–Torres JF. Driving type 2 diabetes risk scores into clinical practice: performance analysis in hospital settings. *J Clin Med*. 2019;8(1):107. <https://doi.org/10.3390/jcm8010107>
- [23] Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, Griffin SJ, Wareham NJ. Cardiovascular

- risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia*. 2009;52(10):2001–14. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1454-0>
- [24] Motamed N, Ajdarkosh H, Karbalaie Niya MH, Panahi M, Farahani B, Rezaie N, *et al.* Scoring systems of metabolic syndrome and prediction of cardiovascular events: a population based cohort study. *Clin Cardiol*. 2022;45(6):641–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23827>
- [25] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>
- [26] Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

Celebremos juntos los 10 AÑOS DE JARDIANCE®



JARDIANCE® celebra una década transformando la vida de millones de pacientes en todo el mundo. Durante estos 10 años, ha salvado múltiples vidas al tratar a pacientes con:



Diabetes mellitus Tipo 2 (DM2)¹.



Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFer) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)¹.

Mejorando su calidad de vida y reduciendo riesgos graves para su salud.



Como parte de los inhibidores del cotransportador de sodio - glucosa tipo 2 (iSGLT2), JARDIANCE® ha demostrado ser mucho más que un controlador de glucosa. **Su capacidad para proteger el sistema cardiovascular y la función renal lo ha convertido en un tratamiento integral para pacientes con condiciones crónicas y complejas,** adaptándose a diferentes niveles de función renal.

Este tratamiento, ofrece una solución continua durante todo el mes, proporcionando a los pacientes los beneficios de JARDIANCE® día tras día para mejorar su salud y bienestar.

Diez años después, JARDIANCE® sigue siendo un referente en el cuidado de la salud, con la mirada puesta en un futuro donde más personas puedan beneficiarse de sus innovaciones y vivir vidas más largas y plenas.

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

Jardiance®



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

NOTAS: DM2: diabetes mellitus tipo 2; iSGLT2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; ICFe: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFeP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

REFERENCIAS: 1. Información para prescribir JARDIANCE® en Colombia.

Las etiquetas y materiales de empaque pueden diferir vs las aprobadas en la Autoridad Sanitaria Colombiana, ya que este material es armonizado para varios países. Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual. Este material podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante. Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono: (+601) 5141440, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Avenida Calle 116 # 7 - 15. Oficina 1401, Piso 14, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-104977.

Jardiance®
(empagliflozina)*

Artículo original

Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca

Javier Eliecer Pereira Rodríguez ¹, Devi Geesel Peñaranda Florez ²,
Luis Fernando Ceballos Portilla ¹, Diana Marcela Ortega Garavito ^{2,3}

¹Grupo de investigación Alétheia, Centro de Estudios e Investigación Fisicol, Puebla, México

²Grupo de investigación Alétheia, Centro de Estudios e Investigación Fisicol, Cúcuta, Colombia

³Universidad de Pamplona, sede Cúcuta, Cúcuta, Colombia

Cómo citar: Pereira Rodríguez JE, Peñaranda Florez DG, Ceballos Portilla LF, Ortega Garavito DM. Cambios en los niveles de miostatina y folistatina, con relación al porcentaje muscular después de rehabilitación cardiaca en pacientes con falla cardiaca. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e892. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.892>

Recibido: 26/Mayo/2024

Aceptado: 06/Febrero/2025

Publicado: 11/Marzo/2025

Resumen

Contexto: la disminución de masa muscular representa una dificultad frecuente en los individuos que padecen de insuficiencia cardiaca. La miostatina y la folistatina podrían desempeñar un papel relevante en la aparición de esta condición en diversas enfermedades.


Objetivo: determinar los cambios en los niveles de miostatina y folistatina con relación al porcentaje muscular, después del programa rehabilitación cardiaca (PRC) fase II, en pacientes con falla cardiaca.

Metodología: investigación de tipo observacional con un enfoque descriptivo, adoptando un diseño prospectivo en un PRC fase II, orientado el entrenamiento de fuerza a altas cargas y bajas repeticiones, en participantes con falla cardiaca durante 24 sesiones. Se evaluaron con pruebas de esfuerzo, caminata de seis minutos, bioimpedancia y prueba *ELISA* (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) para medir los niveles de miostatina y folistatina. Todas las pruebas fueron realizadas antes y después del PRC.

Resultados: luego del PRC, los participantes (n=57) mejoraron significativamente su tolerancia al ejercicio y metros recorridos ($p < 0,05$). Hubo una reducción en los niveles de miostatina ($3073,9 \pm 298,26$ vs. $2227,9 \pm 106,40$; $p = 0,001$) y un aumento en los niveles de folistatina ($2169,8 \pm 100,83$ vs. $3235,2 \pm 0,85$; $p = 0,001$) después del PRC. Al resaltar que se encontró una correlación positiva entre los niveles de folistatina y porcentaje de masa muscular ($r = 0,8296$) y una correlación negativa entre los niveles de miostatina y porcentaje de masa muscular ($r = -0,8843$).

Destacados

- Primer estudio latinoamericano que demuestra el impacto del ejercicio físico sobre la expresión de los niveles de miostatina y folistatina.
- Aumento en los niveles de folistatina en un 49,11% y una reducción del 27,50% en los niveles de miostatina.
- Se encontró una correlación positiva fuerte entre el porcentaje muscular y la folistatina, y una correlación negativa fuerte entre el porcentaje muscular y la miostatina.

 **Correspondencia:** Javier Eliecer Pereira Rodríguez, avenida 1 #12-13, edificio San Diego, Centro, Cúcuta (Norte de Santander), Colombia. Correo-e: jepr87@hotmail.com

Conclusiones: estos resultados sugieren que un PRC enfocado al entrenamiento de fuerza, con altas cargas y bajas repeticiones, tiene impactos positivos en la salud cardiovascular y la expresión de miostatina y folistatina en individuos con falla cardíaca.

Palabras clave: rehabilitación cardíaca, miostatina, folistatina, entrenamiento de fuerza, tolerancia al ejercicio, ejercicio.

Changes in the myostatin and follistatin levels in relation to muscle percentage after cardiac rehabilitation in patients with heart failure

Abstract

Background: Decreased muscle mass is a common problem in individuals suffering from heart failure. Myostatin and follistatin may play a relevant role in the appearance of this condition in various diseases.

Purpose: Determine the changes in myostatin and follistatin levels in relation to muscle percentage after a cardiac rehabilitation program (CRP) in patients with heart failure

Methodology: Observational research with a descriptive approach, adopting a prospective design in a phase II CRP, oriented to strength training at high loads and low repetitions, in participants with heart failure during 24 sessions. They were evaluated with stress tests, six-minute walk, bioimpedance and ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) to measure myostatin and follistatin levels. All were performed before and after the CRP.

Results: After CRP, participants ($n=57$) significantly improved their exercise tolerance and meters walked ($p < 0.05$). There was a reduction in myostatin levels (3073.9 ± 298.26 vs 2227.9 ± 106.40 ; $p = 0.001$) and an increase in follistatin levels (2169.8 ± 100.83 vs 3235.2 ± 0.85 ; $p = 0.001$) after CRP. Highlighting that, a positive correlation was found between follistatin levels and percentage of muscle mass ($r=0.8296$) and a negative correlation between myostatin levels and percentage of muscle mass ($r=-0.8843$).

Conclusion: These results suggest that a CRP, focused on strength training with high loads and low repetitions, has positive impacts on cardiovascular health and the expression of myostatin and follistatin in individuals with heart failure.

Keywords: Cardiac rehabilitation, Myostatin, Follistatin, Strength training, Exercise tolerance, Exercise.

Highlights

- First Latin American study that demonstrates the impact of physical exercise on the expression of myostatin and follistatin levels.
- Increase in follistatin levels by 49.11% and a 27.50% reduction in myostatin levels.
- A strong positive correlation was found between muscle percentage and follistatin and a strong negative correlation between muscle percentage and myostatin.

Introducción

La pérdida de masa muscular es una complicación común y debilitante en pacientes con falla cardíaca, asociada con un aumento significativo en la morbilidad y mortalidad (1). A pesar de los avances en el tratamiento médico, la caquexia muscular sigue siendo un desafío clínico importante en esta población. Se ha identificado

un desequilibrio en la regulación de las proteínas musculares, como la miostatina, la folistatina y la decorina, como un contribuyente potencial a este fenómeno (2).

La miostatina, una proteína que actúa como un potente inhibidor del crecimiento muscular, se ha relacionado con la atrofia muscular en diversas condiciones patológicas (3). Por el contrario, la folistatina se encuentra codificada en el

cromosoma 5q11.2 (4) y dentro de su estructura contiene un sitio de unión a TGF- β , lo que le confiere la propiedad de unirse y neutralizar a varias hormonas (todas pertenecientes a la familia del TGF- β), como la activina (5), la miostatina (3) y las proteínas morfogénicas del hueso (6). Por lo tanto, la folistatina ha emergido como un regulador negativo de la miostatina, con efectos potenciales para promover la hipertrofia muscular y contrarrestar la pérdida de masa muscular.

Lo anterior se debe al papel de las mioquinas, las cuales son más de 650 mioquinas (7). Algunas mioquinas son responsables de mediar el suministro de energía en relación con episodios agudos de ejercicio. Las mioquinas también participan en la proliferación, diferenciación y regeneración muscular, independientemente del ejercicio (8-9). Durante el ejercicio, las mioquinas interactúan dentro del músculo y median en la comunicación entre músculos y órganos con el cerebro, el tejido adiposo, los huesos, el hígado, el intestino, el páncreas, el lecho vascular y la piel (7, 10).

Por otra parte, resaltamos que no todos los tipos de ejercicio y protocolos tienen el mismo efecto fisiológico. El entrenamiento de fuerza ha demostrado ser una estrategia efectiva para mejorar la fuerza y la masa muscular en diversas poblaciones (11), aunque su aplicación en pacientes con falla cardíaca ha sido menos explorada; sin embargo, se postula que el entrenamiento de fuerza puede modular la expresión de miostatina y folistatina, ofreciendo así un enfoque prometedor para mitigar la caquexia muscular en esta población (12).

En este estudio, se investigaron los efectos de un protocolo de entrenamiento de fuerza en la expresión de miostatina y folistatina en pacientes con falla cardíaca. Por lo tanto, nuestro objetivo en la presente investigación es evaluar si el entrenamiento de fuerza puede inducir cambios beneficiosos en la regulación de la miostatina y folistatina y, en consecuencia, contrarrestar la pérdida de masa muscular asociada con la falla cardíaca. Resaltando que los hallazgos de este estudio pueden tener implicaciones significativas para el desarrollo de intervenciones terapéuticas, dirigidas a preservar la función muscular y mejorar

los resultados clínicos en pacientes con esta condición debilitante. Dicho lo anterior, surge como pregunta de investigación: ¿cuáles son los cambios en los niveles de miostatina y folistatina luego de un programa de rehabilitación cardíaca enfocado al entrenamiento de fuerza basado en altas cargas y bajas repeticiones en pacientes con falla cardíaca?

Materiales y métodos

Investigación de tipo observacional con un enfoque descriptivo, adoptando un diseño prospectivo en 57 participantes adultos con diagnóstico confirmado de falla cardíaca con fracción de eyección preservada, quienes participaron en un programa de rehabilitación cardíaca (PRC) de fase II, diseñado con enfoque en altas cargas y bajas repeticiones. Los participantes debían contar con un diagnóstico posoperatorio de cirugía cardiovascular y haber completado las 24 sesiones del PRC dentro del periodo comprendido entre febrero y noviembre de 2023.

Además, se aseguró que los participantes presentaran estabilidad clínica antes de ingresar al PRC, definida esta como la ausencia de dolor intenso en extremidades inferiores, ausencia de angina de pecho inestable, frecuencia cardíaca en reposo inferior a 120 lpm, presión arterial sistólica ≤ 180 mmHg, presión arterial diastólica ≤ 100 mmHg y oximetría de pulso $\geq 89\%$ (13). Adicionalmente, se consideraron algunos criterios para la retirada del estudio, como la aparición de inestabilidad hemodinámica durante las pruebas, así como la decisión del paciente de no continuar participando.

Para la obtención de datos sociodemográficos, antropométricos y fisiológicos, se empleó un instrumento específico, que fue completado mediante entrevistas directas con los pacientes durante el proceso de evaluación individual.

Los datos personales y la información básica de los participantes fueron recolectados y registrados en una base de datos creada por los autores del estudio. Las mediciones de peso, el porcentaje de grasa corporal y la masa muscular se realizaron utilizando la balanza digital Tezzio TB-30037®, previamente calibrada y colocada

en una superficie nivelada y estable, siguiendo las directrices del manual de usuario. Además, la estatura se midió con el estadiómetro Adult Acrylic Halter Wall Kramer 2104®, asegurando que el paciente estuviera de pie, con la cabeza alineada según el plano de Frankfort, los hombros relajados para evitar lordosis y las piernas completamente apoyadas contra la pared.

La medición de la folistatina plasmática se realizó utilizando el kit Quantikine ELISA de R&D Systems para folistatina humana (CAT#DFN00, rango dinámico de 250 a 16000 pg/ml), mientras que la miostatina se cuantificó empleando el kit Quantikine ELISA de R&D Systems GDF-8/Myostatin (CAT#DGDF80, rango dinámico de 31,3 a 2000 pg/ml). Todos los ensayos inmunológicos fueron llevados a cabo utilizando metodologías de sándwich simple o doble; mientras que las absorbancias se midieron con el lector BioTek Synergy HT Reader® a la longitud de onda adecuada, según el cromógeno utilizado en cada ensayo. Además, todas las mediciones se realizaron por duplicado, y se incluyeron controles positivos y negativos en cada lote.

Respecto a la fuerza muscular, esta fue determinada en cada participante por la prueba de una repetición máxima, la cual se determinó según cada músculo: bíceps (*curl* de bíceps con mancuernas), tríceps (extensiones verticales en sedente con mancuernas), deltoides lateral (elevación lateral con mancuernas en posición bípeda), cuádriceps (*leg extension*), isquiotibiales (*curl* de femoral sentado) y gemelos y soleo (plantiflexión sedente con discos en cuádriceps). Para la variable cardiovascular, se realizó una prueba de esfuerzo sin análisis de gases con el protocolo de Naughton, para determinar la frecuencia cardíaca máxima (FCM). Además, se llevó a cabo una prueba de caminata de seis minutos, siguiendo las recomendaciones del "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test" de la American Thoracic Society (14) para determinar el VO₂ estimado, el cual también se estimó en MET y la distancia esperada se valoró a partir de la fórmula de Sherrill, para mujeres y hombres ($2,11 \times \text{talla}$) - ($2,29 \times \text{peso}$) - ($5,78 \times \text{edad}$) + 667 m, en el caso de las mujeres y ($7,57 \times \text{altura en cm}$) - ($5,02 \times \text{edad}$) -

($1,76 \times \text{peso en kg}$) - 309 m, para el caso de los hombres.

Protocolo de intervención

Los participantes fueron sometidos a un programa de rehabilitación cardíaca, enfocados en un comienzo al calentamiento generalizado (10 minutos), protocolo de fuerza de altas cargas (mayor al 85% de 1RM), bajas repeticiones (de tres a cinco) y tiempos de descanso entre series de dos minutos (30 minutos). Luego, se realizó un entrenamiento cardiovascular a intensidad moderada (60-80% FCM) continua (30 minutos) y se finalizó la sesión con ejercicios respiratorios y vuelta a la calma (10 minutos). Se resalta que los signos vitales fueron tomados siempre pre y posintervención. La disnea percibida y el esfuerzo se valoraron mediante la escala modificada de Borg. La frecuencia cardíaca fue monitorizada con el sistema Polar Multisport RS800CX, la frecuencia respiratoria, al igual que la presión arterial sistólica y diastólica, se obtuvieron de manera manual, mientras que la saturación de oxígeno se midió con un oxímetro de pulso portátil (Nellcor Puritan Bennett).

El PRC de fase II se estructuró en un total de 24 sesiones, cada una con una duración de 80 minutos. Estas sesiones se realizaron tres veces por semana a lo largo de un periodo de dos meses.

Análisis de datos

El estudio cumplió con las recomendaciones internacionales para la investigación clínica de la Declaración de Helsinki y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio, el cual fue aprobado previamente por el comité ético del Centro de Estudios e Investigación Físicol.

Las variables cuantitativas se describieron utilizando el promedio, la desviación estándar y la mediana. Dado que los valores de miostatina siguieron una distribución normal, la comparación entre las mediciones pre y posintervención se realizaron empleando la prueba t para muestras pareadas. Además, se usó la correlación de Pearson para correlacionar las diferentes variables que fueron objeto de estudio. Finalmente, se utilizó el programa SPSS versión 15,0 para el

análisis de los datos y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el PRC de fase II de esta investigación ingresaron 66 pacientes en el periodo estudiado; de los cuales 8 salieron por criterios de exclusión y 1 falleció 4 días después de ingresar al programa de rehabilitación cardiaca, para una muestra total de estudio de 57 participantes (36 hombres y 21 mujeres), en donde el 63,1% de los participantes fueron hombres, mientras que el 36,9% correspondió a mujeres. La edad promedio de la muestra fue de 63 ± 5 años. El porcentaje de masa muscular que se determinó por bioimpedancia antes del PRC fue de $21,94$

$\pm 0,59$, en comparación con los resultados obtenidos después del PRC ($32,60 \pm 0,85$; con un valor de $p = 0,002$). En términos de educación, el 49% de los individuos habían completado el nivel secundario, el 38% tenían formación universitaria y el 13% contaban únicamente con educación primaria. Entre los diagnósticos posoperatorios predominantes en la muestra se encontraban: revascularización miocárdica (49,1%), angioplastia (31,5%), reemplazo valvular (10,5%) y otras intervenciones cardiovasculares (8,7%). Entre las comorbilidades que más resaltaron estaban: diabetes (64%), hipertensión arterial (59%), obesidad (43%), dislipidemia (20%) y falla renal (12%). Además, destacamos que la población de estudio fue un 100% de falla cardiaca con fracción de eyección preservada (tabla 1).

Tabla 1. Características pre y pos de los participantes (n = 57)

Variable	Inicio	Final	Valor de p
Edad	63 ± 5 años		
Revascularización miocárdica	28		
Angioplastia	18		
Reemplazo valvular	6		
Otros	5		
Peso (kg)	$60,75 \pm 8,2$	$63,40 \pm 4,4$	0,4
Talla (cm)	$1,62 \pm 0,6$	$1,62 \pm 0,6$	0,2
IMC	23,14	24,15	0,2
FCM (lpm)	150 ± 9	162 ± 4	0,002
VO2 estimado (ml/kg/min)	$9,23 \pm 3,4$	$13,11 \pm 2,3$	0,001
Distancia recorrida (m)	232 ± 24	324 ± 17	0,002
Doble producto	$9,839 \pm 1,864$	$9,520 \pm 1,243$	0,432
Porcentaje grasa (%)	$31,2 \pm 1,43$	$20,7 \pm 0,65$	0,002
Porcentaje muscular (%)	$21,94 \pm 0,59$	$32,60 \pm 0,85$	0,002
1RM – Bíceps (kg)	8 ± 3	13 ± 1	0,001
1RM – Tríceps (kg)	6 ± 1	8 ± 2	0,002

1RM – Deltoides (kg)	4 ± 2	9 ± 1	0,001
1RM – Cuádriceps (kg)	14 ± 2	28 ± 4	0,002
1RM – Isquiotibiales (kg)	13 ± 5	27 ± 3	0,001
1RM – G&S (kg)	9 ± 4	17 ± 2	0,002
Miostatina (ng/ml)	3073,9 ± 298,26	2227,9 ± 106,40	0,001
Folistatina (ng/ml)	2169,8 ± 100,83	3235,2 ± 0,85	0,001

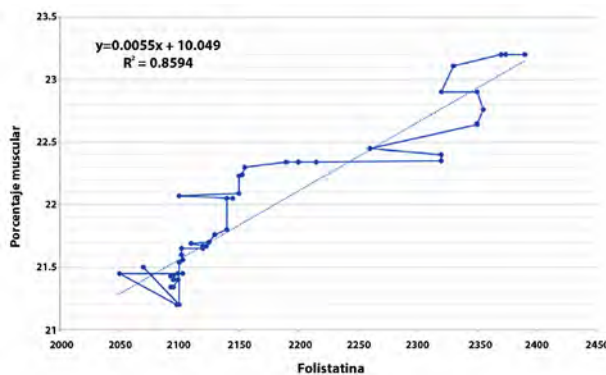
Nota: 1RM: repetición máxima; cm: centímetro; FCM: frecuencia cardiaca máxima; G&S: gemelos y soleo; lpm: latidos por minuto; kg: kilogramo; ng: nanogramo; m: metro; ml: mililitro.

Fuente: elaboración propia.

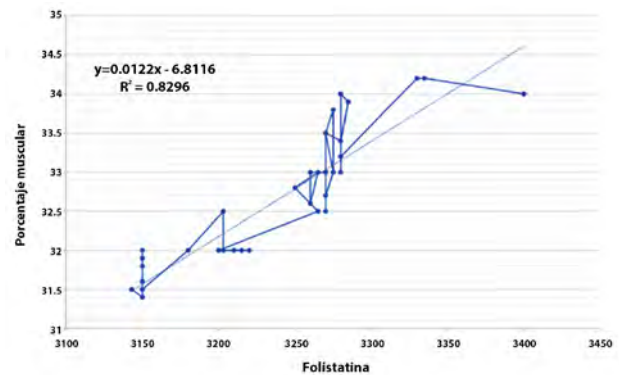
Se observó una mejora significativa al comparar el VO2 estimado ($9,23 \pm 3$, frente a $13,11 \pm 2,3$; $p=0,001$) como indicador de la tolerancia al ejercicio, y la distancia recorrida en metros (232 ± 24 vs. 324 ± 17 ; $p=0,002$) entre el inicio y el final de la intervención, con un PRC de fase II diseñado con enfoque en altas cargas y bajas repeticiones de fuerza. Asimismo, se analizó el comportamiento del doble producto como un indicador del consumo de oxígeno miocárdico ($9,839 \pm 1,864$ vs. $9,520 \pm 1,243$; $p=0,432$), pero no se encontraron diferencias y al analizar los niveles de miostatina y folistatina posintervención al programa de ejercicio mencionado anteriormente, se halló una disminución de los niveles de miostatina ($3073,9 \pm 298,26$ vs.

$2227,9 \pm 106,40$; $p=0,001$) y una elevación de folistatina ($2169,8 \pm 100,83$ vs. $3235,2 \pm 0,85$; $p=0,001$), luego de un programa de rehabilitación cardiaca de 24 sesiones de intervención.

Finalmente, para intentar descubrir nuestra hipótesis y responder a la pregunta de investigación sobre la participación entre los niveles de miostatina y folistatina relacionados con la pérdida/ganancia de masa muscular en pacientes con falla cardiaca, se encuentra una correlación positiva fuerte entre los niveles de folistatina y el porcentaje muscular con una $r=0,8296$ (figura 1); y con respecto a la miostatina y el porcentaje muscular, existe una correlación negativa fuerte de una $r=-0,8843$ (figura 2).



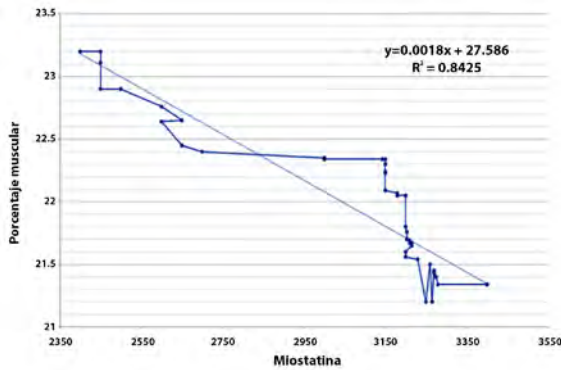
a. Antes



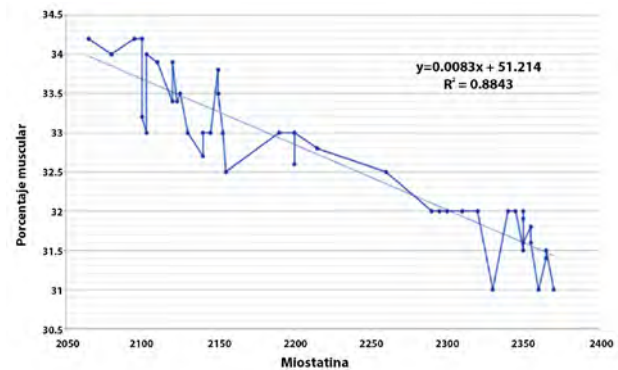
b. Después

Figura 1. Correlación entre porcentaje muscular y folistatina (antes y después de 24 sesiones)

Fuente: elaboración propia.



a. Antes



b. Después

Figura 2. Correlación entre porcentaje muscular y miostatina (antes y después de 24 sesiones)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En esta investigación, se han observado resultados alentadores en relación con la implementación de un PRC de fase II, enfocado en altas cargas y bajas repeticiones de fuerza, en pacientes con falla cardíaca. Inicialmente, cabe destacar que la muestra de estudio estuvo compuesta por 57 participantes, con una mayoría masculina (63,1%) y una edad promedio de 63 años, lo que refleja la prevalencia de esta enfermedad en poblaciones de mayor edad y concuerda con otros estudios como el presentado por Nagatomi *et al.* (15), con una edad media de 63,7 años o Kitzman *et al.* (16) con 73 años de edad. Además, se identificaron diversas comorbilidades comunes en esta población, como hipertensión arterial, obesidad y diabetes, lo que subraya la complejidad de la gestión de estos pacientes.

Los hallazgos de la presente investigación muestran mejoras significativas en la tolerancia al ejercicio, medida a través del VO₂ estimado y en la capacidad funcional, evidenciada por el aumento en la distancia recorrida en el test de caminata de seis minutos. Estos resultados son consistentes con estudios previos (17-18) que han demostrado los beneficios del ejercicio en la función cardiovascular y la calidad de vida de los pacientes con falla cardíaca.

Así mismo, es de particular interés, la disminución significativa en los niveles de miostatina y un aumento correspondiente en los

niveles de folistatina. Estos hallazgos sugieren una posible implicación de la modulación de estas proteínas en la respuesta al ejercicio y la adaptación muscular en pacientes con falla cardíaca. Además, existe evidencia de la modulación de estas proteínas en animales como los reportados por los investigadores McPherron *et al.* (19) en Estados Unidos y Se-Jin *et al.* (20) en ese mismo país. Pero estos datos no se tienen solo en animales, también se han reportado estudios en otras enfermedades como falla renal por descritas por Zhou *et al.* (21) y Watson *et al.* (22), en accidente cerebrovascular publicado por Ivey *et al.* (23) o insulinoresistencia publicado en el 2016 por Kazemi (24); no obstante, en el conocimiento que se tiene para el presente artículo, este podría ser uno de los primeros o en efecto de los muy pocos estudios que demuestra la respuesta de la miostatina y la folistatina en pacientes con falla cardíaca, específicamente con fracción de eyección reducida.

También es importante destacar que se encontró una correlación positiva fuerte entre los niveles de folistatina y el porcentaje de masa muscular, así como una correlación negativa fuerte entre los niveles de miostatina y el porcentaje de masa muscular. Estas asociaciones sugieren un papel crucial de la folistatina y la miostatina en la regulación del metabolismo muscular en pacientes con falla cardíaca, lo que respalda la hipótesis de que la modulación de estas proteínas puede influir en la pérdida o ganancia de masa muscular en esta población.

Dicho lo anterior, estos resultados sugieren que la implementación de un PRC enfocado al entrenamiento de fuerza puede mejorar la tolerancia al ejercicio y promover cambios beneficiosos en la expresión de miostatina y folistatina, lo que podría tener implicaciones significativas en la prevención y el tratamiento de la pérdida de masa muscular en pacientes con falla cardíaca; sin embargo, se requieren estudios adicionales con una muestra superior para confirmar estos hallazgos y comprender completamente los mecanismos subyacentes involucrados en esta respuesta adaptativa al ejercicio.

Conclusión

Un PRC de fase II, con un componente de entrenamiento de fuerza con altas cargas y bajas repeticiones, mostró una mejora en la fuerza muscular, la capacidad cardiovascular, la tolerancia al ejercicio y la distancia recorrida en pacientes cardiovasculares posquirúrgicos, con un promedio de incremento del 39,6%, sin alterar la función hemodinámica. También una disminución del porcentaje de grasa, un aumento del porcentaje muscular y, además, un aumento en los niveles de folistatina en un 49,11% y una reducción del 27,50% en los niveles de miostatina. Aunado a esto, se encontró una correlación positiva fuerte entre el porcentaje muscular y la folistatina, y una correlación negativa fuerte entre el porcentaje muscular y la miostatina; no obstante, es importante resaltar que la folistatina está asociada principalmente con la regulación del metabolismo muscular y no necesariamente con beneficios cardiovasculares directos, según lo reportado en la literatura reciente.

Contribución de los autores

Javier Eliecer Pereira Rodríguez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, recursos, supervisión, validación, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Devi Geesel Peñaranda Florez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del

borrador y revisión/corrección); Luis Fernando Ceballos Portilla: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Diana Marcela Ortega Garavito: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Este estudio fue llevado a cabo en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación del comité de ética del Centro de Estudios e Investigación Fisicol. Se garantizó que todos los participantes comprendieran plenamente el propósito del estudio, así como los procedimientos implicados, antes de otorgar su consentimiento informado por escrito. Durante todo el proceso, se respetó la confidencialidad de la información personal y clínica de los pacientes, asegurando que los datos se manejaran de manera anónima y se utilizaran exclusivamente para los fines del estudio. Además, se tomaron precauciones para minimizar cualquier riesgo potencial asociado al programa de rehabilitación cardíaca, monitoreando constantemente a los pacientes para asegurar su seguridad y el cumplimiento correcto de la prescripción del ejercicio.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que la presente investigación se realizó con el apoyo financiero del proyecto FISICOL187X del Centro de Estudios e Investigación Fisicol.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias












- [1] Wiggs MP, Beaudry AG, Law ML. Cardiac remodeling in cancer-induced cachexia:

- functional, structural, and metabolic contributors. *Cells*. 2022;11(12):1931. <https://doi.org/10.3390/cells11121931>
- [2] Valentova M, Anker SD, von Haehling S. Cardiac cachexia revisited: the role of wasting in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):61–9. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2019.08.006>
- [3] Amthor H, Nicholas G, McKinnell I, Kemp CF, Sharma M, Kambadur R, *et al.* Follistatin complexes Myostatin and antagonises Myostatin-mediated inhibition of myogenesis. *Dev Biol*. 2004;270(1):19–30. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.01.046>
- [4] Bondestam J, Horelli-Kuitunen N, Hildén K, Ritvos O, Aaltonen J. Assignment of ACVR2 and ACVR2B the human activin receptor type II and IIB genes to chromosome bands 2q22.2-->q23.3 and 3p22 and the human follistatin gene (FST) to chromosome 5q11.2 by FISH. *Cytogenet Cell Genet*. 1999;87(3–4):219–20. <https://doi.org/10.1159/000015429>
- [5] Harrington AE, Morris-Triggs SA, Ruotolo BT, Robinson CV, Ohnuma S, Hyvönen M. Structural basis for the inhibition of activin signalling by follistatin. *EMBO J*. 2006;25(5):1035–45. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601000>
- [6] Pentek J, Parker L, Wu A, Arora K. Follistatin preferentially antagonizes activin rather than BMP signaling in *Drosophila*. *Genesis*. 2009;47(4):261–73. <https://doi.org/10.1002/dvg.20486>
- [7] Khan SU, Ghafoor S. Myokines: discovery challenges and therapeutic impediments. *J Pak Med Assoc*. 2019;69(7):1014–7.
- [8] Henningsen J, Pedersen BK, Kratchmarova I. Quantitative analysis of the secretion of the MCP family of chemokines by muscle cells. *Mol Biosyst*. 2011;7(2):311–21. <https://doi.org/10.1039/c0mb00209g>
- [9] Henningsen J, Rigbolt KTG, Blagoev B, Pedersen BK, Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics*. 2010;9(11):2482–96. <https://doi.org/10.1074/mcp.m110.002113>
- [10] Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383–92. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0174-x>
- [11] Egan B, Sharples AP. Molecular responses to acute exercise and their relevance for adaptations in skeletal muscle to exercise training. *Physiol Rev*. 2023;103(3):2057–170. <https://doi.org/10.1152/physrev.00054.2021>
- [12] Krogh Severinsen MC, Pedersen BK. Muscle–organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev*. 2020;41(4):594–609. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa016>
- [13] Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad Sudamericana de Cardiología, Comité Interamericano de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular. Consenso de Rehabilitación Cardiovascular y Prevención Secundaria de las Sociedades Interamericana y Sudamericana de Cardiología. *Rev Urug Cardiol*. 2013;28(2).
- [14] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
- [15] Nagatomi Y, Ide T, Higuchi T, Nezu T, Fujino T, Tohyama T, *et al.* Home-based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty. *ESC Heart Fail*. 2022;9(4):2407–18. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13934>
- [16] Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, *et al.* Physical Rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med*. 2021;385(3):203–16. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026141>

- [17] Lara Vargas JA, Pereira-Rodríguez JE, Perez-Vazques DI, Leyva-Valadez E, Lastra-Silva VJ, Penaranda Florez DG, *et al.* Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on the ischemic threshold in patients with high-risk ischemic heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(supl. 2):ehac544.1218. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1218>
- [18] Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, *et al.* The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: a randomized controlled trial (CRX study). *Prog Cardiovasc Dis.* 2022;70:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2021.07.002>
- [19] McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature.* 1997;387(6628):83–90. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
- [20] Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(16):9306–11. <https://doi.org/10.1073/pnas.151270098>
- [21] Zhou Y, Hellberg M, Hellmark T, Höglund P, Clyne N. Muscle mass and plasma myostatin after exercise training: a substudy of Renal Exercise (RENEXC)—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):95–103. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz210>
- [22] Watson EL, Baker LA, Wilkinson TJ, Gould DW, Xenophontos S, Graham-Brown M, *et al.* Inflammation and physical dysfunction: responses to moderate intensity exercise in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2022;37(5):860–8. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab333>
- [23] Ivey FM, Prior SJ, Hafer-Macko CE, Katzell LI, Macko RF, Ryan AS. Strength training for skeletal muscle endurance after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(4):787–94. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.018>
- [24] Kazemi F. The correlation of resistance exercise-induced myostatin with insulin resistance and plasma cytokines in healthy young men. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(4):383–8. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0373-9>

Artículo original

Clinical and treatment response differences according to age and gender in patients with acromegaly in Colombia: A retrospective study

Alin Abreu Lomba  ¹, Marcela Patiño Arboleda ², Natalia Buitrago Gómez ²,
Reynaldo Carvajal Ortiz ¹, Alejandro Pinzón Tovar ³, David Alexander Vernaza Trujillo ²,
Alejandro Castellanos Pinedo ⁴, Rafael Castellanos Bueno ⁵, Doly Pantoja Guerrero ⁶,
Henry Mauricio Arenas Quintero ⁷

¹Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

²Universidad Libre, Cali, Colombia

³Hospital Universitario Neiva, Huila, Colombia

⁴Universidad de Buenos Aires, Hospital Escuela José de San Martín, Argentina

⁵Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Santander, Colombia

⁶Balance Control de Peso, Pasto, Colombia

⁷Universidad Nacional de Colombia, Colombia

How to cite this article: Abreu-Lomba A, Patiño-Arboleda M, Buitrago-Gómez N, Carvajal-Ortiz R, Pinzón-Tovar A, Vernaza-Trujillo DA, *et al.* Clinical and treatment response differences according to age and gender in patients with acromegaly in Colombia: A retrospective study. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2025;12(1):e904. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.904>

Submitted: 24/July/2024

Accepted: 04/January/2025

Published: 14/March/2025

Abstract

Context: Acromegaly is a rare disease characterized by excessive growth of bones and soft tissues due to hypersecretion of the growth hormone (GH), usually associated with pituitary tumors. Timely diagnosis and treatment are essential to reduce chronic complications.


Objective: To determine if there are clinical differences and differences in the treatment response according to age and gender in patients with acromegaly in Colombia.

Methods: Observational, analytical, multicenter, retrospective cohort study based on a national registry of patients with acromegaly in Colombia.

Results: A total of 201 patients were included (of whom 60% were women and 75% were under 60 years old). The average weight was 75.1 kg ± 12.9 and the height was 1.63 m ± 0.08, with men and those under 60 years old tending to be taller. The average time of evolution of the disease until diagnosis was 6.9 ± 4.4 years, however, older adults had a longer time of 8.6 ± 5.7 years, with no differences with respect to gender. The most common type of tumor was macroadenoma in 78% of cases. In addition to the

Highlights

- Patients diagnosed with acromegaly under 60 years old exhibited higher anthropometric parameters and were primarily treated with surgery. In those over 60, depression, cardiomyopathy, hypertension, and bone disease were the most common comorbidities.
- The average time to acromegaly diagnosis was 6.9 years, with a longer delay in patients over 60 years old (8.6 years), suggesting a more significant diagnostic lag in this group.

 **Corresponding author:** Alin Abreu Lomba, Clínica Imbanaco, Carrera 39 número 5 a1 29, Cali, Colombia.
E-mail: abreu.lomba@gmail.com

classic symptoms of the disease, decreased libido was found more frequently in men, and depression was predominant in those over 60 years old. Arterial hypertension, colonic and hepatobiliary pathology were more common in women. Cardiomyopathy, hypertension and bone pathology (osteoporosis and osteopenia) were more frequent among people over 60 years old. Surgical intervention, combined with medical management, was the preferred treatment approach for individuals aged 18 to 60 and was associated with improved clinical outcomes.

Conclusion: The combined treatment of surgery and medical management was associated with better clinical control of acromegaly, with no significant differences in disease control by gender or age group.

Keywords: Acromegaly, Gender, Age groups, Surgery, Medical therapy, Radiation.

- Approximately 78% of patients had macroadenomas, the most common tumor type in acromegaly, with no significant differences by gender or age.
- The combined treatment of surgery and medical management was associated with better clinical control of acromegaly, with no significant differences in disease control by gender or age group.

Diferencias clínicas y en la respuesta al tratamiento según edad y género en pacientes con acromegalia en Colombia: un estudio retrospectivo

Resumen

Contexto: la acromegalia es una enfermedad rara caracterizada por el crecimiento excesivo de los huesos y tejidos blandos debido a una hipersecreción de hormona de crecimiento (GH), generalmente asociada con tumores hipofisarios. Su diagnóstico y tratamiento oportunos son fundamentales para reducir las complicaciones crónicas.

Objetivo: determinar si existen diferencias clínicas y en la respuesta al tratamiento según la edad y el género en pacientes con acromegalia en Colombia.

Métodos: estudio observacional, analítico, multicéntrico, de cohorte retrospectiva, basado en un registro nacional de pacientes con acromegalia en Colombia.

Resultados: se incluyeron un total de 201 pacientes (de los cuales 60 % eran mujeres y 75 % eran menores de 60 años). El peso promedio fue de $75.1 \text{ kg} \pm 12.9$ y la estatura fue de $1.63 \text{ m} \pm 0.08$, siendo mayor en hombres y en menores de 60 años. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico fue de 6.9 ± 4.4 años, sin embargo, los adultos mayores tuvieron un tiempo mayor de 8.6 ± 5.7 años, sin diferencias con respecto al género. El tipo de tumor más común fue el macroadenoma en el 78 % de los casos. Además de los síntomas clásicos de la enfermedad, la disminución del libido fue más frecuente en hombres, mientras que la depresión predominó en los mayores de 60 años. La hipertensión arterial así como la patología colónica y hepatobiliar, fueron más comunes en mujeres. La cardiomiopatía, la hipertensión y la patología ósea (osteoporosis y osteopenia) fueron más frecuentes entre las personas mayores de 60 años. El enfoque de tratamiento preferido fue la intervención quirúrgica y la orientación médica para individuos de entre 18 y 60 años. La combinación de manejo médico e intervención quirúrgica fue la opción asociada con un mayor control clínico.

Conclusión: el tratamiento combinado de cirugía y manejo médico se asoció con un mayor control clínico de la acromegalia, sin diferencias significativas en el control de la enfermedad según género o grupo etario.

Palabras clave: acromegalia, género, grupos etarios, cirugía, tratamiento médico, radiación.

Destacados

- Los pacientes con diagnóstico de acromegalia menores de 60 años presentaron mayores parámetros antropométricos y fueron tratados principalmente con cirugía. En los mayores de 60 años, la depresión, cardiomiopatía, hipertensión y patología ósea fueron las comorbilidades más comunes.
- El tiempo promedio hasta el diagnóstico de la acromegalia fue de 6.9 años, siendo mayor en los pacientes mayores de 60 años (8.6 años), lo que sugiere un retraso diagnóstico más significativo en este grupo.
- El 78 % de los pacientes presentaron macroadenomas, el tipo de tumor más común en la acromegalia, sin diferencias significativas por género o edad.
- El tratamiento combinado de cirugía y manejo médico se asoció con un mayor control clínico de la acromegalia, sin diferencias significativas en el control de la enfermedad según género o grupo etario.

Introduction

Acromegaly is a progressive disease resulting from an increase in the release of growth hormone (GH), and as a consequence of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), it is induced in most cases by a GH-producing pituitary tumor, and less frequently by pituitary hyperplasia, ectopic secretion of GH or growth hormone-releasing hormone (GHRH) [1, 2].

The overall annual incidence is 1.1 cases per 100,000 individuals [3, 4]. While frequency by gender does not vary widely between men and women, however, several studies have reported a slight predominance in women [5–10]. The mean age at presentation ranges between 40 and 50 years, with a mean time from symptom onset to diagnosis of <5 years [11].

The most common form of presentation is sporadic, occurring in at least 95% of cases, which is secondary to a GH-producing adenoma derived from somatotrophic cells, or mixed by secreting GH and prolactin (PRL) by anterior pituitary cells [12, 13]. These tumors are usually benign and do not metastasize; however, they can grow locally and become injurious by compressing neighboring structures [14].

Prolonged exposure to GH induces somatic changes and metabolic alterations that lead to the appearance of the typical clinical findings of acromegaly, along with an increase in morbidity and mortality. These outcomes vary depending on the time of disease onset, gender, and age [15]. Key manifestations and associated comorbidities include the growth of the hands, feet and face (prognathism), soft tissue hypertrophy, hyperhidrosis, carpal tunnel syndrome, sleep apnea, osteoarthritis, colonic polyps, and finally reproductive, metabolic and cardiac disorders, such as arterial hypertension (HTN) and cardiac arrhythmias [16].

Diagnosis requires the integration of a detailed clinical history, aimed at searching for the characteristic features of the disease, associated with elevated serum concentrations of IGF-1 and GH [17, 18]. Once the hormonal alteration is documented, the use of conventional imaging,

especially magnetic resonance imaging (MRI), allows the identification of the adenoma at the pituitary level, distinguishing between those smaller than 10 mm (microadenomas) and more than 10 mm (macroadenomas), as well as invasion of neighboring structures [19].

Whenever feasible, the treatment of choice for acromegaly—and the only potentially curative option—is transsphenoidal surgery performed at an expert center. However, since many patients are diagnosed with invasive macroadenomas, surgical success is limited to approximately 50% of cases, requiring a multimodal therapeutic approach [2, 20, 21].

Gender and age have been described as factors that influence acromegaly presentation, severity, response to treatment, and disease control. The demographic, clinical, and paraclinical characteristics, treatment offered, and response to it vary among each individual diagnosed with this entity. The purpose of this study was to determine whether there is an association between clinical differences and response to treatment, according to age and gender, in patients with acromegaly in Colombia.

Materials and methods

Study Design

Observational, analytical, multicenter, retrospective single cohort study.

Participants

A total of 201 patients were included, based on a national registry (RAPACO) created in 2018 by 9 endocrinologists in the country in a joint effort to group the largest number of patients with this rare clinical entity. Patients with a confirmed diagnosis of acromegaly aged 16 years or older were included, while those with incomplete medical records were excluded.

Defining Variables

Data were collected retrospectively from the RAPACO registry. The following variables were included:

- **Sociodemographic:** Gender, age at diagnosis and origin.
- Clinical variables: Weight, height, body mass index (BMI), cervical circumference, waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, type of tumor by magnetic resonance imaging (MRI) (microadenoma <10 mm, macroadenoma >10 mm), and time of evolution until diagnosis.
- **Clinical manifestations:** Enlargement of the hands, feet and face, headache, fatigue, arthralgias, menstrual disturbances, palpitations, visual disturbances, erectile dysfunction, depression, hyperhidrosis, constipation, decreased libido, hand dysesthesia, dyspnea, snoring, blindness, and galactorrhea. Symptoms were documented based on the medical history, patient-reported outcomes, and physical examination findings recorded in the registry.
- **Comorbidities:** Diagnoses of cardiomyopathy, diabetes, prediabetes, hypertension, arrhythmias, sleep apnea, colonic pathology, carpal tunnel syndrome, renal lithiasis, thyroid pathology, osteopenia, osteoporosis, hepatobiliary pathology, and hypopituitarism were recorded based on documented diagnoses in the patients' medical records and corresponding treatments (e.g., antihypertensive or antidiabetic medications).
- **Treatment variables (at registry entry and 6 months of follow-up):** Type of surgery (transsphenoidal or transcranial), number of surgeries, pathology and immunohistochemistry markers (Ki67 [%], P53 [%], GH [Growth Hormone], FSH [Follicle-Stimulating Hormone], ACTH [Adrenocorticotrophic Hormone], TSH [Thyroid Stimulating Hormone], LH [Luteinizing Hormone], PRL [Prolactin]), radiotherapy type (holocranial or radiosurgery), medical management (cabergoline, lanreotide, octreotide,

pasireotide, combination therapy), GH and IGF-1 levels, and disease control status.

- **Biochemical control of disease:** Biochemical control was defined as achieving both GH levels below 1 ng/mL and IGF-1 levels within the age- and sex-adjusted normal reference range established by the laboratory.

All variables were collected retrospectively from patient medical records, as documented by the treating physicians in the RAPACO registry. This approach ensured standardization and reliability in data collection, facilitating accurate analysis of the clinical and therapeutic characteristics of patients with acromegaly.

Statistical analysis

A quality control of the information was carried out through an exploratory analysis of the Excel database where the variables to be studied were recorded, and subsequently a general scheme of analysis was designed by gender (men and women) and age groups (under 60 and 60 or older), using the cut-off point defined by the Colombian Ministry of Health in 2020 (Figure 1).

A bivariate analysis was carried out in order to select statistically significant variables ($P \leq 0.05$) by both gender and age. This was followed by a multivariate analysis using the multiple binary logistic regression model and discriminant analysis model for categorical and numerical variables respectively, which showed that the original grouped cases of the bivariate analysis were correctly classified. Non-parametric tests were applied, and a tree diagram was developed to calculate conditional probabilities, aiming to assess treatment response and disease control.

Measures of central tendency and dispersion, percentage distribution, prevalence, and confidence intervals were used for the descriptive analysis. The statistical association was determined for categorical variables using the Chi-square test and Fisher and McNemar's exact test, while numerical variables were analyzed using the T student, ANOVA, and Wilcoxon's test. All analyses were performed using IBM-SPSS version 25.0.

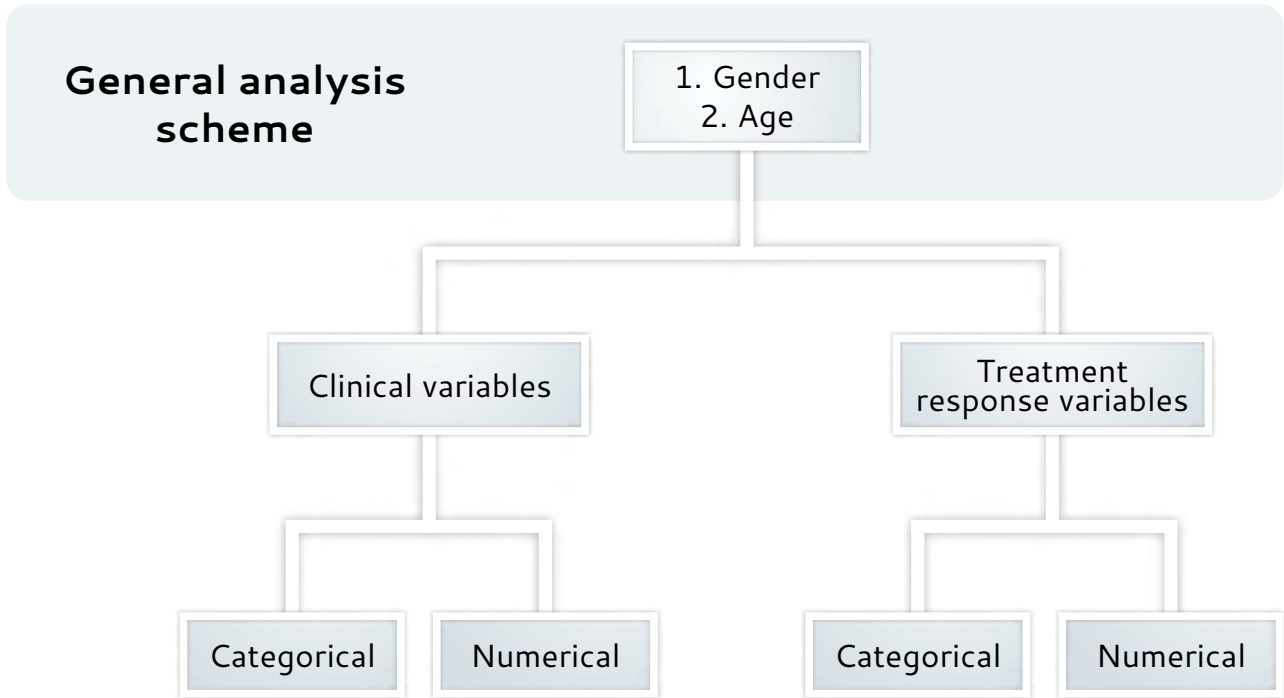


Figure 1. General outline of analysis

Source: own elaboration

Results

Demographic characteristics

A total of 201 patients were included in the study, of whom 60% were women and 75% were

under the age of 60. The age of the population at the time of the study ranged from 16 to 89 years, with a mean of 49.4 ± 14.5 years (Table 1).

Table 1. General characteristics of the population studied by gender and age

Characteristics	GENDER		P-value	AGE		P-value	Total
	Men	Women		< 60 years	≥60 years		
Age (years) n	80	121	0,068	150	51	0,000(*)	201
Mean ± SD	47,1 ± 13,1	50,9 ± 15,2		43,3 ± 10,7	67,6 ± 7,1		49,4 ± 14,5
Rank	16 – 77	17 – 89		16 – 59	60 – 89		16 – 89
Median	47,5	52		44	66		51
Interquartile Range	38–57	40–61		35–52	62–69		39–60

Weight (Kg) n	80	121	0,000(*)	150	51	0,013(*)	201
Mean ± SD,	81,5 ± 14,4	70,8 ± 9,8		76,4 ± 13,1	71,2 ± 11,8		75,1 ± 12,9
Rank	48 – 131	47 – 98		50 – 131	47 – 99		47 – 131
Median	80	69		74	70		72
Interquartile Range	72-91	64-77		68-82	63-78		67-82
Height (m) n	80	121	0,000(*)	150	51	0,013(*)	201
Mean± SD	1,69 ± 0,07	1,59 ± 0,05		1,64 ± 0,08	1,60 ± 0,08		1,63 ± 0,08
Rank	1,47 – 1,90	1,47 – 1,79		1,47 – 1,90	1,47 – 1,87		1,47 – 1,90
Median	1,69	1,60		1,63	1,60		1,63
Interquartile Range	1,65-1,76	1,55-1,63		1,58-1,69	1,55-1,65		1,58-1,68
Body mass index n	80	121	0,738	150	51	0,221	201
Mean ± SD	28,2 ± 4,5	28 ± 4,2		28,3 ± 4,4	27,4 ± 4,0		28,1 ± 4,3
Rank	21,3 – 41,6	18,6 – 43,7		18,6 – 41,6	20,8 – 43,7		18,6 – 43,7
Median	27	28		28	27		28
Interquartile Range	25-31	26-30		25-31	25-29		26-30
Cervical circumference (cm) n	69	107	0,000(*)	132	44	0,107	176
Mean ± SD	39,2 ± 3,3	35 ± 3,1		36,9 ± 3,9	35,8 ± 3,3		36,6 ± 3,8
Rank	29 – 46	27 – 44		27 – 46	29 – 44		27 – 46
Median	39	35		36	36		36
Interquartile Range	37-41	33-37		35-39	33-37		34-39
Waist circumference (cm) n	66	101	0,000(*)	125	42	0,345	167
Mean± SD	90,8 ± 14,2	83,4 ± 11,6		86,9 ± 14,0	84,7 ± 10,3		86,3 ± 13,2
Rank	69 – 130	60 – 112		60 – 130	63 – 112		60 – 130
Median	87	84		86	85		86
Interquartile Range	80-100	74-92		78-96	79-91		78-94
Hip circumference (cm) n	66	101	0,268	125	42	0,752	167
Mean± SD	101,6 ± 15,6	98,7 ± 16,2		100,1 ± 16,3	99,2 ± 15,1		99,9 ± 16
Rank	70 – 139	66 – 134		68 – 139	66 – 126		66 – 139
Median	100	98		100	100		100
Interquartile Range	91-113	86-110		90-113	86-110		89-113

Waist-to-hip ratio n	66	101	0,001(*)	125	42	0,485	167
Mean ± SD	0,90 ± 0,1	0,85 ± 0,08		0,87 ± 0,09	0,86 ± 0,09		0,87 ± 0,09
Rank	0,72 – 1,2	0,6 – 0,99		0,60 – 1,2	0,68 – 1,1		0,6 – 1,2
Median	0,87	0,85		0,86	0,86		0,86
Interquartile Range	0,84–0,94	0,80–0,91		0,82–0,92	0,78–0,93		0,81–0,92
Evolution time (years) n							
Mean ± SD	80	121	0,586	150	51	0,001(*)	201
Rank	7,1 ± 5,1	6,7 ± 3,9		6,3 ± 3,7	8,6 ± 5,7		6,9 ± 4,4
Median	1 – 32	1 – 27		1 – 32	1 – 27		1 – 32
Interquartile Range	6,5	6		6	7		6
	4–9	4–8		4–8	4–11		4–9

Note. (*) Statistically significant differences.

Source: own elaboration.

Anthropometric measurements

The average weight was 75.1 ± 12.9 kg, with a height of 1.63 ± 0.08 m and BMI of 28.1 ± 4.3 Kg/m². The mean cervical, waist and hip circumference were 36.6 ± 3.8 cm, 86.3 ± 13.2 cm and 99.9 ± 16 cm, respectively, with a waist-to-hip ratio of 0.87 ± 0.09 . Statistically significant differences (P value ≤ 0.05) were found in the analysis by gender in weight, height, cervical and waist circumference, and waist-to-hip ratio, which were higher in men than in women. In the

analysis by age group, weight and height were equally significant, being higher in patients under the age of 60 years (as seen on Table 1).

Type of tumor and time of disease progression

The average time to diagnosis in years was 6.9 ± 4.4 , and 8.6 ± 5.7 in those over 60 years old (P=0.001). Regarding the type of tumor (macro or microadenoma), no statistically significant differences were found by gender or age, however, 78.6% of the included population had a macroadenoma (Tables 1 and 2).

Table 2. Tumor type (%) by gender and age

Type of tumor	Gender		P-value	Age		P-value	Total (n=201)
	Men (n=80)	Women (n=121)		<60 years (n=150)	≥60 years (n=51)		
Macroadenoma	83,8	75,2	0,148	80,7	72,5	0,222	78,6
Microadenoma	16,3	24,8		19,3	27,5		21,4

Source: own elaboration.

Clinical manifestations and comorbidities

The most commonly reported clinical manifestations at diagnosis were the growth of hands (68.7%), feet (62.7%), and face (54.2%). Less frequent symptoms include snoring (2.5%),

blindness (1.5%) and galactorrhea (1.0%). Statistically significant differences were found in the analysis by gender in the decrease in libido (P=0.017), which was reported more frequently in men than in women. In terms of age group, depression was the predominant symptom in those over 60 years old (P=0.002) (Table 3).

Table 3. Clinical manifestations (%) by gender and age

Clinical manifestations	Gender		P-value	Age		P-value	Total (n=201)
	Men (n=80)	Women (n=121)		<60 years (n=150)	≥60 years (n=51)		
Hand growth	67,5	69,4	0,774	70,7	62,7	0,292	68,7
Foot growth	61,3	63,6	0,732	66,0	52,9	0,096	62,7
Face growth	55,0	53,7	0,858	56,7	47,1	0,234	54,2
Headache	10,0	17,4	0,146	14,7	13,7	0,869	14,4
Fatigue	11,3	8,3	0,479	8,0	13,7	0,244	9,5
Arthralgias	8,8	5,8	0,419	5,3	11,8	0,139	7,0
Menstrual disturbances	-	9,9	0,009	8,0	2,0	0,091	5,9
Palpitations	6,3	5,0	0,695	6,0	3,9	0,560	5,5
Visual disturbances	7,5	4,1	0,310	5,3	5,9	0,882	5,5
Erectile dysfunction	13,8	-	0,000	6,7	2,0	0,159	5,5
Depression	3,8	5,8	0,509	2,0	13,7	0,002(*)	5,0
Hyperhidrosis	6,3	4,1	0,503	5,3	3,9	0,681	5,0
Constipation	1,3	6,6	0,050	4,0	5,9	0,585	4,5
Decreased libido	8,8	1,7	0,017(*)	5,3	2,0	0,275	4,5
Dysesthesias in the hands	2,5	4,1	0,528	2,7	5,9	0,305	3,5
Dyspnea	3,8	1,7	0,375	3,3	0,0	0,085	2,5
Snore	5,0	0,8	0,063	2,0	3,9	0,468	2,5
Blindness	1,3	1,7	0,816	0,7	3,9	0,130	1,5
Galactorrhea	0,0	1,7	0,153	0,7	2,0	0,453	1,0

Note. (*) Statistically significant differences

Source: own elaboration.

Hypertension was the most common comorbidity within the study population, occurring in 50.2%, followed by cardiomyopathy in 25.8%, with left ventricular hypertrophy being the most frequently reported in the echocardiogram, which was performed in 96% of the patients (n=193). Additionally, biventricular hypertrophy and valvular heart disease (tricuspid, mitral and aortic regurgitation) were observed, while less frequent findings (5.8%) included aortic dilatation, diastolic dysfunction, contractility disorder, dilation of the right chambers, and global heart disease.

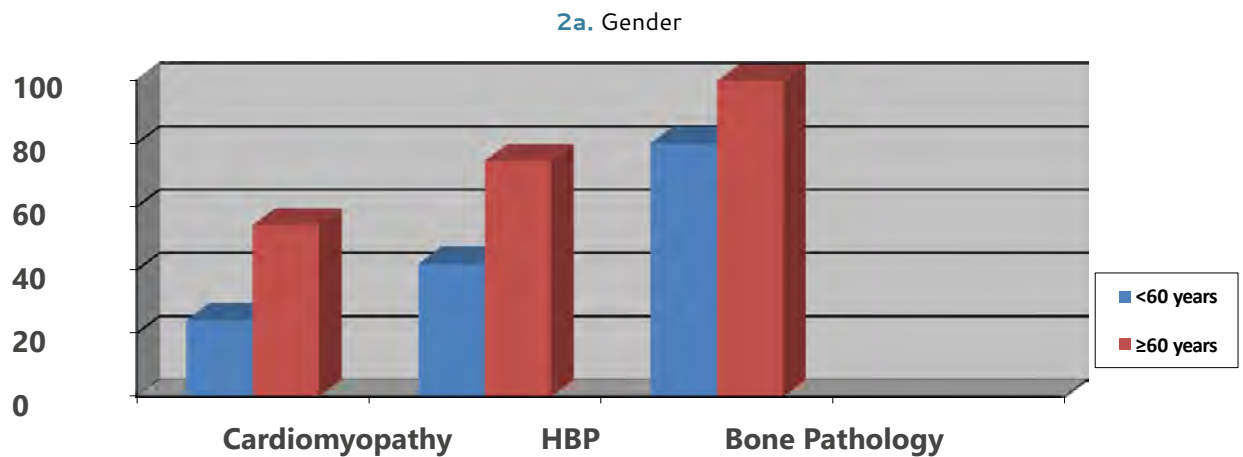
A history of diabetes *mellitus* was reported in 21.9% of patients, while 4.5% had prediabetes. Polysomnography was performed in 40.2% (n =81) of patients, where sleep apnea was found in 55.5% (n=45), mostly classified as severe in 20.7% (n=17).

The presence of colonic pathology was evaluated through colonoscopy in 77.6% of patients, which was normal in more than half of them. Among the remaining cases, adenomatous polyps (12.1%) and hyperplastic polyps (11.5%) were reported as the main finding, followed by less frequent hemorrhoids, diverticular disease, cancer and colitis.

Electromyography was performed in 78.6% and carpal tunnel syndrome was confirmed in 19.6%. Thyroid ultrasound performed in 68% (n=137) of patients, identified multinodular goiter in 14.6% (n=20), diffuse goiter in 10.9% (n=15) and uninodular goiter in 10.2% (n=14).

Bone densitometry was performed on 18% (n=36) of the population, finding osteoporosis in 63.9% and osteopenia in 27.8%. Hypopituitarism was documented in 27.9% (n=56) of patients. Finally, the main finding was reported through hepatobiliary ultrasound indicating the presence of fatty liver in 29.6% (n=8), cholelithiasis in 25.9% (n=7) and biliary polyp in 3.7% (n=1), out of a total of 27 examinations performed.

In the bivariate analysis by gender, statistically significant differences were found for hypertension (P=0.038), colonic pathology (P=0.046), and hepatobiliary conditions (P=0.021), all of which were more common in women. In contrast, hypopituitarism (P=0.013) was higher in men. In the analysis by age groups, cardiomyopathy (P=0.001), hypertension (P=0.000) and bone pathology (osteoporosis and osteopenia) (P=0.025) were comorbidities found more frequently in the population over 60 years old (Figure 2).



Comorbidity	Women (%)	Men (%)	P-value
High blood pressure	56,2	41,3	0,038
Colonic pathology	10,2	9,5	0,046
Hepatobiliary pathology	70	28,6	0,021
Hypopituitarism	21,5	37,5	0,013

2b. Age groups

<i>Comorbidity</i>	<i>< 60 years(%)</i>	<i>≥ 60 years(%)</i>	
Cardiomyopathy	24,1	54,2	0,001
HBP	42	74,5	0,000
Bone pathology	80	99,7	0,025

Figure 2. Comorbidities according to gender and age

Source: own elaboration

Types of treatment

Surgery

At the time of registration 62.2% (n=124) of the total study population had previously undergone surgery, with a transsphenoidal approach in 89.6% of cases. A second surgical intervention was required in 3% of patients, with the transsphenoidal route being the most common (83.3%), while the remaining cases underwent the transcranial procedure.

Surgery was prescribed after admission to the registry in 48.8% of the cases, and 96.9% were performed transsphenoidally. Statistically significant differences were found in the analysis by age group, as this type of treatment was more frequently prescribed in patients under the age of 60 years (P=0.001).

Radiotherapy

A total of 16% of the patients were admitted to the registry with previous radiotherapy treatment, most of which was holocranial, with radiosurgery used to a lesser extent. After joining the registry, radiotherapy was given to 11.5% of the population. The holocranial strategy being the most commonly used. When the gender analysis was performed, statistically significant differences were found, with this management strategy being prescribed more frequently to females (P=0.005) and to those under 60 years of age (P=0.042).

Medical Treatment

At the time of entry into the registry, 46.5% of the population had been receiving medical

management, with lanreotide being the most frequently formulated medication in 63% of cases, and to a lesser extent octreotide in 20.7%, cabergoline in 10.9% and combined management in 5.4%, however, no statistically significant differences were found by gender or age groups. After entering the registry, medical management was prescribed as a new treatment strategy in 81.6% of cases, especially in the population over 60 years of age (P=0.024). Regarding the most formulated type of medication, lanreotide was again in first place at 60.4%, followed by octreotide, combined management, cabergoline, and finally pasireotide which was formulated to 3 patients (Table 4).

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry information was obtained prior to entry into the registry in 60.7% of patients (n= 125), of whom the initial mean Ki-67 was 3.35 ± 3.0 and p53 was 1.36 ± 2.07 . Of the 98 patients who underwent prescribed surgery after entering the registry, 100% of immunohistochemistry reports were obtained, with an average Ki-67 of 1.59 ± 1.79 and p53 of 0.44 ± 0.93 . No statistically significant differences were found by gender or age group, however, there were significant differences when performing the global analysis (P=0.001).

Regarding immunohistochemistry stains, 99.2% of patients in the pre-registration group and 100% in the post-registration group were GH positive, associated or not with positivity in conjunction with other stains such as prolactin. In addition, higher expression of LH (P=0.027) and

ACTH ($P=0.022$) was found in women compared to men, with no significant differences by age

group. Figure 3 summarizes the expression of stains by immunohistochemistry.

Table 4. Types of treatment by age and gender
4a. Previous types of treatment

Previous treatment	Gender		P-value	Age		P-value	Total
	Men	Women		<60 years	≥60 years		
Surgery (1)	65,0 (80)	60,3 (121)	0,504	63,3 (150)	58,8 (51)	0,566	62,2 (201)
Type of Surgery	(52)	(73)	0,725	(95)	(30)	0,106	(125)
1. Transesfenoidal	88,5	90,4		87,4	96,7		89,6
1. Transcranial	11,5	9,6		12,6	3,3		10,4
Surgery (2)	2,5 (80)	3,3 (121)	0,740	4,0 (150)	0,0 (51)	0,059	3,0 (201)
Type of Surgery	(2)	(4)	0,105	(6)			(6)
1. Transesfenoidal	50,0	100,0		83,3	-		83,3
1. Transcranial	50,0	0,0		16,7			16,7
Radiotherapy			0,330			0,042(*)	
1. Holocranial	(80)	(121)		(150)	(51)		(201)
Radiation	13,8	7,4		12,0	3,9		10,0
Therapy	5,0	6,6		4,0	11,8		6,0
2. Radiosurgery							
Medical Management	47,5 (80)	44,6 (121)	0,689	42,7 (150)	54,9 (51)	0,130	45,6 (201)
Type of Medical Management	63,3	63,0		65,6	57,1		63,0
Lanreotide	26,3	16,7	0,464	17,2	28,6	0,130	20,7
Octeotride	7,9	13,0		14,1	3,6		10,9
Cabergolina	2,6	7,4		3,1	10,7		5,4
Combined							

Note. (*) Statistically significant differences.

Source: own elaboration.

4b. Current types of treatment

Current treatment	Gender		P-value	Age		P-value	Total
	Men	Women		<60 years	≥60 years		
Surgery	46,3 (80)	50,4 (121)	0,563	55,3 (150)	29,4 (51)	0,001(*)	48,8 (201)
Type of Surgery	(37)	(61)		(83)	(15)		(98)
Transesfenoidal	97,3	96,7	0,871	96,4	100,0	0,314	96,9
Transcranial	2,7	3,3		3,6	0,0		3,1
Radiotherapy	(80)	(121)		(150)	(51)		(201)
Holocranial	5,0	0,0	0,005(*)	2,7	0,0	0,180	2,0
Radiosurgery	5,0	12,4		8,0	13,7		9,5
Medical Management	78,8 (80)	83,5 (121)	0,398	78,0 (150)	92,2 (51)	0,024(*)	81,6 (201)
Type of Medical Management	63,5	58,4		61,5	57,4		60,4
Lanreotide	14,3	22,8		16,2	27,7		19,5
Octeotride	4,8	6,9	0,508	7,7	2,1	0,351	6,1
Cabergolina	14,3	10,9		12,8	10,6		12,2
Combined Pasireotide	3,2	1,0		1,7	2,1		1,8

Note. (*) Statistically significant differences

Source: own elaboration.

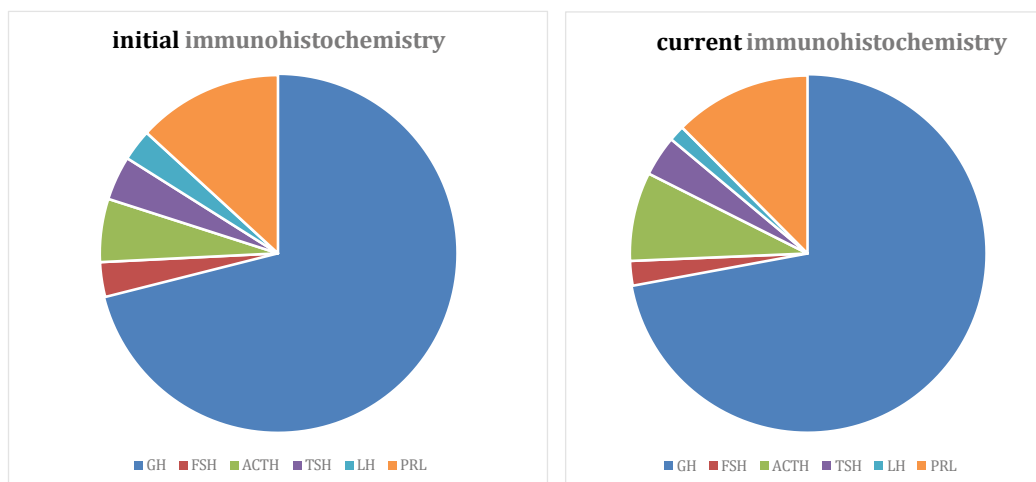


Figure 3. Initial and current immunohistochemistry expression

Note. (*) 99.2% and 100% of patients in baseline and current immunohistochemistry, respectively, were GH positive, associated or not with positivity in conjunction with other stains.

Source: own elaboration

Disease control

The levels of IGF-1 and GH were reported at the time of registration in a 100% of the patients, and at six months of control in 200 patients, due to the death of one patient. The mean baseline IGF-1 was 810 ± 383 (ng/ml) and GH was 16.12 ± 14.96 (ng/ml), the latter being higher in men ($P=0.041$). The mean control IGF-1 value was 256 ± 127 (ng/ml) and GH was 2.37 ± 2.56 (ng/ml),

with statistically significant differences according to gender when higher IGF-1 levels were found in men compared to women ($P=0.000$). We evaluated whether there was a change in IGF-1 and GH values at both baseline and control, finding a 67% and 87% decrease in IGF-1 and GH levels respectively, with a ($P=0.000$). However, no differences by gender or age groups were observed (Figure 4).

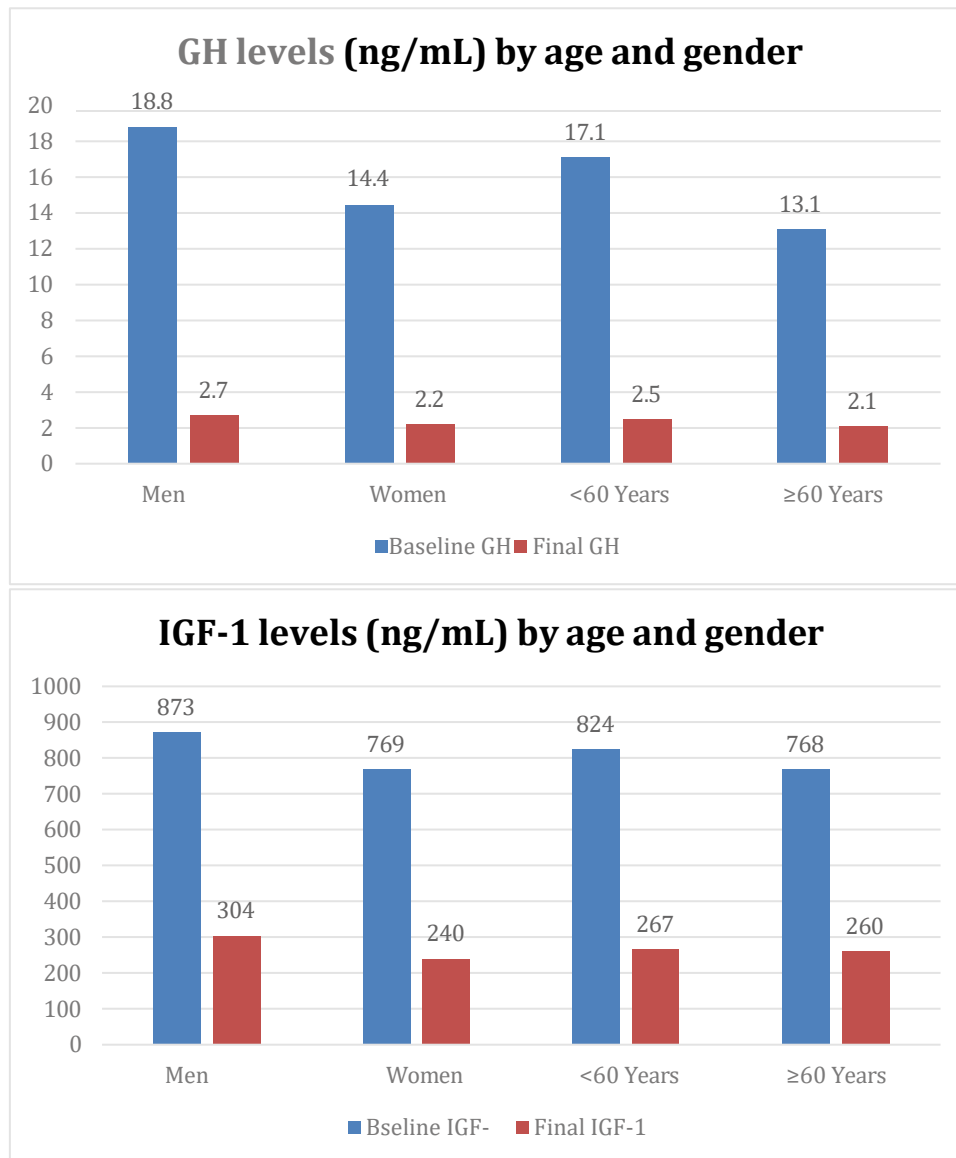


Figure 4. Baseline and final GH and IGF-1 levels

Source: own elaboration

At the time of entry into the registry, only 2% of the population was in control of the disease. Six months later, after each treating endocrinologist instituted a new treatment, readjusted the previous therapeutic management or continued with the same therapy, disease control was achieved in 30.5% of patients, with a $P=0.000$ in the overall analysis. However, no statistically significant differences were found in the analysis by gender or age groups.

Finally, a tree diagram was created to determine which type of treatment was associated with greater or lesser disease control. The analysis revealed that medical management, either in monotherapy or in combination with surgery, was associated with greater control of the disease, as opposed to less control with radiotherapy alone or in combination with surgery (Table 5).

Table 5. Type of treatment associated with greater and lesser control of the disease

Disease control (%)	Categorical variable			
	Men (n=80)	Women (n=121)	<60 years (n=150)	≥60 years (n=51)
Mayor control				
Surgery + Medical treatment	32,7	36,8	38,5	23,3
Medical treatment	38,0	36,2	31,1	56,1
Less control				
Radio + Surgery	0,9	1,0	1,3	0,3
Radiotherapy	1,1	1,0	1,0	0,7

Source: own elaboration

Discussion

This study is the first analytical report of acromegaly in Colombia. Of the 201 patients included, female were predominant, a finding that correlates with 19 population registries where up to 68.4% of the population were women [9]. The mean age at registration was similar to the age range reported in several series, which varies between 41 and 50 years, placing the largest number of acromegalic patients under 60 years of age [8, 10, 22].

In most population registries, anthropometric measurements are not reported, and there are currently no measurements with which to compare. However, alterations in the regulation

of body composition and a decrease in ghrelin levels have been described in patients with disease activity [23]. This finding could explain the high percentage of overweight people in this study, which correlates with the changes at the body level described in acromegaly [24, 25]. The findings revealed that weight, height, cervical and males, as well as in individuals under the age of 60, a finding that has not been reported in other registries, but resembles the behavior suggested in the literature [26].

The average time of evolution of the disease was 6.9 ± 4.4 years, however, in those patients over 60 years of age, a longer time was reported, which correlates with what was found in a French registry that compared a population with

acromegaly, where the time of evolution of the disease was 11 years vs. 7 years in those over and under 70 years of age, respectively [27]. The majority of patients presented a pituitary macroadenoma, with no differences by gender or age. This finding is consistent with a study of an Italian cohort that evaluated the impact of age and gender on the severity of acromegaly, where it was found that tumor size does not differ between men and women, although it tends to be greater in the young population under 40 years of age [28].

Acral overgrowth was the most frequently reported clinical manifestation, comparable to the findings usually described in the literature [16]. However, a decrease in libido was more commonly mentioned by men compared to women, similar to results found in a systematic review and meta-analysis conducted in Brazil [29] and the United States [30]. In addition, adults over 60 years of age reported greater depression compared to the younger population, a finding that could be explained by the association of acromegaly with decreased cognitive functions such as learning, planning, and attention [31], as well as the demonstrated increase in hippocampal gray and white matter [32]. These factors, combined with the aging process, social support and others, may predispose the elderly to experience depression [33].

Multiple comorbidities have been described in patients with acromegaly, among the most prevalent of which is hypertension, which represents the most frequent cardiovascular complication, secondary to the increase in peripheral vascular resistance attributed to the excess of GH and IGF-1, with a prevalence between 11% and 54.7% [34, 35], similar to the one found in this study. The most common metabolic disorder is diabetes mellitus, occurring in 30% to 50% of cases at the time of diagnosis, a higher percentage observed in this study [36]. Obstructive sleep apnea can be detected in more than 80% of patients diagnosed with acromegaly, which is a result of soft tissue hypertrophy at the pharyngeal level [37]. However, polysomnography was performed in less than 50% of the included population, which may lead to an underdiagnosis of this comorbidity.

The occurrence of carpal tunnel syndrome is correlated with disease duration and IGF-1 levels, with a prevalence ranging between 19% and 64% among those patients who underwent electromyography in this registry [36]. Finally, the excess of GH and IGF-1 translates into greater bone turnover along with deterioration of cortical and trabecular bone structure, which predisposes to the development of osteopenia and osteoporosis especially in the elderly [38]. On the other hand, it is also associated with a greater risk of the appearance of epithelial transformation of the colon, polyposis and cell differentiation in the thyroid gland [39], which explains the presence of these pathologies in the included population. Significant differences in comorbidities between gender and age groups were found in the study population. Women more frequently reported the presence of hypertension, as well as colonic and hepatobiliary pathology, while hypopituitarism was more prevalent in men. Additionally, adults older than 60 years old reported cardiomyopathy, hypertension, and bone pathology more frequently, findings that correlate with those reported worldwide [40–43].

The main goals of treatment in acromegaly are the normalization of GH and IGF-1 levels, associated with tumor size control and reduction of systemic complications derived from this disease [44]. Transsphenoidal surgery represents the main pillar of management of GH-producing pituitary tumors in patients without high surgical risk, and was the most frequently prescribed treatment option, especially in patients under 60 years of age, comparable to that described by Dupuy *et al.* [25], who reported surgical maneuvering in 90% of patients under 70 years of age and only in 44% of older patients. The choice of surgical management should be individualized, as comorbidities and increased risk in elderly patients may limit its use in this population [45].

Radiation therapy is indicated after failed surgery, medical therapy that is not available, not tolerated, or lack of control with it [17]. At the time of entry into the registry, 16% of patients had previously received radiotherapy, and it was newly prescribed as a management strategy for 11.5%. This percentage varies by country, which is why there is a wide range of use of radiotherapy

ranging from 9% to 87% [9]. In this study, it was more frequently prescribed in women and those under 60 years of age, similar to what was reported in the Swedish registry [46].

Medical therapy is the first-line of treatment, either as an alternative to surgery or as a second-line management [47]. At the time of registration, 46.5% of cases received medical management, and 81.6% were prescribed it as new therapy, with lanreotide being the most formulated drug. This therapeutic option was preferred in patients over 60 years of age, likely due to the ease of medical management in the elderly compared to invasive procedures, which may pose a higher risk in this age group [44]. Worldwide, the prevalence of use of this therapy varies between 0% and 78%, however, it is estimated that 60% of patients have a medical formulation in the course of their disease, which correlates with what is described in this registry [9].

Information concerning immunohistochemistry prior to registration was collected in 60.7% and in 100% of new post-registration reports. The mean levels of Ki-67 were similar and those of p53 were lower than those described in the literature [48]. Regarding immunohistochemical stains, 100% of patients were positive for GH associated or not with other types of stains, especially prolactin, which was an expected finding. However, greater expression of LH and ACTH was found in women, a finding that has not been described in other series [48]. There were no differences with respect to Ki67 values in terms of gender or age, which is consistent with what was described by Alimohamadi *et al.* [48].

Finally, disease control was assessed by the presence of normal age- and gender-adjusted IGF-1 associated with GH <1 ng/mL [49]. The levels of IGF-1 and GH at the time of registration were higher than those reported in the Mexican [10] and German [22] registries, as well as in the case series of 24 patients from a Colombian hospital [50], reflecting the low initial disease control. However, these levels showed a decrease in the follow-up evaluation at 6 months. This could be explained by the effect of the readjustment of the initial treatment in those who did not have adequate control. Both GH and IGF-1 levels were

higher in men, comparable to what was found in a cohort study by Dal *et al.* [51], where IGF-1 levels were lower in women. However, neither GH nor tumor size differed between genders, in contrast to the findings of Colao *et al.* [28], where both markers were lower in women. Similarly, there were no differences with respect to age groups in both measurements, contrary to what was described by Taminoto *et al.* [52], who reported decreased GH and IGF-1 levels with increasing age.

Disease control was achieved in only 2% of the population at the time of registration and in 30.5% when re-evaluated 6 months later. This rate remains lower than those reported in various studies, where disease control ranges from 37% to 76% [9]. The combination of treatment that was associated with enhanced control was medical management, either in monotherapy or in conjunction with surgery. In contrast, radiotherapy alone or in conjunction with surgery was associated with lower control. This finding can be attributed to the higher prescription of surgery and medical management compared to the low percentage of patients who received radiotherapy, and the expected late effect of up to 10 years in the control of the disease in patients undergoing radiation [7]. The insufficient biochemical oversight of our registry can be attributed to the inability to obtain timely medical care and follow-up from a multidisciplinary team capable of undertaking a comprehensive intervention, which in turn necessitates the adoption of public health guidelines to lessen the obstacles to care for this group.

Limitations

This study brings together patients who have been evaluated by endocrinologists from fourteen departments in Colombia. However, it is noteworthy that the inclusion of other departments of significant importance in the country is lacking. Relevant information such as data concerning some comorbidities and initial immunohistochemistry was lost when data collection was carried out retrospectively.

Strengths

This is the first multicenter analytic study to compare gender and age in relation to patients

with acromegaly in Colombia, which favors local knowledge of the behavior of this rare clinical entity. The sample of patients is larger than other registries and includes anthropometric parameters that are not reported in other series. This allows us to set cut-off points for these measurements in this specific population group. Based on the information found and described, it is possible to open the field of research to other types of studies that respond to new gaps in knowledge that have not yet been studied, the integration of new patients from other regions of the country, and in the future, achieve the construction of a population registry with a greater number of variables.

Impact on public health

Acromegaly is a rare condition; however, it is associated with significant morbidity and mortality. The behavior of the disease in Colombia and the disparities between gender and age are largely unknown, due to the absence of studies that include our population. Using the results of this study, important clinical variables and the response to treatment are revealed, which contribute to a better medical examination of this entity in the country, allowing a timely diagnosis and initiation of treatment.

Recommendations

Considering the aforementioned findings and the insufficient control of the disease in Colombia, it is recommended that patients with acromegaly be enrolled in centers that facilitate interdisciplinary management and timely access to a therapeutic approach, with the ultimate objective of enhancing the management of the disease, which goes along with fewer medical complications and a better quality of life.

Conclusion

According to gender, men had higher anthropometric parameters and a predominance of decreased libido, while women had a higher frequency of medical comorbidities such as hypertension, and colonic and hepatobiliary pathology. Patients under 60 years of age had higher anthropometric parameters and the

therapeutic strategy of choice was surgery. In people over 60 years of age, after acral changes and headache, depression was the main clinical manifestation, standing out for its significance in people over 60 years of age. The frequency of medical complications such as cardiomyopathy, hypertension and bone pathology was relevant. The study found no disparities in the degree of illness control across gender or age groups, but it does suggest that surgical management and medical intervention are associated with greater disease management.

Ethics

This study was approved by the ethics committee of all participating centers (RAPACO) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and good clinical practice. For the registry, all patients were informed about its characteristics and purpose, and all signed an informed consent. In addition, the study protocol was sent to the health research department of the Universidad Libre de Cali, where document #002 was issued, which was considered according to resolution 8430 of 1993, article 11, as a risk-free study.

Funding

No external funding was required to carry out this work.

Conflicts of interest

The authors declare that they do not have any conflicts of interest.

Authors' contributions

Alin Abreu Lomba: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); Marcela Patiño Arboleda: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (original draft); Natalia Buitrago Gómez: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (original draft), writing (peer review and editing corrections); Reynaldo

Carvajal Ortiz: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); Alejandro Pinzón Tovar: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); David Alexander Vernaza Trujillo: formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); Rafael Castellanos Bueno: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); Doly Pantoja Guerrero: conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, writing (peer review and editing corrections); Henry Mauricio Arenas: conceptualization, formal analysis, investigation, writing (peer review and editing corrections); Alejandro Castellanos Pinedo: conceptualization, formal analysis, writing (peer review and editing corrections).

References

- [1] de Herder WW. The History of Acromegaly. *Neuroendocrinol.* 2016;103(1):7–17. <https://doi.org/10.1159/000371808>
- [2] Kasuki L, Antunes X, Lamback EB, Gadelha MR. Acromegaly: Update on Management and Long-Term Morbidities. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):475–86. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.05.007>
- [3] Broder, M. S., Chang, E., Cherepanov, D., Neary, M. P., & Ludlam, W. H. (2016). Incidence and prevalence of acromegaly in the united states: a claims-based analysis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22(11), 1327–1335. <https://doi.org/10.4158/EP161397.OR>
- [4] Chin SO. Epidemiology of Functioning Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab.* 2020;35(2):237–42. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.237>
- [5] Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769–75. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>
- [6] Castellanos-Bueno R, Abreu-Lomba A, Buitrago-Gómez N, Patiño-Arboleda M, Pantoja-Guerrero D, Valenzuela-Rincón A, *et al.* Clinical and epidemiological characteristics, morbidity and treatment based on the registry of acromegalic patients in Colombia: RAPACO. *Growth Horm IGF Res.* 2021;60–61:101425. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2021.101425>
- [7] Knappe UJ, Petroff D, Quinkler M, Schmid SM, Schöfl C, Schopohl J, *et al.* Fractionated radiotherapy and radiosurgery in acromegaly: analysis of 352 patients from the German Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):275–84. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0784>
- [8] Sesmiolo G, Gaztambide S, Venegas E, Picó A, Del Pozo C, Blanco C, *et al.* Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary.* 2013;16:115–21. <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0384-x>
- [9] Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2):101264. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001>
- [10] Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, *et al.* The Mexican Acromegaly Registry: Clinical and Biochemical Characteristics at Diagnosis and Therapeutic Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937>
- [11] Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LØ, Laurberg P, Pedersen L, *et al.* Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):181–90. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0117>
- [12] Araujo-Castro M, Biagetti B, Menéndez Torre E, Novoa-Testa I, Cordero F, Pascual Corrales E, *et al.* Differences Between GH-

- and PRL–Cosecreting and GH–Secreting Pituitary Adenomas: a Series of 604 Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(12); e2178–e2187. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae126>
- [13] Fekete C, Lechan RM. Central regulation of hypothalamic–pituitary–thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. *Endocr Rev*. 2014;35(2):159–94. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1087>
- [14] Cuevas–Ramos D, Carmichael JD, Cooper O, Bonert VS, Gertych A, Mamelak AN, *et al.* A structural and functional acromegaly classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):122–31. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2468>
- [15] Biagetti B, Iglesias P, Villar–Taibo R, Moure MD, Paja M, Araujo–Castro M, *et al.* Mortality in Acromegaly Diagnosed in Older Individuals in Spain Is Higher in Women Compared to the General Spanish Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(9), 2193–2202. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad141>
- [16] Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20:22–32. <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8>
- [17] Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, *et al.* Acromegaly. *Nat Rev Dis Primer*. 2019;5:20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0071-6>
- [18] Cortés HT, García WR, Giraldo CMG, Lomba AA, Tovar AP, Moreno LVS, *et al.* Consensus on the definition of diagnostic, therapeutic and follow–up criteria for acromegaly in Colombian patients. *Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;9(4):590–605. <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.780>
- [19] Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Schillo F, Slama CB, Nagi S, *et al.* Pituitary MRI characteristics in 297 acromegaly patients based on T2–weighted sequences. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(2):169–77. <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0305>
- [20] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(11):3933–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [21] Gheorghiu ML, Negreanu F, Fleseriu M. Updates in the Medical Treatment of Pituitary Adenomas. *Horm Metab Res*. 2020;52(01):8–24. <https://doi.org/10.1055/a-1066-4592>
- [22] Reincke M, Petersenn S, Buchfelder M, Gerbert B, Skrobek–Engel G, Franz H, *et al.* The German Acromegaly Registry: description of the database and initial results. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006;114(9):498–505. <https://doi.org/10.1055/s-2006-948313>
- [23] Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):707–9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.4.707>
- [24] Bredella MA, Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Young BJ, Woodmansee WW, *et al.* Body Composition and Ectopic Lipid Changes With Biochemical Control of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4218–25. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01210>
- [25] Conaglen HM, de Jong D, Crawford V, Elston MS, Conaglen JV. Body Image Disturbance in Acromegaly Patients Compared to Nonfunctioning Pituitary Adenoma Patients and Controls. *Int J Endocrinol*. 2015;2015(1):624872. <https://doi.org/10.1155/2015/624872>
- [26] Leães CGS, Fernandes MV, Alves L, Araújo B, Rech CGSL, Ferreira NP, *et al.* Assessment of Anthropometric and Physical Health Indicators before and after Pituitary Surgery in Patients with Nonfunctioning Pituitary Adenomas, Acromegaly, and Cushing Disease. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):473–9. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_301_19
- [27] Dupuy O, Petrossians P, Brue T, Morange I, Bordier L, Mayaudon H, *et al.* L'acromégalie du sujet âgé. *Ann Endocrinol.* 2009;70(4):225–9. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.05.002>
- [28] Colao A, Amato G, Pedroncelli AM, Baldelli R, Grottoli S, Gasco V, *et al.* Gender- and age-related differences in the endocrine parameters of acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2002;25:532–8. <https://doi.org/10.1007/BF03345496>
- [29] Carvalho P, Lau E, Carvalho D. Surgery induced hypopituitarism in acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis of the results. *Pituitary.* 2015;18:844–60. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0661-6>
- [30] Rick J, Jahangiri A, Flanigan PM, Chandra A, Kunwar S, Blevins L, *et al.* Growth hormone and prolactin-staining tumors causing acromegaly: a retrospective review of clinical presentations and surgical outcomes. *J Neurosurg.* 2018;131(1):147–53. <https://doi.org/10.3171/2018.4.JNS18230>
- [31] Alibas H, Uluc K, Kahraman-Koytak P, Uygur MM, Tuncer N, Tanridag T, *et al.* Evaluation of depressive mood and cognitive functions in patients with acromegaly under somatostatin analogue therapy. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1365–72. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0722-y>
- [32] Sievers C, Sämann PG, Pfister H, Dimopoulou C, Czisch M, Roemmler J, *et al.* Cognitive function in acromegaly: description and brain volumetric correlates. *Pituitary* 2012;15:350–7. <https://doi.org/10.1007/s11102-011-0326-z>
- [33] Isik K, Baçoğul C, Yildirim H. The relationship between perceived loneliness and depression in the elderly and influencing factors. *Perspect Psychiatr Care.* 2021;57(1):351–7. <https://doi.org/10.1111/ppc.12572>
- [34] Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):779–93. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.008>
- [35] Schutte AE, Volpe M, Tocci G, Conti E. Revisiting the relationship between blood pressure and insulin-like growth factor-1. *Hypertens.* 2014;63(5):1070–7. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03057>
- [36] Ferraù F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol.* 2018;9:358. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00358>
- [37] Wennberg A, Lorusso R, Dassie F, Benavides-Varela S, Parolin M, De Carlo E, *et al.* Sleep disorders and cognitive dysfunction in acromegaly. *Endocrine.* 2019;66:634–41. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02061-1>
- [38] Kužma M, Killinger Z, Jackuliak P, Vaňuga P, Hans D, Binkley N, *et al.* Pathophysiology of growth hormone secretion disorders and their impact on bone microstructure as measured by trabecular bone score. *Physiol Res.* 2019;68(2):S121–9. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934303>
- [39] Terzolo M, Puglisi S, Reimondo G, Dimopoulou C, Stalla GK. Thyroid and colorectal cancer screening in acromegaly patients: should it be different from that in the general population? *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):D1–13. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1009>
- [40] Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY. Management of endocrine disease: Does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol.* 2020;182(5):R67–82. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-1023>
- [41] Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, *et al.* A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.*

- 2020;105(4):e937–e946. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- [42] Uziębło–Życzkowska B, Jurek A, Witek P, Zieliński G, Gielerak G, Krzesiński P. Left Heart Dysfunction in Acromegaly Revealed by Novel Echocardiographic Methods. *Front Endocrinol.* 2020;11:418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00418>
- [43] Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy NAT, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, *et al.* High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):475–83. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-1005>
- [44] Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, *et al.* A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary.* 2021;24:1–13. <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01091-7>
- [45] Bollerslev J, Heck A, Olarescu NC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Individualised management of acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):R57–71. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0124>
- [46] Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):459–69. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0015>
- [47] Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, *et al.* Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:667–78. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09588-z>
- [48] Alimohamadi M, Ownagh V, Mahouzi L, Ostovar A, Abbassioun K, Amirjmsidi A. The impact of immunohistochemical markers of Ki-67 and p53 on the long-term outcome of growth hormone-secreting pituitary adenomas: A cohort study. *Asian J Neurosurg.* 2014;9(03):130–6. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.142732>
- [49] Bernabeu I, Aller J, Álvarez-Escolá C, Fajardo-Montañana C, Gálvez-Moreno Á, Guillín-Amarelle C, *et al.* Criteria for diagnosis and postoperative control of acromegaly, and screening and management of its comorbidities: Expert consensus. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018;65(5):297–305. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.008>
- [50] Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José: *Acta Médica Colomb.* 2010;35(2):48–52. <https://doi.org/10.36104/amc.2010.1568>
- [51] Dal J, Skov BG, Andersen M, Feldt-Rasmussen U, Feltoft CL, Karmisholt J, *et al.* Sex differences in acromegaly at diagnosis: A nationwide cohort study and meta-analysis of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;94(4):625–35. <https://doi.org/10.1111/cen.14392>
- [52] Tanimoto K, Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Hanafusa T. The influence of age on the GH-IGF1 axis in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):375–9. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0243>

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

✓ **Cifras**

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

✓ **Hechos**

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



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

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

✓ **Además, ayuda a** ^{3,4}

- Disminuir las elevaciones glucémicas.
- Una mejor sensibilidad a la insulina.
- Prevenir la aparición de sarcopenia o contribuir a su manejo.



Encuentra la Línea Nutricional PROWHEY en:

Conoce los puntos de venta escaneando el código QR



Este producto es un APME (Alimento para propósitos médicos especiales). Consulte con su médico o nutricionista

PROWHEY DM Polvo: Alimento para propósitos médicos especiales en polvo, polimérico, normocalórico, hiperproteico, a base de maltodextrina, aceites vegetales, con proteína de suero de leche, vitaminas y minerales, para dar soporte nutricional vía oral o por sonda a adultos y adultos mayores con diabetes o hiperglucemia que presenten sarcopenia secundaria o desnutrición proteico-calórica moderada o severa asociadas a: estado crítico por estrés metabólico, pre y post operatorio de cirugía mayor, pancreatitis aguda severa o crónica, accidente cerebrovascular, y que no logran suplir sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. Con aislado de proteína de suero de leche y concentrado de proteína de suero de leche, maltodextrina resistente de maíz como fuente de fibra (fibersol®) endulzado con sucralosa y stevia, sabor vainilla. **RSA-0035217-2024**

Referencias: 1) Dai S et al. *Obes Facts.* 2023;16(3):237-248 2) Santos DNDD et al. *Cad Saude Publica.* 2024;40(1):e00081223 3) López-Daza D et al. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2024 In Press DOI: 10.1016/j.endinu.2024.04.004 4) Srikanthan P et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2898-903.

Revisión

Valores de referencia para TSH y T4 libre en la población de Medellín, Colombia

Maria Antonia Rico Mesa ¹, Sara León-Aldana ¹, Marta Gómez ², Liliana Ocampo ²,
Silvana Builes ², Verónica Abad ²

¹Universidad CES, Medellín, Colombia

²Abad Laboratorio, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rico Mesa MA, León-Aldana S, Gómez M, Ocampo L, Builes S, Abad V. Valores de referencia para TSH y T4 libre en la población de Medellín, Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e902. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.902>

Recibido: 12/Julio/2024

Aceptado: 05/Noviembre/2024

Publicado: 28/Enero/2025

Resumen

Contexto: los valores de referencia de hormona estimulante tiroidea (TSH) y tiroxina libre (T4L) varían de acuerdo con la población de estudio y, posiblemente, se afectan por factores intrínsecos y extrínsecos, incluida la latitud, el sexo, la raza, la edad y el estado nutricional de yodo, entre otros.

Objetivo: establecer los valores de referencia de TSH y T4L para la población de la ciudad de Medellín, Colombia.

Metodología: se diseñó un estudio observacional prospectivo, donde se incluyó a un total de 231 pacientes sanos entre 10 y 65 años de edad de la ciudad de Medellín, a quienes se les midieron los niveles de TSH y T4L en sangre periférica. La muestra mínima confiable calculada fue de 210 pacientes, para alcanzar un intervalo de confianza del 90%, definiendo una $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.


Resultados: se encontró que, en la población sana de la ciudad de Medellín, los valores de TSH oscilaron entre 0,49 y 5,72 mUI/l y para T4L entre 0,65 y 1,19 ng/dl.

Conclusiones: para una población entre los 10 y 65 años, de la ciudad de Medellín, los valores mencionados previamente en los resultados no presentaron diferencias estadísticamente significativas por edad o sexo. Estos valores fueron definidos con el fin de servir como referencia para la toma de decisiones clínicas en cada de paciente.

Palabras clave: TSH, T4 libre, valores, rangos, referencia, tiroides.

Destacados

- La distribución de los valores de TSH se detalló en la tabla 1, donde se observa que solo el 0,9% de los participantes tenía niveles de TSH menores a 0,49 mUI/l y un 3,9% tenía niveles mayores a 5,72 mUI/l. Esto muestra que la mayoría de la población estudiada se encontraba dentro del intervalo de referencia establecido.
- El estudio en Medellín de Builes-Barrera *et al.* (7) encontró un rango de TSH entre 0,36 y 4,55 mUI/l, en comparación con el rango de 0,49–5,72 mUI/l del presente estudio. Esto subraya que existe cierta variabilidad en los rangos de referencia dentro de la misma región, pero que en general pueden considerarse similares.
- Los valores de referencia para TSH y T4L obtenidos en Medellín son cruciales para la toma de decisiones clínicas en esta población, destacando la necesidad de adaptar los estándares a nivel regional para mejorar el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tiroideas.
- Los resultados de esta investigación fueron comparados con datos de otros estudios, como el NHANES III en Estados Unidos y estudios locales en Colombia (Medellín) y Chile. Estas comparaciones mostraron variaciones en los valores de referencia, subrayando la importancia de tener datos específicos para cada población.

 **Correspondencia:** Maria Antonia Rico, carrera 32 #1B sur-51, Medellín, Colombia.
Correo-e: maria56.rico@hotmail.com

Reference values for TSH and free T4 in Medellin- Colombia population

Abstract

Background: The range of reference for TSH and free T4 vary among different populations and are likely affected by intrinsic and extrinsic factors, such as latitude, sex, race, age and nutritional status of iodine.

Purpose: To establish the range of reference of TSH and free T4 for Medellin population.

Methodology: We designed an observational prospective study. A total of 231 healthy patients between 10–65 years old from Medellin were included. TSH and free T4 levels were measured in peripheral venous blood samples. The minimum required sample size to achieve a 90% confidence interval was 120 patients. Statistical significance was defined as a p value < 0.05.

Results: We found for healthy population in Medellin, values for TSH and free T4 range between 0.49 to 5.72 mIU/L and 0.65 to 1.19 ng/dL, respectively.

Conclusions: For our study cohort containing patients aged between 10 to 65 years old from Medellin, Colombia, the reference values for thyroid hormones previously mentioned in the results were not statistically significant different when compared by age or sex. The intent of defining population-specific reference values was to help with the decision making and care plan for patients when assessing for thyroid disease.

Keywords: Values, Ranges, Free T4, TSH, Reference, Thyroid.

Highlights

- Table 1 describes the distribution of TSH values, where only 0.9% of subjects had TSH levels less than 0.49 mIU/L, and 3.9% of subjects.
- had TSH levels more than 5.72 mIU/L. These findings indicate that the majority of the study population falls within the established reference range.
- Builes Barrera et al. found that the normality range of TSH was 0.36–4.55 mIU/L whereas in our study the range was 0.49–5.72 mIU/L. This highlights the variability in reference ranges, even within the same region.
- The TSH and free T4 reference ranges established in our study are of paramount importance for the management of patients with thyroid abnormalities as it stresses the urge to modify pre-defined standardized ranges to fit diverse geographical regions, leading to better outcomes in diagnosis and management of thyroid disorders.
- The findings of the present study were also compared with the results of other studies including NHANES III carried out in the United States as well as other studies carried out in Medellin, Colombia and Chile. Such comparisons did result in reference values being discrepant, which reinforces the need for population specific data.

Introducción

La hormona tiroidea está relacionada con procesos como el crecimiento, el metabolismo y otras funciones en el cuerpo humano. La creación de las hormonas tiroideas se da en la glándula tiroides y está regulada, principalmente, por los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (1).

La función tiroidea se evalúa midiendo (los intervalos de referencia (IR)) las concentraciones de tirotrópina (TSH) y de tiroxina total y libre (T4 y T4L). Establecer valores de referencia para la TSH y T4 libre en una población específica es importante para evitar la inadecuada clasificación, diagnóstico o tratamiento de pacientes con disfunción tiroidea (2), aún más al tener en cuenta que estos intervalos varían con el sexo, la edad, la

latitud, el estado nutricional de yodo, la raza, el ciclo circadiano, el embarazo, entre otros (3–4).

La evaluación de TSH-T4 libre, anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina fue realizada en la ciudad de Medellín en el año 2019.

En este caso, un IR se refiere al rango central del 95% (o rango “normal”) para los analitos endógenos de un paciente sano.

Materiales y métodos

Los voluntarios fueron invitados a participar libremente sin beneficio económico. Llenaron una encuesta donde reportaron la ausencia de enfermedad tiroidea, el consumo de medicamentos para la tiroides o de multivitaminas con contenido de biotina.

Las muestras fueron analizadas por quimioluminiscencia en un equipo Access de Beckman Coulter de Abad laboratorio.

El intervalo de referencia suministrado por el proveedor para la TSH fue de 0,38–5,33 mUI/l (intervalo de confianza del 97,5%, n=393 sujetos) y para T4L fue de 0,61–1,12 ng/dl (intervalo de confianza del 95%, n=316 sujetos). La sensibilidad funcional del ensayo de TSH fue de 0,001 mUI/l, cumpliendo con los requisitos de un ensayo de tercera generación. El desempeño técnico de la prueba de TSH para el laboratorio, de acuerdo con el informe RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme) de dos eventos mensuales en el periodo de estudio, evidenció una calificación excelente dentro de las metas analíticas contempladas (índice de desviación estándar, porcentaje de desviación frente a la media de comparación y puntaje de exactitud).

Las muestras de sangre (5 ml) fueron tomadas en tubos de tapa roja, sin anticoagulante y con gel separador para obtener suero. Estas se sometieron a centrifugación para eliminar fibrina, eritrocitos o partículas en suspensión para garantizar la reproducibilidad de los resultados y fueron procesadas el mismo día. En las que tenían valores de TSH >5,07 mUI/l se midieron anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales para descartar un posible hipotiroidismo autoinmune. Se eligió como punto de corte 5,07, un valor de TSH donde hubiera certeza de que no hubiera, como posible diagnóstico, un hipotiroidismo subclínico.

Análisis estadístico

Se estudió a la población de Medellín, Colombia, tomando como participantes a personas entre los 10–65 años sin ninguna enfermedad tiroidea conocida, y también se realizó la medición de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina, para descartar las muestras de ciertos participantes con resultados positivos por posible hipotiroidismo.

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio indica que se necesitan mínimo 120 pacientes para tener una muestra confiable (5) y ese fue el tamaño de muestra más pequeño que se tuvo para obtener una estimación de IR y un intervalo de confianza del 90%, sin hacer una suposición sobre la distribución de la población. En igualdad de condiciones, un tamaño de muestra mayor proporcionaría un IR más preciso y un intervalo de confianza más estricto.

Para el análisis de los resultados fueron tenidos en cuenta los siguientes parámetros:

- Para medir la relación de confianza, un valor de 0,10 o menos es deseable. Los valores superiores a 0,30 están marcados y podrán ser considerados como no satisfactorios, esto puede ser debido a la presencia de valores aberrantes o al tamaño de la muestra, es decir, la relación de confianza mejora (disminuye) a medida que aumenta el tamaño de la muestra.
- Las muestras que tenían anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina positivos fueron descartadas para excluir aquellos con posible hipotiroidismo autoinmune.
- Se toman como valores de referencia los correspondientes al método paramétrico transformado, ya que este método primero ubica la escala de los datos para que tenga una distribución gaussiana y luego calcula la media ± 2 DE (desviaciones estándar), y convierte la respuesta de nuevo a las unidades originales, adicionalmente, el índice de confianza obtenido con este método se encuentra dentro de los valores considerados como deseables (0,1 o menos).

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 231 muestras de voluntarios sanos, 174 mujeres (75,5%) y 57 hombres (24,5%), sin reporte de enfermedad tiroidea o sintomatología relacionada, entre los 10 y 65 años de edad, que cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Estimación de intervalo de referencia para TSH

La distribución de valores obtenidos para la TSH, como se observa en la tabla 1, agrupa por

intervalos los resultados de los datos obtenidos de cada uno de los representantes, observando una moda en el intervalo 1,24–1,98mUI/l.

Tabla 1. Distribución de resultados por intervalos, frecuencia relativa de los intervalos y número de datos por intervalo

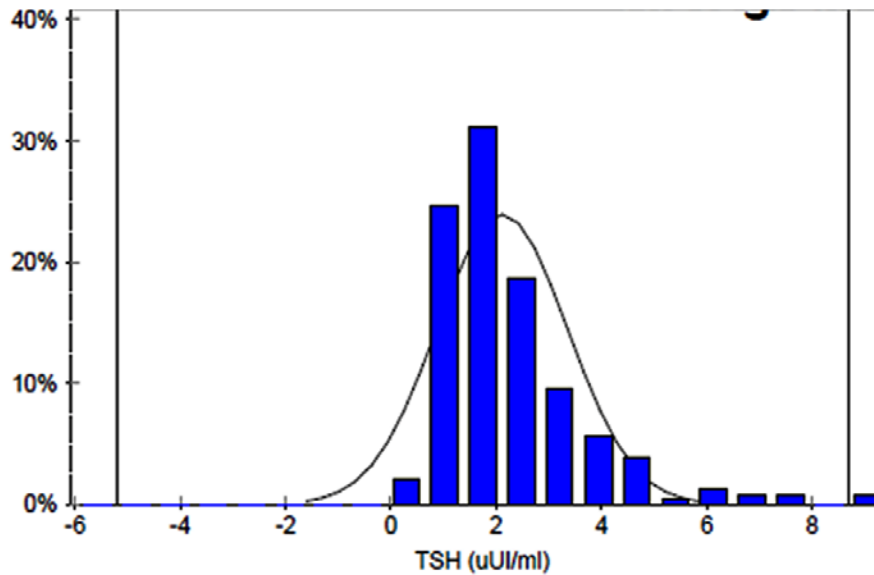
Distribución de resultados		
Intervalo	Porcentaje	Número datos
<0,49	0,9	2
0,49–1,23	21,2	49
1,24–1,98	32,5	75
1,99–2,73	20,8	48
2,74–3,48	10,4	24
3,49–4,23	5,6	13
4,24–4,98	3,9	9
4,99–5,72	0,9	2
>5,72	3,9	9

Fuente: elaboración propia.

Por otra parte, como se observa en la figura 1, se presenta una distribución gráfica de los valores que se sale de la normalidad gaussiana propuesta, con una mediana de 1,89mUI/l. Posteriormente, al realizar la parametrización de los datos, el

índice de confianza obtenido con este método se encontraba dentro de los valores considerados como deseables (0,1 o menos) y se obtuvo un IR para TSH de 0,49 a 5,72 μ UI/ml, como se muestra en la tabla 2.

Análisis estadístico



Media	2,323
Desviación estándar	1,733
Mediana	1,89
IC = intervalo de confianza (95%)	0,68-6,68

Figura 1. Histograma del intervalo de referencia y análisis estadístico para TSH por método paramétrico transformado

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Intervalo de referencia para el TSH resultante después del ajuste paramétrico

Intervalo de referencia	
Propuesto	0,49-5,72 μ UI/ml
Res (Tot/Exc)	231/0
Max. Obs. Fuera	10%/4,8%

Nota: Max. Obs. Fuera: máximo de observaciones fuera.

Fuente: elaboración propia.

A continuación, en las figuras 2 y 3 se muestran los gráficos de probabilidad, donde se compara

el gráfico obtenido con los datos originales y el gráfico después de la transformación paramétrica.

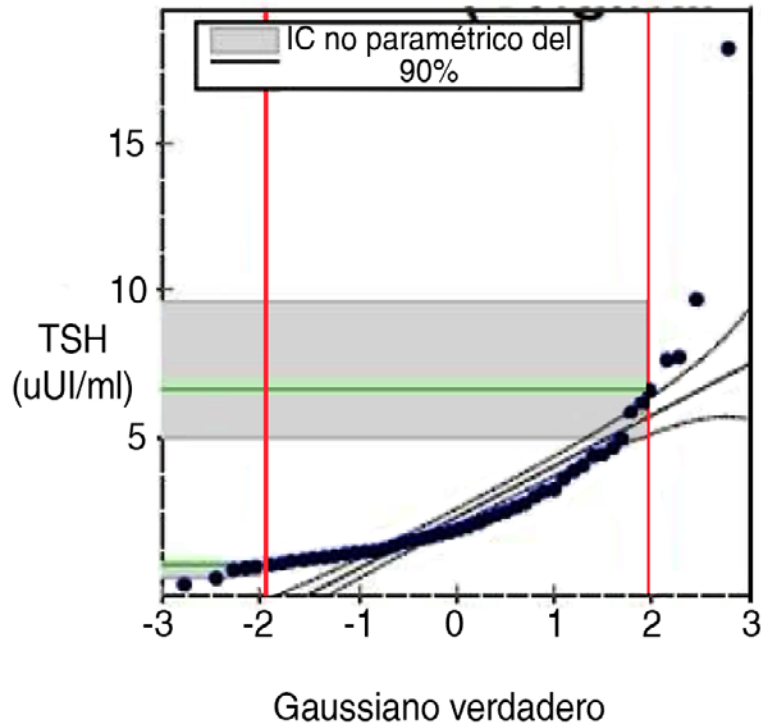


Figura 2. Datos obtenidos originalmente para TSH posterior análisis paramétrico transformado
Fuente: elaboración propia.

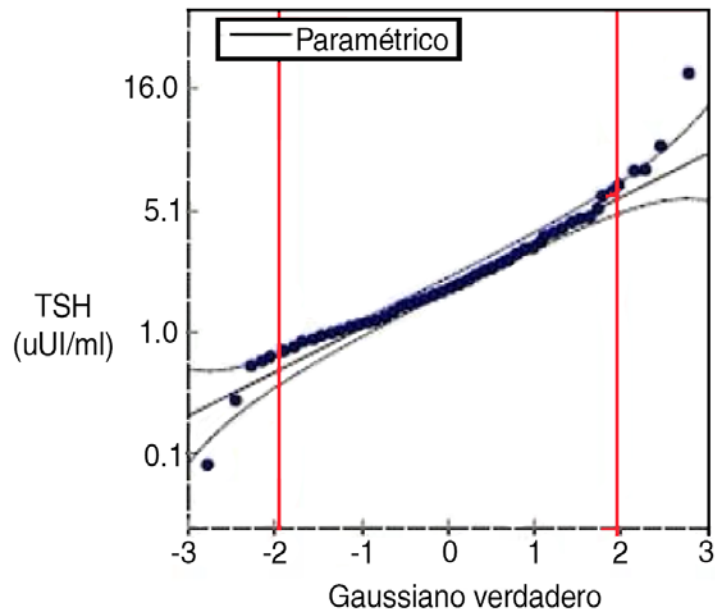


Figura 3. Datos obtenidos posterior al análisis paramétrico transformado
Fuente: elaboración propia.

Además, se realizó la verificación del valor de referencia con los resultados obtenidos en el estudio realizado con la población del laboratorio.

los datos por intervalos, de los datos obtenidos de cada uno de los participantes.

Estimación de intervalo de referencia para T4L

La distribución de resultados para T4L, como se observa en la tabla 3, agrupa los resultados de

Tabla 3. Distribución de resultados por intervalos, frecuencia relativa de los intervalos y número de datos por intervalo

Distribución de resultados		
Intervalo	Porcentaje	Número de datos
<0,65	0,9	2
0,65-0,72	4,8	11
0,73-0,80	18,6	43
0,81-0,88	32,5	75
0,89-0,96	24,7	57
0,97-1,04	10	23
1,05-1,12	5,2	12
1,13-1,19	1,3	3
>1,19	2,2	5

Fuente: elaboración propia.

En la figura 4 se observa la distribución gaussiana de los valores de T4 libre, evidenciando que, en general, se obtuvo un valor de referencia para T4L de 0,69-1,17, con una media de 0,885, con su respectivo intervalo de confianza. Al realizar el análisis del IR, como se muestra en la tabla 4, se demostró un valor de 0,65 a 1,19 ng/dl.

Análisis estadístico

Media	0,885
Desviación estándar	0,140
Mediana	0,87
IC = intervalo de confianza (95%)	0,69-1,17

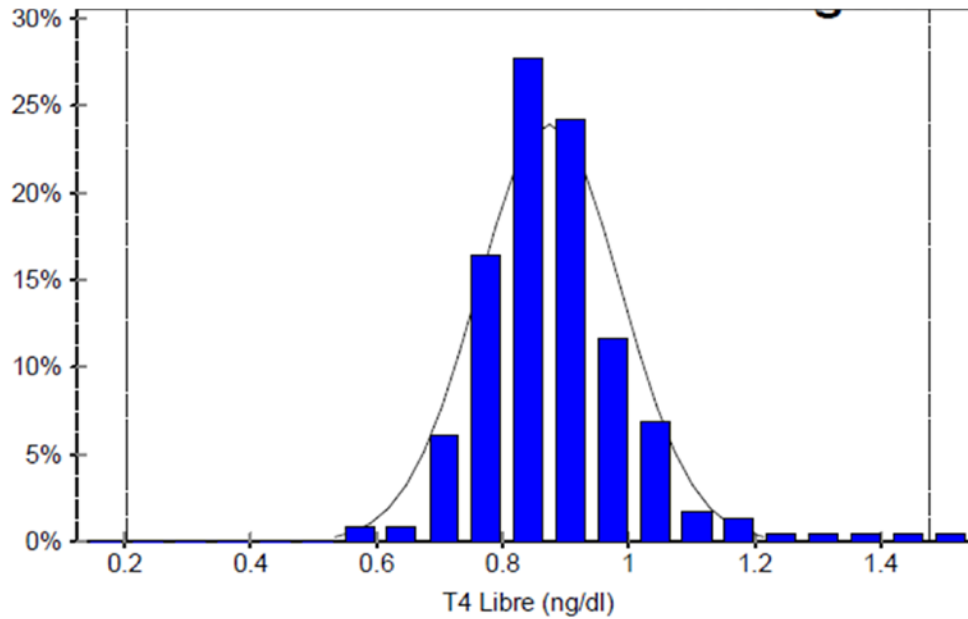


Figura 4. Histograma del intervalo de referencia y análisis estadístico para T4 libre por método paramétrico transformado

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Intervalo de referencia para T4L resultante después del ajuste paramétrico

Intervalo de referencia	
Propuesto	0,65–1,19 ng/dl
Res (Tot/Exc)	231/0
Max Obs Fuera	10% / 3%

Fuente: elaboración propia.

A continuación, en las figuras 5 y 6 se muestran los gráficos de probabilidad donde se

comparan los datos originales y el resultado de la transformación paramétrica.

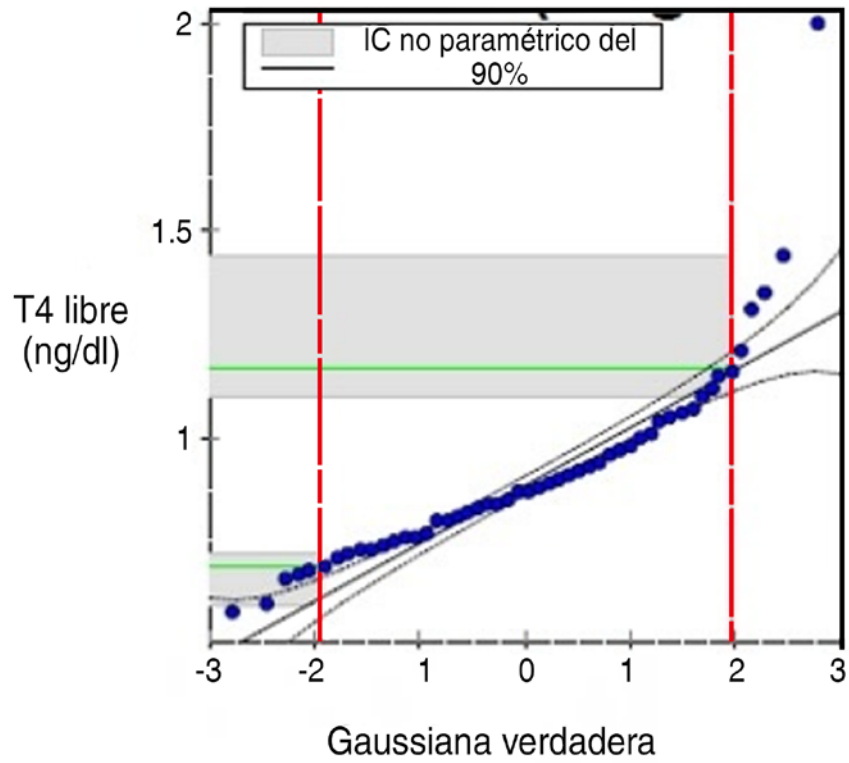


Figura 5. Datos obtenidos originalmente para T4 libre
Fuente: elaboración propia.

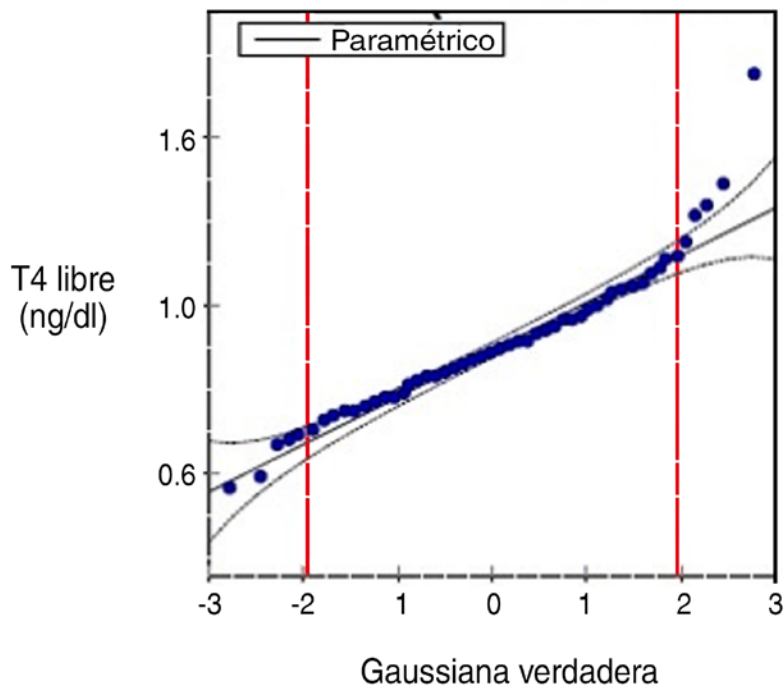


Figura 6. Análisis paramétrico transformado
Fuente: elaboración propia.

La verificación de los valores de referencia permitió determinar si el rango establecido como valor de referencia era correcto para ser aplicado a la población del laboratorio.

Discusión

El resultado de este estudio en la ciudad de Medellín mostró los rangos de distribución normal para la TSH de 0,49 a 5,72 mUI/l y para el T4 libre de 0,65 a 1,19 ng/dl, estas cifras contribuirán a una mejor precisión diagnóstica en esta población.

Los resultados se comparan con los del estudio de NHANES III (6), el cual incluyó a 17353 pacientes estadounidenses y donde se examinó la influencia demográfica sobre la TSH, la T4L y los anticuerpos. En esa investigación se encontró hipotiroidismo en el 4,6% de la población de Estados Unidos (0,3% clínico y 4,3% subclínico) y se resaltó la necesidad de estudiar cada población, buscando así una mayor exactitud en los valores de referencia para establecer un diagnóstico, indicación de manejo farmacológico y metas de tratamiento. Esta adaptación específica a cada población no solo ayudó a mejorar la precisión diagnóstica, sino que también permitió un manejo más personalizado y efectivo de los pacientes, tomando en cuenta las características particulares de la población, como factores genéticos, hábitos alimentarios y acceso a recursos médicos, que pueden influir en los resultados clínicos.

En un estudio realizado en la ciudad de Medellín por Builes Barrera *et al.* (7), se incluyó a 2438 pacientes adultos entre 18 y 50 años, encontrando un rango de TSH entre 0,36 y 4,55 mUI/l, en comparación con los rangos encontrados en nuestro estudio, donde más del 95% de los participantes estaban en el rango establecido de 0,49–5,72 mUI/l. Adicionalmente, el NHANES III reportó como ausente de enfermedad a la población en general con valores entre 0,44 y 5,2 mUI/l para el percentil 2,5 y 97,5, respectivamente, siendo este un rango cercano al observado por el presente estudio en el límite superior (6, 8–9), por otra parte, en un estudio más acorde a la población latinoamericana, realizado en Chile por Mosso *et al.* (10), se encontró que para el percentil 97,5, el valor de TSH en personas no enfermas era de alrededor de 7,46 mUI/l, y el percentil 2,5 estaba

alrededor de valores de 0,83 mUI/l, dando puntos de referencia más elevados, lo cual disminuiría la prevalencia teórica de la enfermedad tiroidea y podría sobreestimar la población tratada para hipotiroidismo de forma correcta, a su vez, puede dejar preguntas para futuras investigaciones sobre la variabilidad de los valores de acuerdo con la posición geográfica y la aplicabilidad de guías de práctica clínica externas.

En el presente estudio, en cuanto a la medición de T4 libre, un 97% de los pacientes participantes tenían valores entre 0,65–1,19 ng/dl, en comparación con otro estudio realizado en Medellín que arrojó valores entre 0,74–1,26 ng/dl. Por su parte, el NHANES III (6) reportó rangos de T4 total entre 0,494–1,306 ng/dl (63,6 y 168,2 nmol/l), donde hubo cierta similitud entre los valores, pero no existe una diferencia marcada en cuanto a los valores en el límite superior.

Normalmente, para la interpretación de los resultados del laboratorio se utilizan los rangos de referencia determinados por el fabricante de los kits de laboratorio. La TSH es el marcador más sensible para hacer el diagnóstico de las enfermedades tiroideas considerando, además, que tiene una relación inversa con la concentración de T4L (11); sin embargo, los resultados de este estudio proponen un valor para el límite superior de la normalidad para T4L de 1,19 ng/dl, que difiere parcialmente con resultados obtenidos con otras técnicas de laboratorio y en otras poblaciones. Los valores en la documentación del kit de laboratorio que se utiliza para su determinación es T4L: 0,61–1,12 ng/dl. Esta discordancia entre lo encontrado en un número importante de la población de Medellín es importante para ser tenido en cuenta para el manejo de estos pacientes.

Por otra parte, se evidenció una mayor participación de mujeres que de hombres, a pesar de esto, se ha reportado por diferentes estudios que los valores de TSH pueden ser mayores en las mujeres, como lo observado por Mosso *et al.* (10), en contraposición de lo mostrado por Builes Barrera *et al.* (7), donde no existió una diferencia significativa derivada de la condición biológica. A pesar de esto, se debe tener en cuenta la condición biológica como una variable que puede afectar el valor de referencia.

En cuanto a limitaciones de este estudio, a pesar de tener las muestras necesarias para tener un IR y un intervalo confianza por encima del 90%, un mayor número de muestra permitiría tener un intervalo más preciso y una mayor potencia a la hora del resultado obtenido. Asimismo, una clasificación por grupos de edad llevaría a una mayor especificidad y, por ende, a una mejor información disponible para las decisiones de acuerdo con el grupo etario y por condición biológica.

En cuanto al estado clínico de los pacientes, los criterios de inclusión como ausencia de patologías tiroideas conocidas, toma de medicamentos para estas o uso de suplementos vitamínicos con biotina, permite disminuir posibles variables que generen confusión en la determinación de los valores en la prueba (6). De igual manera, para optimizar y obtener más información, se realizaron las mediciones de anticuerpos antimicrosomales y antitiroglobulina, con el fin de excluir aquellos pacientes con resultados positivos, disminuyendo el sesgo de selección y así garantizar una muestra de pacientes eutiroideos (12).

Por otro lado, no se tuvo la certeza de que existiera una adecuada ingesta de yodo en los pacientes por falta de procedimientos para verificarlo, por lo que se asumió que para la población colombiana no existía una deficiencia o esta era mínima, por la existencia de sal yodada para consumo de forma general en la población, como métodos de impacto en la salud pública (13). Para una población entre los 10 y 65 años, de la ciudad de Medellín, el 95% de los valores de TSH oscilaron entre 0,49 y 5,72 mUI/l, mientras que para T4L los valores de referencia estuvieron entre 0,65 y 1,19 ng/dl, sin diferencias estadísticamente significativas por edad o sexo. Estos valores fueron un referente para tomar decisiones con la clínica de cada de paciente (3, 8, 14).

Como otro resultado, se enfatiza la importancia de obtener datos específicos para la población local, ya que los valores de referencia pueden variar de una región a otra. Los estudios realizados en otros lugares, como en Estados Unidos y Chile, mostraron diferencias en los valores de referencia, lo que destaca la necesidad

de que se adapten a la población que se vaya a estudiar.

En conclusión, este estudio en Medellín ofreció valores de referencia específicos para TSH y T4 libre en la población local, resaltando la importancia de adaptar los estándares a nivel regional y considerar factores como el género y la edad. Además, destacó la necesidad de mejorar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas, especialmente en poblaciones con tasas significativas de estas afecciones.

Contribución de los autores

Maria Antonia Rico: conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Sara León: curaduría de datos, análisis formal, metodología, escritura (borrador original); Marta Gómez: análisis formal, administración del proyecto, recursos; Liliana Ocampo: análisis formal, administración del proyecto, recursos; Silvana Builes: análisis formal, administración del proyecto, recursos; Verónica Abad: conceptualización, curaduría de datos, administración del proyecto, recursos, supervisión.

Implicaciones éticas

Todos los voluntarios estuvieron de acuerdo por medio de firma y divulgación de consentimiento informado.

Declaración de fuentes de financiación

Se recibió financiación por parte de Abad Laboratorio, Medellín, Colombia.

Conflictos de interés

Estudio realizado en conjunto con Beckman Coulter Colombia y Abad Laboratorio.

Referencias

- [1] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol*

- Rev. 2014;94(2):355–82. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- [2] Jordan A, Gray R, Terkildsen M, Krockenberger M. Biological variation of total thyroxine (T4), free T4 and thyroid-stimulating hormone in 11 clinically healthy cats. *J Feline Med Surg*. 2021;23(6):592–7. <https://doi.org/10.1177/1098612x20969485>
- [3] Andersen S, Bruun NH, Pedersen KM, Laurberg P. Biologic variation is important for interpretation of thyroid function tests. *Thyroid*. 2003;13(11):1069–78. <https://doi.org/10.1089/105072503770867237>
- [4] Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid*. 2011;21(1):5–11. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0092>
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. C45–A: measurement of free thyroid hormones; approved guideline. CLSI; 2004. https://clsi.org/media/1356/c45a_sample.pdf
- [6] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, *et al.* Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
- [7] Builes Barrera CA, Márquez Fernández JM, Gómez Baena RM, Cárdenas Gómez ML. Valores de pruebas tiroideas (TSH y T4 libre) en una población adulta de la ciudad de Medellín, Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2015;2(4):20–4. <https://doi.org/10.53853/encr.2.4.46>
- [8] Raverot V, Bonjour M, Abeillon du Payrat J, Perrin P, Roucher-Boulez F, Lasolle H, *et al.* Age- and sex-specific tsh upper-limit reference intervals in the general French population: there is a need to adjust our actual practices. *J Clin Med*. 2020;9(3):792. <https://doi.org/10.3390/jcm9030792>
- [9] Brabant G, Beck-Peccoz P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, *et al.* Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *Eur J Endocrinol*. 2006;154(5):633–7. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02136>
- [10] Mosso L, Margozzini P, Trejo P, Domínguez A, Solari S, Valdivia G, *et al.* [Thyroid stimulating hormone reference values derived from the 2009–2010 Chilean National Health Survey]. *Rev Med Chil*. 2013;141(1):95–103. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872013000100013>
- [11] Olmedo Carrillo P, Santiago Fernández P, García Fuentes E, Ureña Fernández T, Gutiérrez Alcántara C, Sánchez-Malo C, *et al.* Definición de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y tiroglobulina en sujetos sanos del Distrito Sanitario de Jaén. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(8):417–23. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.06.002>
- [12] Kundra P, Burman KD. The effect of medications on thyroid function tests. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):283–95. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.02.001>
- [13] Chávarro Bermeo FE, Arteaga Diaz JM, Roth Deubel AN. Política mundial de yodación de sal: desafíos. *Rev Salud Pública*. 2021;23(6):1–7. <https://doi.org/10.15446/rsap.v23n6.98302>
- [14] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4575–82. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1499>

Revisión

Eficacia y seguridad de la tecnología en diabetes en el adulto mayor: una revisión narrativa

María Margarita García Güete  ^{1, 2}, Ana María Gómez-Medina ^{1, 2},
Óscar Mauricio Muñoz Velandia ^{1, 2},

¹Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Cómo citar: García Güete MM, Gómez-Medina AM, Muñoz Velandia OM. Eficacia y seguridad de la tecnología en diabetes en el adulto mayor: una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e856. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.856>

Recibido: 15/Noviembre/2024

Aceptado: 05/Marzo/2025

Publicado: 21/Marzo/2025

Resumen

Contexto: a medida que la población general envejece, la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes *mellitus* (DM) aumenta. Con la mejoría en los tratamientos para la diabetes, se ha logrado disminuir la tasa de complicaciones relacionadas con la enfermedad y prolongar la expectativa de vida de estos pacientes, por lo tanto, cada vez habrá más personas de este grupo etario viviendo con diabetes. Los adultos mayores son un grupo heterogéneo de pacientes, con diferencias amplias en comorbilidades, capacidades físicas y cognitivas. Además, tienen ciertas características particulares que los hacen más vulnerables a presentar episodios de hipoglucemia, los cuales aumentan de forma significativa y por un largo periodo de tiempo su riesgo de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: resumir la evidencia en la literatura acerca de la seguridad y eficacia del uso de la tecnología en diabetes en la población adulta mayor con diabetes, en términos de control glucémico y riesgo de hipoglucemia, e identificar los vacíos del conocimiento que existen sobre el uso de la tecnología en la población anciana.


Metodología: para realizar la búsqueda de la literatura se utilizaron bases de datos como PubMed, GoogleScholar y Trip, utilizando palabras clave como "elderly", "older adults", "aged", "continuous glucose monitoring", "insulin pump", "hypoglycemia" y "glucose control". Los artículos identificados como relevantes fueron incluidos en esta revisión narrativa.

Resultados: el monitoreo continuo de glucosa y las bombas de insulina son herramientas seguras y eficaces en el tratamiento de la DM en adultos mayores, permiten un adecuado control metabólico y reducen el riesgo de hipoglucemia, en especial los sistemas de asa cerrada. Estos beneficios parecen extenderse también a la calidad de vida.

Conclusiones: el monitoreo continuo de glucosa y las bombas de insulina son herramientas seguras y eficaces en la población adulta mayor, en especial los dispositivos de última generación, sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar si los beneficios en control metabólico y disminución del riesgo de hipoglucemia se extienden a poblaciones con alta

Destacados

- El monitoreo continuo de glucosa y las bombas de insulina son herramientas seguras y eficaces en el tratamiento de la DM en adultos mayores.
- Se necesitan más estudios para evaluar si los beneficios en control metabólico y disminución del riesgo de hipoglucemia se extienden a poblaciones con alta carga de enfermedad.
- Se necesitan estudios de rentabilidad para evaluar si este tratamiento se puede implementar de forma amplia y masiva en este grupo etario.

 **Correspondencia:** María Margarita García Güete, carrera 7 #40-62, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Correo-e: mm-garcia@javeriana.edu.co

carga de enfermedad, así como estudios de rentabilidad para evaluar si este tratamiento se puede implementar de forma amplia y masiva.

Palabras clave: monitoreo continuo de glucosa, bomba de insulina, sistemas híbridos de asa cerrada, adulto mayor, hipoglucemia, tiempo en rango.

Efficacy and safety of diabetes technology in the older adult: A narrative review

Abstract

Background: As the general population ages, the prevalence of chronic non-communicable diseases such as diabetes mellitus (DM) increases. With the improvement in treatments for diabetes, it has been possible to reduce the rate of complications related to the disease and prolong the life expectancy of these patients; therefore, we will increasingly have more elderly patients living with diabetes. Older adults are a heterogeneous group of patients, with wide differences in comorbidities, physical and cognitive abilities. Furthermore, they have certain characteristics that make them more vulnerable to experiencing episodes of hypoglycemia, which significantly increase their risk of morbidity and mortality for a long period of time.

Purpose: To summarize the evidence in the literature about the safety and effectiveness of the use of continuous glucose monitoring and insulin pumps in the elderly population with diabetes, in terms of glycemic control and risk of hypoglycemia. To identify the gaps in knowledge that exist about the use of this technology in the elderly population.

Methodology: To carry out the literature search, databases such as PubMed, Google Scholar and Trip were used, using keywords such as "elderly", "older adults", "aged", "continuous glucose monitoring", "insulin pump", "hypoglycemia", "glucose control". Articles identified as relevant were included in this narrative review.

Results: Continuous glucose monitoring and insulin pumps are safe and effective tools in the treatment of DM in older adults; They allow adequate metabolic control and reduce the risk of hypoglycemia, especially closed-loop systems. These benefits appear to also extend to quality of life.

Conclusions: Insulin pumps are effective and safe in the elderly, especially last generation devices. More studies are needed to evaluate whether the benefits in metabolic control and reduced risk of hypoglycemia extend to populations with a high disease burden; as well as cost-effectiveness studies to evaluate whether this treatment can be implemented widely and massively.

Keywords: Continuous glucose monitoring, Insulin pump, Hybrid closed loop systems, Elderly, Hypoglycemia, Time in range.

Highlights

- Continuous glucose monitoring and insulin pumps are safe and effective tools in the treatment of DM in older adults.
- More studies are needed to evaluate whether the benefits in metabolic control and reduced risk of hypoglycemia extend to populations with a high burden of disease.
- Cost-effectiveness studies are needed to evaluate whether this treatment can be implemented widely and massively.

Introducción

A medida que la población general envejece, la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles como la DM aumenta. Además, con la mejoría en los tratamientos para la diabetes,

se ha logrado disminuir la tasa de complicaciones relacionadas con la enfermedad y prolongar la expectativa de vida de estos pacientes, por lo tanto, cada vez habrá más pacientes adultos mayores viviendo con diabetes. Existe una estrecha asociación entre el envejecimiento y la

diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), y los adultos mayores constituyen casi la mitad de todos los adultos diagnosticados con DM. Esto es secundario al aumento de la expectativa de vida, tanto en la población general como en los individuos que viven con DM, y a una larga exposición a factores de riesgo cardiometabólicos como el exceso de adiposidad, la sarcopenia y el sedentarismo (1). Existe una estrecha asociación entre el envejecimiento y la diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), y los adultos mayores constituyen casi la mitad de todos los adultos diagnosticados con DM.

En Estados Unidos, la tasa de diagnóstico de DM de novo en personas de 65 años o más es de ~9,4 por cada 1000 personas/año y la prevalencia es del 21,4% en este grupo etario. Los países de altos y medianos ingresos tienen las prevalencias más altas (aproximadamente el 22% y el 19%, respectivamente) en adultos con edad ≥ 60 años. Se estima que para el 2045, la población de adultos de 65 o más años con DM crezca de 122 millones (en 2017) a 253 millones (1). En Colombia, según el Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) del año 2021, el 10,5% de la población adulta (20–79 años) tiene diabetes y casi la mitad desconoce que padece esta enfermedad (2). No existen datos epidemiológicos recientes que estimen la prevalencia de la DM específicamente en los adultos mayores de Colombia.

Los adultos mayores son un grupo heterogéneo de pacientes, con diferencias amplias en comorbilidades, capacidades físicas y cognitivas. Además, tienen ciertas características particulares que los hacen más vulnerables a presentar episodios de hipoglucemia, los cuales aumentan de forma significativa y por años su riesgo de morbimortalidad (3). Es por esto que, en general, el Consenso Internacional de Tiempo en Rango recomienda unas metas más laxas para este grupo etario, permitiendo valores más altos de glucemia, con el fin de reducir al máximo el riesgo de hipoglucemia (4).

Los sistemas de monitoreo continuo de glucosa (MCG) miden la glucosa intersticial a través de un pequeño sensor que se inserta a nivel subcutáneo. Los sistemas automatizados

de entrega de insulina (también conocidos como bombas de insulina) integran los datos del monitoreo continuo de glucosa a un algoritmo que calcula las necesidades basales de insulina del paciente y las ajusta de forma automática. Estas tecnologías han demostrado ser seguras y eficaces en la población adulta mayor (5–8) por lo cual constituyen una alternativa de tratamiento en estos pacientes.

En esta revisión narrativa se expondrá la evidencia que hay sobre el uso de tecnología en diabetes en los pacientes adultos mayores (entendidos como personas de 60 años o más), en términos de seguridad y eficacia, incluyendo el monitoreo continuo de glucosa y las bombas de insulina, teniendo en cuenta tanto los sistemas integrados y automatizados, como los sistemas híbridos de asa cerrada.

Materiales y métodos

Para encontrar los artículos relevantes para realizar la revisión, se utilizaron bases de datos como PubMed, GoogleScholar y Trip, empleando palabras clave como “elderly”, “older adults”, “aged”, “continuous glucose monitoring”, “insulin pump”, “hypoglycemia” y “glucose control” para realizar la búsqueda bibliográfica y se realizó una lectura de los abstract de los artículos con títulos de interés para realizar la selección. Finalmente, se incluyeron estudios observacionales y experimentos clínicos aleatorizados relevantes al tema.

Resultados

Monitoreo continuo de glucosa

Los sistemas de MCG miden la glucosa intersticial a través de un pequeño sensor que se inserta a nivel subcutáneo (9). La glucosa intersticial tiene una buena correlación con la glucosa plasmática, pero esta puede ser imprecisa cuando los niveles aumentan o disminuyen de forma rápida. Existen dos tipos de dispositivos de MCG: intermitentes (MCGi) y en tiempo real (MCGtr). Los dispositivos con MCGtr miden los niveles de glucosa de forma continua y a través de un sistema de alarmas informan al paciente

cuando la glucosa ha alcanzado los límites preestablecidos como anormales; mientras que los dispositivos con MCGi miden los niveles de glucosa de forma continua, pero requieren que el paciente realice un escaneo para visualizar y grabar los valores de glucosa (10).

En cuanto a las métricas del MCG, la meta para la población general es permanecer entre 70–180 mg/dl de glicemia (definido como tiempo en rango o *TIR*, según sus siglas en inglés) por más 70% del tiempo, menos del 4% del tiempo con valores menores a 70 mg/dl (tiempo por debajo del rango o *TBR*, según sus siglas en inglés), menos del 1% del tiempo en valores menores de 54 mg/dl y menos del 25% del tiempo por encima de 180 mg/dl (tiempo por encima del rango o *TAR*, según sus siglas en inglés) (4). Para los pacientes de alto riesgo y los adultos mayores, el Consenso Internacional de Tiempo en Rango recomienda una metas más laxas para *TIR* mayor al 50%, un *TBR* menor al 1% y un *TAR* menor al 50%. Estas metas fueron planteadas con el fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia sustancialmente al tratarse de una población más vulnerable (4).

El MCG ha demostrado ser una herramienta útil para el control glucémico, al permitir al paciente hacer ajustes en su comportamiento y tratamiento con base en los datos brindados. Algunos estudios han indicado que reduce los niveles de HbA1c y los episodios de hipoglucemia en todos los rangos de edad (10–11) y se han realizado estudios específicamente con adultos mayores que corroboran estos hallazgos. Un subanálisis del estudio DIAMOND evaluó la efectividad del MCGtr vs. el automonitoreo de glucosa, en pacientes con 60 años o más, con DMT1 o DMT2 en manejo con múltiples dosis de insulina y se encontró que en los pacientes con MCGtr hubo una mayor reducción de la HbA1c a las 24 semanas, comparado con el grupo de automonitoreo de glucosa ($-0,9 \pm 0,7\%$ vs. $-0,5 \pm 0,7\%$, $P < 0,001$). También, el tiempo medido con MCG >250 mg/dl ($P = 0,006$) y la variabilidad glucémica ($P = 0,02$) fueron menores en el grupo de MCG (12).

En un experimento clínico aleatorizado que evaluó a pacientes ≥ 60 años con DMT1 en manejo con bomba de insulina o múltiples dosis de

insulina, comparando el MCGtr vs. el monitoreo de glucosa estándar, se encontró que la mediana de *TBR* <70 mg/dl fue de 5,1% al inicio y de 2,7% durante el seguimiento en el grupo de MCG frente a un 4,7% al inicio y 4,9% durante el seguimiento del grupo de monitoreo de glucosa estándar (diferencia de tratamiento ajustada, $-1,9\%$; IC del 95%, de $-2,8\%$ a $-1,1\%$; $P < 0,001$). Además, la HbA1c media disminuyó en el grupo de MCG en comparación con el grupo de monitoreo estándar (diferencia de grupo ajustada: $-0,3\%$; intervalo de confianza (IC) del 95%: de $-0,4\%$ a $-0,1\%$; $P < 0,001$) (13).

Por otra parte, un subanálisis del experimento clínico MOBILE, que evaluó la efectividad y seguridad del MCGtr vs. la glucometría capilar (GC) en pacientes con DMT2 en manejo con insulina basal, encontró que en los pacientes ≥ 65 años manejados con MCG tuvieron una reducción de la HbA1c de $-1,08\%$ vs. $-0,38\%$ en el grupo de GC (diferencia media ajustada: $-0,65\%$, IC 95% de $-1,49$ a $0,19$). Para el *TIR*, el cambio con respecto a la línea de base fue del $16\% \pm 24\%$ en el grupo de MCG vs. $-5\% \pm 22\%$ en el grupo de GC (diferencia ajustada: 19% , IC 95% $4-35$, $P = 0,01$). También hubo reducciones significativas del *TAR* >180 (del 53% al 35%) y del *TAR* >250 (del 20% al 11%) en el grupo del MCG, superando la reducción que tuvieron los pacientes con GC (del 48% al 50% y del 17% al 20%, respectivamente, $p = 0,02$ y $p = 0,006$) (14). Otro experimento clínico aleatorizado (WISDM) comparó el uso de MCGtr vs. GC en 203 pacientes ≥ 60 años con DMT1, con un seguimiento de 26 semanas. De los 198 participantes que completaron el tiempo de seguimiento, el 98% de los pacientes del grupo de MCG continuaron con el mismo (cohorte MCG–MCG) y el 98% de los pacientes en el grupo de GC continuaron con MCG por 26 semanas adicionales (cohorte GC–MCG). En la cohorte MCG–MCG, la mediana de *TBR* <70 mg/dl disminuyó del 5,0% al inicio al 2,6% a las 26 semanas y se mantuvo estable con una mediana del 2,8% a las 52 semanas ($P < 0,001$ desde el inicio hasta las 52 semanas). Este grupo de pacientes también tuvo un mayor *TIR* (media de 56% vs. 64%; $P < 0,001$) y tuvieron una hemoglobina A1c (HbA1c) más baja (media de 7,6% vs. 7,4%; $P = 0,01$) desde el inicio hasta las 52 semanas (15).

Los beneficios descritos anteriormente también aplicaron para el MCGi. Un estudio de cohortes evaluó la adherencia y eficacia del MCGi para mejorar el control de la DM en pacientes >65 años con DMT2 tratados con insulina y los pacientes fueron evaluados por un periodo de seis semanas. Durante este periodo, no hubo cambios significativos en el *TIR* (inicial: $63,5 \pm 18,9\%$ vs. final: $65,5 \pm 18,8\%$; $\beta=1,0$, $p=0,190$), sin embargo, hubo una reducción estadísticamente significativa del *TBR* (inicial: $5,8 \pm 7,0\%$ vs. final: $3,8 \pm 4,7\%$; $\beta=-1,00$, $p=0,008$) y de la variabilidad glucémica (inicial: $34,9 \pm 7,2\%$ vs. final $33,0 \pm 6,8\%$ ($\beta=-0,99$, $p<0,001$) (16).

Además, se ha demostrado que el MCG es altamente utilizable y aceptado en los pacientes ancianos con diabetes y también es utilizado efectivamente para monitorizar y predecir las tendencias glucémicas, lo que influencia de forma positiva sobre el control metabólico y estilo de vida (17); sin embargo, un estudio Neerlandés evidenció que, a pesar de que su uso ha ido aumentando con el paso de los años, en el 2021, solo el 28,3% de los potenciales usuarios de MCG de 65–74 años y el 19% ≥ 75 años contaban con esta tecnología; en comparación con el 40,6% de personas ≤ 24 años y el 38,7% de las personas de 25–44 años (18), indicando un menor uso de estas tecnologías en este grupo etario, a pesar de sus demostrados beneficios. Otro estudio europeo, realizado con datos del registro de seguimiento prospectivo de la diabetes (DPV), evidenció que el uso del MCG en pacientes con DM y ≥ 60 años ha aumentado (2019: 28%, 2020: 39% y 2021: 45% para pacientes con DMT1; y 2019: 10%, 2020: 16%, 2021: 18% para pacientes con DMT2). A pesar de esto, su cobertura sigue siendo limitada y no hay estudios que evalúen la extensión del uso del MCG en los pacientes ancianos con DM en Colombia.

En resumen, el MCG, tanto en tiempo real como intermitente, es una herramienta segura (en términos de menor *TBR*) y eficaz (en términos de un mejor *TIR*, *TAR* y mejores niveles de HbA1c) para lograr los objetivos de control metabólico en los pacientes adultos mayores con DMT1 y DMT2; aunque, a pesar de sus demostrados beneficios, aún el uso de esta tecnología es limitado.

Bombas de insulina

Los dispositivos de infusión continua de insulina (también conocidos como bombas de insulina) son dispositivos digitales pequeños que suministran insulina de acción rápida a través de un catéter que se inserta a nivel subcutáneo y se fija a la piel a través de un adhesivo. Las bombas de insulina entregan insulina principalmente de dos formas: con una infusión continua de insulina de acción rápida durante el día y la noche (basal) y dosis únicas de insulina de acción rápida enviadas por el usuario antes de las comidas (bolos prandiales) o periodos de hiperglicemia (bolos correctivos). Estas son una alternativa de tratamiento en pacientes con mal control metabólico, alta variabilidad glucémica, hipoglucemias frecuentes, inadvertidas o severas, y pacientes embarazadas (19).

Desde su introducción, la tecnología de las bombas de insulina ha avanzado rápidamente para acercarse cada vez más a la secreción fisiológica de insulina y así lograr un mejor control glucémico y minimizar el riesgo de hipoglucemia. Tras el advenimiento de los sistemas de MCG a principios del año 2000, se desarrollaron los sistemas integrados (*SAP*, por sus siglas en inglés), que combinaban un dispositivo de MCG y una bomba de insulina en un solo sistema. Posteriormente, se introdujeron los *SAP* con tecnología de suspensión en límite bajo o antes del límite bajo en modelos posteriores, que suspendían automáticamente la entrega de insulina en respuesta a la hipoglucemia o a hipoglucemia anticipada, basados en los datos del MCG (19).

La entrega automatizada de insulina (también llamados sistemas de asa cerrada o páncreas artificial) es la tecnología más reciente de las bombas de insulina. Estos sistemas, además de componerse de la bomba de insulina y del sensor para MCG, tienen un algoritmo que calcula y ajusta de forma dinámica la entrega de insulina en tiempo real, con base en los valores y tendencias medidos por el MCG. El primer sistema de entrega automatizada de insulina, llamado sistema híbrido de asa cerrada (*HCL*, por sus siglas en inglés), ajusta de forma dinámica la dosis y entrega de insulina basal, pero requiere que el usuario envíe los bolos prandiales. Estos dispositivos incluyen

la bomba MiniMed 670G (2017), que fue el primer dispositivo *HCL* en el mercado. La más nueva versión, MiniMed 780G, incluye un sistema *HCL* avanzado, cuyo algoritmo ajusta la dosis de la insulina basal cada cinco minutos según las lecturas del MCG, con una meta de 120 mg/dl (al igual que la bomba MiniMed 670G). Además, permite ajustar metas a 100, 110 y 120 mg/dl y la administración de bolos correctivos automáticos cada cinco minutos (19).

Los estudios de vida real de estos dispositivos han demostrado que son seguros y eficaces. Para la bomba 670G, 14 899 usuarios de 13 países diferentes alcanzaron un indicador de gestión de glucosa (*GMI*, según sus siglas en inglés, es un indicador del MCG que estima y es comparable con la HbA1c) del $7,0\% \pm 0,4\%$, *TIR* del $72,0\% \pm 9,7\%$ y *TBR* <70 del $2,4\% \pm 2,1\%$. Esta bomba logró que el 59,8% y el 61,5% de los usuarios alcanzaran las metas de *GMI* <7% y *TIR* >70%, respectivamente, cifras que sobrepasan las conocidas para el control glucémico reportado en los registros nacionales e internacionales. Para la bomba 780G, 4120 usuarios de 9 países diferentes alcanzaron un *GMI* de $6,8\% \pm 0,3\%$, *TIR* de $76,2\% \pm 9,1\%$, *TBR* <70 del $2,5\% \pm 2,1\%$ y *TAR* >180 del $21,3\% \pm 9,4\%$ (20). Un estudio de la vida real, realizado con pacientes de América Latina, que incluyó a pacientes de todas las edades, demostró que, en promedio, los pacientes usuarios de la bomba 780G en promedio tuvieron un *GMI* del 16,7%; *TIR* del 76,5% y *TBR* del 2,7%. En dicho estudio, el porcentaje de usuarios que alcanzaron objetivos de *GMI* <7%, *TIR* >70% y *TBR* <4% fue del 80,8%, 78,1% y 80,1%, respectivamente (21). Otro estudio de vida real, que incluyó a 100 000 pacientes usuarios del sistema MiniMed 780G en Europa, Medio Oriente y África, evidenció que los pacientes mayores de 56 años ($n=13\,202$) tuvieron una glucosa promedio de 148 mg/dl, el *TIR* fue del 76,8%, el *TBR* <70 mg/dl del 1,3%, *TBR* <54 mg/dl del 0,2% y *TAR* del 28,1%, demostrando una excelente efectividad en escenarios de la vida real y a largo plazo (seguimiento a tres años) (22).

Las bombas de insulina han demostrado tener un beneficio similar en adultos mayores y adultos jóvenes en cuanto a seguridad y eficacia. Un estudio realizado en Polonia, con pacientes con

DMT1 y usuarios de bomba de insulina, comparó el control glucémico en pacientes mayores y menores de 50 años, pero no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes para valores de HbA1c ($7,01 \pm 0,67\%$ y $7,34 \pm 1,24\%$, $p=0,46$), ni de glucemia promedio ($141,8 \pm 17,7$ mg/dl y $150,8 \pm 35,7$ mg/dl, $p=0,69$) (6).

En un estudio de cohortes realizado en el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia, se analizaron adultos menores y mayores de 60 años que iniciaban tratamiento con SAP. Para ambos grupos se encontró una disminución estadísticamente significativa en hospitalizaciones (del 50% al 3,85%, $p=0,003$ para menores de 60 años y de 33,3% al 12,5% para mayores de 60 años, $p=0,040$), episodios de hipoglucemia severa (del 42,3% al 3,85%, $p<0,001$ para adultos; del 29,2% al 0%, $p<0,001$ para adultos mayores) y valores de HbA1c (de $8,03 \pm 1,49\%$ a $7,23 \pm 0,6\%$, $p<0,001$ para adultos; y de $9,06 \pm 1,69\%$ a $7,27 \pm 0,87\%$, $p<0,001$ para adultos mayores), después de iniciar terapia con la bomba de insulina. Además, hubo una mejoría significativa en la autopercepción de la salud en ambos grupos (23).

Otro estudio de cohortes retrospectivo, realizado en el mismo centro, evaluó a 36 pacientes de 60 años o más con DMT1 y DMT2 que iniciaban manejo con un SAP con suspensión en límite bajo. En los datos, hubo una disminución significativa en la proporción de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia severa (56,7% vs. 3,3%), hospitalización (20% vs. 3,3%) o hipoglucemia inadvertida después del primer año de seguimiento ($p<0,05$) (7).

El estudio ORACL fue un experimento clínico aleatorizado, cruzado, que comparó los *HCL* con los SAP en 30 pacientes adultos, de 60 años o más, con DMT1 de al menos 10 años de evolución. Todas las métricas del MCG favorecieron los *HCL* sobre los *SAP* y los beneficios fueron más marcados durante la noche (8).

Otro estudio cruzado, aleatorizado, multicéntrico, abierto y publicado por Boughton *et al.* (5), evaluó a 37 adultos de 60 años o más con DMT1, manejados con bomba de insulina. Los participantes se sometieron a dos periodos de 16

semanas de tratamiento, con *HCL* y con *SAP*, y se compararon. Se encontró que la proporción de *TIR* fue significativamente mayor en el grupo de *HCL* comparado con el grupo *SAP* (79,9% vs. 71,4%; IC 95% 6,3–11,0; $p < 0,0001$) y ocurrieron dos episodios de hipoglucemia durante el periodo de *SAP*. De forma importante, este estudio demostró que los *HCL* son seguros y alcanzaron un control glicémico superior a los *SAP*, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia en una población con alto riesgo para presentar hipoglucemia severa (5). Un experimento clínico aleatorizado y multicéntrico incluyó a pacientes con *DMT1* de ≥ 65 años. Los participantes completaron tres periodos de 12 semanas de uso de un *HCL* y un *SAP* con suspensión antes del límite bajo y en el límite bajo en un orden aleatorio. En los periodos de *SAP* con suspensión en el límite bajo y de *HCL* y *SAP* con suspensión antes del límite bajo, los porcentajes de *TBR* < 70 mg/dl fueron de $2,57 \pm 1,54\%$; $1,58 \pm 0,95\%$ y de $1,67 \pm 0,96\%$, respectivamente. En comparación con el periodo de *SAP* con suspensión en el límite bajo, la diferencia media con el *HCL* fue de $-1,05\%$ (IC 95%, del $-1,48\%$ al $-0,73\%$; $P < 0,001$) y con *SAP* con suspensión antes del límite bajo fue del $-0,93\%$ (IC del 95 %, del $-1,27\%$ al $-0,66\%$; $P < 0,001$). Al comparar el *HCL* con *SAP* con suspensión en el límite bajo, el *TIR* aumentó en un 8,9% (IC 95%, 7,4–10,4%) y el nivel de *HbA1c* disminuyó en 0,2% (IC 95%, del $-0,3\%$ al $-0,1\%$). Estos hallazgos demuestran que los sistemas automatizados (*SAP* con suspensión antes del límite bajo y *HCL*) brindan un mejor control metabólico que los *SAP* con suspensión en el límite bajo (24).

Un estudio observacional, realizado en un centro de Milán, Italia, con pacientes adultos mayores con *DMT1*, encontró que el sistema *HCL* avanzado es seguro y eficaz en esta población, donde los valores de *HbA1c* mejoraron tras un año de terapia ($7,6\% \pm 3,1\%$ al inicio del estudio vs. $7,0\% \pm 2,7\%$ al año, $p = 0,01$), el *TIR* aumentó y el *TAR* disminuyó, sin diferencias en el *TBR* (25). Por otra parte, en cuanto a factores asociados a hipoglucemia, un estudio observacional de pacientes mayores de 60 años, usuarios de bomba de insulina con sistemas *SAP* con suspensión antes del límite bajo, *HCL* y *HCL* avanzada, encontró que, en este grupo

de pacientes, una mayor masa muscular, fuerza de prensión y porcentaje de grasa visceral se asocian a un menor *TBR*, independientemente del tipo de tecnología utilizada; sin embargo, el *TIR* fue mayor en los pacientes con *HCL* avanzada, comparados con los otros sistemas (26). Hasta ahora no hay experimentos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia de los sistemas *HCL* en pacientes adultos mayores con *DMT2* específicamente.

Conclusión

Con la información que se tiene hasta el momento, se puede establecer que el *MCG* y las bombas de insulina son herramientas seguras y eficaces para el tratamiento de la *DM* en los adultos mayores, en especial los dispositivos de última generación, es decir, los sistemas *HCL*; sin embargo, la información que existe sobre el uso de estos dispositivos en esta población aún es limitada y se necesitan más estudios que incluyan pacientes ancianos, con y sin comorbilidades significativas, para evaluar si los beneficios de control glucémico documentados en los estudios existentes se extienden a poblaciones con una alta carga de enfermedad y, con esta información, determinar si vale la pena buscar metas de control metabólico más estrictas. Además, no existen experimentos clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia de estas tecnologías en pacientes ancianos con *DMT2* específicamente.

Adicionalmente, se requieren estudios para evaluar cuál es el costo monetario que implica el uso de la tecnología en esta población y si los potenciales beneficios que trae tienen una relación de rentabilidad favorable para el sistema de salud colombiano. Resolver estos vacíos de conocimiento podría favorecer el uso del monitoreo continuo de glucosa y los sistemas de bomba de insulina en el adulto mayor, permitiendo un uso más amplio de la tecnología en el manejo de estos pacientes y así favorecer el control de la enfermedad y una mejor calidad de vida.

Contribuciones de los autores

María Margarita García Güete: conceptualización, investigación, escritura del

borrador original; Ana María Gómez Medina: conceptualización, investigación, escritura del borrador original, revisión y edición; Óscar Mauricio Muñoz Velandia: conceptualización, investigación, escritura del borrador original, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la realización o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

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

Referencias

- [1] Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes *mellitus* in older adults: clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(9):534–48. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2021. International Diabetes Federation; 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- [3] Sircar M, Bhatia A, Munshi M. Review of hypoglycemia in the older adult: clinical implications and management. *Can J Diabetes*. 2016;40(1):66–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2015.10.004>
- [4] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [5] Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Mubita WM, Draxlbauer K, Poettler T, *et al.* Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(3):e135–42. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00005-8)
- [6] Matejko B, Cyganek K, Katra B, Galicka-Latala D, Grzanka M, Malecki MT, *et al.* Insulin pump therapy is equally effective and safe in elderly and young type 1 diabetes patients. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(2):254–8. <https://doi.org/10.1900/rds.2011.8.254>
- [7] Morros-González E, Gómez AM, Henao Carrillo DC, Ursida V, Serrano S, Rondón Sepúlveda MA, *et al.* Efficacy and safety of sensor augmented insulin pump therapy with low-glucose suspend feature in older adults: a retrospective study in Bogota, Colombia. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):649–53. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.029>
- [8] McAuley SA, Trawley S, Vogrin S, Ward GM, Fourlanos S, Grills CA, *et al.* Closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes (ORACL): a randomized, crossover trial. *Diabetes Care*. 2022;45(2):381–90. <https://doi.org/10.2337/dc21-1667>
- [9] Continuous Glucose Monitoring: Optimizing Diabetes Care: Executive Summary | Clinical Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. Disponible en: <https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/4/394/147332/Continuous-Glucose-Monitoring-Optimizing-Diabetes>
- [10] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes–2022. *Diabetes Care*. 2022;45(supl. 1):S97–112. <https://doi.org/10.2337/dc22-s007>
- [11] Toschi E, Munshi MN. Benefits and challenges of diabetes technology use in older adults. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(1):57–67. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.10.001>

- [12] Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C, DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(6):1138–46. <https://doi.org/10.1177/1932296817704445>
- [13] Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, *et al.* Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(23):2397–406. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6928>
- [14] Bao S, Bailey R, Calhoun P, Beck RW. Effectiveness of continuous glucose monitoring in older adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(5):299–306. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0494>
- [15] Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann AJ, Aleppo G, Ang L, *et al.* Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(6):424–34. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0503>
- [16] Leite SAO, Silva MP, Lavalle ACR, Bertogy MCV, Bastos M, Kuklik SCV, *et al.* Use of continuous glucose monitoring in insulin-treated older adults with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):240. <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01225-4>
- [17] Ahn J, Yang Y, Park G. Advancing elderly diabetes care: exploring the usability and acceptance of continuous glucose monitoring (CGM). *Geriatr Nurs.* 2024;59:15–25. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2024.06.041>
- [18] Been RA, van Beek AP, Gans ROB, van Dijk PR. The elderly lag behind in the use of intermittent scanning continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):262–3. <https://doi.org/10.1177/19322968221126691>
- [19] Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: past, present, and future of intensive therapy. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):194–204. <https://doi.org/10.2337/ds18-0091>
- [20] Da Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, *et al.* Real-world performance of the MiniMed™ 780G system: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24(2):113–9. <https://doi.org/10.1089/dia.2021.0203>
- [21] Grassi B, Gómez AM, Calliari LE, Franco D, Raggio M, Riera F, *et al.* Real-world performance of the MiniMed 780G advanced hybrid closed loop system in Latin America: Substantial improvement in glycaemic control with each technology iteration of the MiniMed automated insulin delivery system. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(6):1688–97. <https://doi.org/10.1111/dom.15023>
- [22] Choudhary P, Arrieta A, van den Heuvel T, Castañeda J, Smaniotto V, Cohen O. Celebrating the data from 100,000 real-world users of the MiniMed™ 780G system in Europe, Middle East, and Africa collected over 3 years: from data to clinical evidence. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(S3):32–7. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0433>
- [23] Borda MG, Patino-Hernandez D, Morros-González E, Pérez-Zepeda MU, Chavarro-Carvajal D, Cano-Gutiérrez C, *et al.* Sensor augmented insulin pump therapy in older adults: impact on self-rated health and glycemic control. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(6):545–7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.02.019>
- [24] Kudva YC, Henderson RJ, Kanapka LG, Weinstock RS, Rickels MR, Pratley RE, *et al.* Automated insulin delivery in older adults with type 1 diabetes. *NEJM Evid.*

- 2025;4(1):EVIDoa2400200. <https://doi.org/10.1056/evidoa2400200>
- [25] Pintaudi B, Gironi I, Meneghini E, Conti M, Guidoni C, Di Vieste G, *et al.* Advanced hybrid closed loop system use in elderly with type 1 diabetes: effectiveness and safety in a prospective, observational, 1-year follow-up real-world study. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(7):2034-7. <https://doi.org/10.1111/dom.15055>
- [26] Gómez Medina AM, Parra Prieto DA, Henao Carrillo DC, Gómez CM, Muñoz Velandia OM, Caicedo S, *et al.* Characteristics associated with elevated time below range in elderly patients with type 1 diabetes using an automated insulin delivery system. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;19322968241232659. <https://doi.org/10.1177/19322968241232659>

Caso clínico

Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita

Daniela Del Gordo-Caballero  ^{1, 2}, Sandra Sposito ^{3, 4}

¹Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

²Hospital Central de la Policía Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

³Clínica de la Mujer, Santa Marta, Colombia

⁴Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

Cómo citar: Del Gordo-Caballero D, Sposito S. Más allá de los genitales ambiguos: diagnóstico y manejo integral en la hiperplasia suprarrenal congénita. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e919. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.919>

Recibido: 05/Noviembre/2024

Aceptado: 05/Marzo/2025

Publicado: 19/Marzo/2025

Resumen

Introducción: la hiperplasia suprarrenal congénita engloba un espectro de anomalías enzimáticas de herencia autosómica recesiva, donde se encuentra ausente o deficiente una de las enzimas necesaria para la síntesis de cortisol y aldosterona. La deficiencia de la 21 hidroxilasa es la causa más frecuente y su presentación más severa es la forma clásica virilizante y perdedora de sal.

Objetivo: el propósito de este trabajo es presentar y discutir un caso de hiperplasia suprarrenal congénita clásica y exponer la importancia de su detección temprana, para así evitar las consecuencias fatales de no recibir tratamiento oportuno.

Presentación del caso: neonato de sexo cromosómico XX, con déficit de 21 hidroxilasa en su forma clásica. Se hizo la sospecha por medio del hallazgo de genitales ambiguos, alteraciones electrolíticas y cariotipo XX, y se confirmó el diagnóstico con la medición de androstenediona y 17 alfa-hidroxiprogesterona. El tratamiento se basó en la corrección de la hiperpotasemia y el uso de glucocorticoide y mineralocorticoide.


Discusión y conclusión: se debe realizar tamizaje neonatal de forma rutinaria. El diagnóstico debe ser temprano, con el fin de evitar una crisis adrenal potencialmente mortal. El tratamiento tiene como pilar fundamental realizar suplencia hormonal de glucocorticoides y mineralocorticoides, y el seguimiento a largo plazo debe ser dirigido a evitar la crisis adrenal.

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología que incide en la morbimortalidad infantil, debido a las implicaciones clínicas que resultan de una crisis adrenal. Es imperativo que en Colombia se implemente el tamizaje neonatal, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento dirigido desde la edad temprana.

Palabras clave: tamizaje neonatal, hiperplasia suprarrenal congénita, esteroide 21-hidroxilasa, trastornos del desarrollo sexual, disgenesia gonadal 46,XX, 17-alfa-hidroxiprogesterona.

Destacados

- La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta la síntesis de cortisol y aldosterona. La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es la causa más común, especialmente en su forma clásica, que resulta en virilización y pérdida de sal.
- Caso clínico: se presenta un recién nacido cromosómico XX con genitales ambiguos y diagnóstico de déficit de 21-hidroxilasa. Además, se presentaron síntomas graves como hiperpotasemia de difícil manejo que requirió tratamiento urgente.
- Tratamiento: incluyó la corrección de los desequilibrios electrolíticos y la administración de glucocorticoides y mineralocorticoides. En estos casos, es esencial la sustitución hormonal para prevenir crisis adrenales que pueden ser mortales.
- Importancia del tamizaje neonatal: se enfatiza la necesidad de incluir el tamizaje de HSC en Colombia para la detección temprana y el tratamiento oportuno, dada la alta morbimortalidad infantil asociada.

 **Correspondencia:** Daniela Del Gordo-Caballero, Carrera 59 No. 26-21 CAN, Hospital Central, Policía Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: danieladelgordo1@gmail.com

- Seguimiento a largo plazo: el tratamiento incluye la educación de los cuidadores para manejar las crisis y aumentar las dosis de glucocorticoides en situaciones de estrés.

Beyond ambiguous genitalia: Comprehensive diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia

Abstract

Introduction: Congenital Adrenal Hyperplasia encompasses a spectrum of enzyme anomalies of autosomal recessive inheritance where an enzyme necessary for synthesizing cortisol and aldosterone is absent or deficient. 21-hydroxylase deficiency is the most common cause, and its most severe presentation is the classic virilizing and salt-wasting form.

Purpose: This paper aims to present and discuss a classic case of congenital adrenal hyperplasia and expose the importance of its early detection to avoid the fatal consequences of not receiving prompt treatment.

Case presentation: Neonate with sex chromosome XX, with 21 hydroxylase deficiency in its classic form. The suspicion was raised through the discovery of male external genitalia, electrolyte alterations and karyotype. The diagnosis was confirmed with the measurement of androstenedione and 17 alpha-hydroxyprogesterone. Treatment was based on the correction of hyperkalemia and the use of glucocorticoids and mineralocorticoids.

Discussion and conclusion: Neonatal screening should be performed routinely. Early diagnosis is essential to avoid a potentially fatal adrenal crisis. The fundamental pillar of treatment is a hormonal replacement of glucocorticoids and mineralocorticoids, and long-term follow-up should also aim to avoid adrenal crises.

Congenital adrenal hyperplasia is a pathology that affects infant morbidity and mortality due to the clinical implications that result from an adrenal crisis. It is imperative that neonatal screening be implemented in Colombia to achieve prompt diagnosis and targeted treatment from an early age.

Keywords: Neonatal Screening, Congenital Adrenal Hyperplasia, Steroid 21-Hydroxylase, Disorders of Sex Development, Gonadal Dysgenesis 46, XX, 17-alpha-Hydroxyprogesterone.

Highlights

- Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder that affects cortisol and aldosterone synthesis. The deficiency of the 21-hydroxylase enzyme is the most common cause, particularly in its classical form, which results in virilization and salt wasting.
- Case Report: A chromosomal XX newborn with ambiguous genitalia was diagnosed with 21-hydroxylase deficiency. The patient presented severe symptoms, including difficult-to-manage hyperkalemia, which required urgent treatment.
- Treatment: Management includes correction of electrolyte imbalances and the administration of glucocorticoids and mineralocorticoids. Hormonal replacement is essential to prevent adrenal crises, which can be life-threatening.
- Importance of Neonatal Screening: The need to include CAH screening in Colombia is emphasized to ensure early detection and timely treatment, given the high infant morbidity and mortality associated with the condition.
- Long-Term Follow-Up: Treatment involves caregiver education to manage crises and adjust glucocorticoid doses during stressful situations.

Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) incluye un espectro de desórdenes de herencia autosómica recesiva, debido a defectos en uno de los cinco pasos enzimáticos requeridos para la esteroidogénesis en la glándula suprarrenal. Como consecuencia del bloqueo enzimático para la producción de cortisol, se genera una

sobreestimulación crónica de la corteza suprarrenal y una acumulación de precursores proximales al paso enzimático bloqueado, resultando en alteraciones metabólicas importantes (1-2).

La más frecuente de estas alteraciones es el déficit de 21-hidroxilasa (21-OH), causada por mutaciones en el gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2). Esta deficiencia representa entre

el 90% y el 99% de los casos descritos en la literatura. En la deficiencia de 21-OH, se encuentra un déficit de cortisol y aldosterona, y un aumento anormal de andrógenos, lo cual explica el espectro amplio de manifestaciones clínicas, categorizadas principalmente en dos presentaciones: en las formas severas o clásicas y en las formas moderadas o no clásicas (3-4). La HSC clásica implica hiperandrogenismo intraútero que condiciona un grado variable de virilización de los genitales externos en fetos femeninos. En los pacientes masculinos, la detección puede ser más difícil, debido a la ausencia de ambigüedad genital. Por otro lado, y más importante, en la forma clásica y como consecuencia del déficit de aldosterona, se presenta la pérdida de sal, pudiendo resultar en shock y muerte secundaria a la crisis adrenal (4-7).

En Colombia, la Ley 1980 de 2019 establece que dentro del tamizaje neonatal básico se debe incluir la búsqueda de alteraciones congénitas del metabolismo, a través de pruebas específicas para detectar tempranamente, tratar y hacer seguimiento a patologías que incidan en la mortalidad infantil, tales como la HSC. A nivel internacional, su tamizaje consiste en la medición de la hormona 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), precursor acumulado de la forma clásica, en una muestra de sangre seca obtenida del talón del neonato (8-9). A pesar de los esfuerzos dirigidos a la identificación de neonatos con HSC a través del tamizaje neonatal, dicha práctica no se lleva a cabo de manera rutinaria en Colombia, principalmente debido a la ausencia de una reglamentación que garantice su obligatoriedad y a la disponibilidad de los recursos necesarios para su implementación. Es por ello que la HSC sigue siendo uno de los trastornos endocrinos más difíciles de diagnosticar y tratar, debido a las consecuencias directas y a los efectos indirectos sobre las vías esteroidogénicas.

Presentación del caso

Paciente de dos días de nacida que ingresó al servicio de neonatología, remitida de otra

institución por presentar genitales ambiguos. Se trató del primer hijo, madre de 19 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos de importancia previos ni durante el embarazo y serologías negativas. Nacida a término (39 semanas de gestación) por parto vaginal eutócico, con adecuadas medidas antropométricas, peso al nacer de 2,615 gramos y talla de 49 cm. Al examen físico, se evidenciaron genitales ambiguos con hiperpigmentación de piel, macroclítoris con labios mayores escrotalizados y meato urinario en la base del macroclítoris. No se palparon gónadas y el ano estaba permeable. El resto de la exploración se encontró normal (figura 1).

Se practicó estudio ecográfico, el cual reportó hígado, vesícula biliar, páncreas, riñones y glándulas suprarrenales dentro de los límites normales, con útero en línea media en anteversión de dimensiones, forma y contornos normales para la edad gestacional y no se observó presencia de testículos.

Durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales, se documentó hiponatremia moderada (128 mmol/l) e hiperpotasemia severa de difícil manejo (8,7 mmol/l). En la tabla 1 se evidencia la evolución de los valores plasmáticos de sodio y potasio. Ante estos hallazgos, se sospechó de hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal, por lo cual se inició tratamiento con hidrocortisona a 50 mg/m² de SC, reposición de sodio y corrección de hiperpotasemia grave con gluconato de calcio, bicarbonato y salbutamol inhalado. Con respecto a estudios adicionales, presentó trombocitosis aislada, acidosis metabólica compensada con alcalosis respiratoria, función hepática y renal conservada. Se solicitó el estudio hormonal, reportando androstenediona muy alta para la edad gestacional 10,67 ng/ml (VN: 0,05- 0,35 ng/ml) y 17 alfa-hidroxiprogesterona alta para el valor de corte 44,12 ng/ml (VN: 0,11- 1,7 ng/ml). Además, el cariotipo analizado con sangre extraída de forma periférica mostró sexo cromosómico 46,XX, sin detectarse alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales (figura 2).



Figura 1. Hiperpigmentación de piel, macroclítoris con labios mayores escrotalizados y meato urinario en la base del macro clítoris. Estadio III en la escala de Prader

Fuente: historia clínica del paciente.



Figura 2. Sexo cromosómico 46,XX sin detectarse alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales

Fuente: elaboración propia.

Se dió egreso a la paciente con hidrocortisona vía oral 25 mg/m²SC/día, fludrocortisona vía oral de 0,05–0,2 mg/día, de forma progresiva y cloruro de sodio de 2 a 4 meq/kg/día. Adicionalmente, se entregaron recomendaciones claras con respecto

a la no suspensión del manejo instaurado, el aumento de la dosis de corticoide ante la presencia de episodios agudos de deshidratación y se explicó a la madre los signos de alarma de consulta al servicio de urgencias.

Tabla 1. Evolución de los valores plasmáticos de sodio (Na +) y potasio (K +)

Electrolitos (mmo/l)	Días de hospitalización							
	2.º día	7.º día	8.º día	8.º día- control	9.º día	11.º día	13.º día	16.º día
Na +	139	129	133	132	135	136	136	133
K+	5,1	8,7	6,6	7	6,4	6,4	5,5	5,4

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En el año 1865, Luigi de Crecchio, anatomista napolitano, documentó el primer caso descrito en la literatura de un paciente que se presume padecía deficiencia de 21-hidroxilasa. En la autopsia, el cadáver se describió con fusión de labio escrotal, un falo curvo de 10 cm con hipospadias, testículos bilaterales no descendidos, vagina, útero, trompas de Falopio, ovarios y glándulas suprarrenales marcadamente agrandadas. Este individuo tuvo genitales ambiguos al nacer según se informó. Se presentó como hombre durante toda su vida adulta y presumiblemente murió de insuficiencia suprarrenal a los 40 años, durante un episodio de vómitos, diarrea y postración. 100 años después, en 1957, los autores Jacques, Decour, Max-Fernand Jayle y Ettiene Baulieu, describieron la forma no clásica o leve de la deficiencia de 21-hidroxilasa (6). La HSC reportó una incidencia aproximada de 1:10000 a 1:20000 recién nacidos vivos. En el 90–99% de los casos esta deficiencia es causada por mutaciones en el gen CYP21A2, que codifica la enzima esteroide adrenal 21-hidroxilasa. La 21-OH cataliza la conversión de 17-OH

progesterona a 11-desoxicortisol, un precursor de cortisol, y la conversión de progesterona en desoxicorticosterona, un precursor de la aldosterona. Con la ausencia de esta enzima, se encuentra un déficit de cortisol y aldosterona, y un aumento anormal de andrógenos. La disminución de cortisol interfiere con la retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), lo que llevó a una hiperplasia suprarrenal compensatoria. A nivel molecular, la deficiencia de aldosterona conduce a una incapacidad para aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal y los conductos colectores y la incapacidad para excretar potasio (3, 8).

La HSC clásica implica hiperandrogenismo intraútero, que condiciona la aparición de macrogenitosomía en el varón y un grado variable de virilización de los genitales externos en la mujer, pudiéndose asignar un sexo incorrecto al nacimiento. Como consecuencia del déficit de aldosterona, se presenta la alteración enzimática perdedora de sal, con el consiguiente retraso del crecimiento, hipotensión, shock hipovolémico y muerte (3–4). Existen otras dos enzimas

específicas que se asocian con la virilización, la deficiencia de 11 β -hidroxilasa (CYP11) y 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, las cuales se presentan de forma menos frecuente; al encontrarse a niveles más distales de la cascada enzimática, permiten intermediarios metabólicos, lo cual se traduce en una enfermedad por deficiencia de mineralocorticoide menos severa.

El caso presentado corresponde a una forma clásica de HSC con virilización de los genitales externos en la niña, clasificada como estadio III según la escala de Prader (3). Se confirmó el adecuado desarrollo del útero, los ovarios y las trompas de Falopio ultrasonográficamente, y se confirmó el sexo por medio del cariotipo XX.

Adicionalmente, se presentaron alteraciones bioquímicas correspondientes con el déficit de aldosterona, dado por hiponatremia e hiperpotasemia de difícil manejo. En su guía de práctica clínica, la *Endocrine Society* recomienda que todos los programas de tamizaje neonatal incorporen el tamizaje de HSC por deficiencia de 21-OH, por medio de la detección de la hormona 17-OHP, en una muestra de sangre seca obtenida del talón del neonato, tomando como punto de referencia patológico un valor que oscila entre 20 y 30 ng/dl.

Es importante recalcar que los niveles de 17-OHP normalmente son altos al nacer, disminuyen rápidamente durante los primeros días posnatales y aumentan con el tiempo en los bebés afectados. Los neonatos prematuros y con bajo peso al nacer suelen tener niveles más altos de 17-OHP que los bebés a término, pudiendo generar falsos positivos. Por lo tanto, algunos centros recomiendan realizar puntos de corte ajustados al peso al nacer o edad posconcepcional ajustada (8-9).

Se recomienda como primera línea de tratamiento el empleo de hidrocortisona y adicionar fludrocortisona y cloruro de sodio en aquellos pacientes que presentan signos clínicos y bioquímicos de déficit de mineralocorticoide. En este caso, se inició terapia con hidrocortisona a 50 mg/m²/día en tres dosis, sodio a 4 meq/kg/día y, para la corrección de la hiperpotasemia, el agonista del receptor beta inhalado de acción corta, gluconato de calcio y bicarbonato. Dadas

las dificultades administrativas para el inicio de la terapia con fludrocortisona, esta se inició a los 12 días de hospitalización, se administró vía oral a una dosis de 0,05 mg cada 12 horas y se aumentó a 0,2 mg/día de forma progresiva. Es importante recalcar que bajo condiciones de estrés agudo, tales como enfermedad febril, gastroenteritis con deshidratación, cirugía mayor, anestesia general y traumatismos mayores, se debe aumentar la dosis de glucocorticoides para evitar la crisis suprarrenal.

Adicionalmente, es imperativo educar a los pacientes, sus tutores y contactos cercanos sobre la enfermedad, los signos y síntomas de la crisis adrenal y el síndrome de Cushing y la prevención de estos. El objetivo quirúrgico para niñas virilizadas con HSC es la creación de genitales externos funcionales desde el punto de vista sexual, reproductivo y urinario. Existen controversias sobre el momento quirúrgico óptimo, las indicaciones de la intervención y las técnicas de la genitoplastia, sin embargo, se recomienda una actitud terapéutica quirúrgica con el objetivo de una corrección completa de los genitales externos antes de los 18 meses de edad, teniendo en cuenta la complejidad en el ámbito psicológico y social (10).

En Colombia, la Ley 1980 de 2019 establece que dentro del tamizaje neonatal básico se debe incluir la búsqueda de alteraciones congénitas del metabolismo, que inciden en la mortalidad infantil, tales como la HSC. El objetivo de este caso clínico consistió, en primer lugar, en recalcar la importancia de implementar el tamizaje neonatal para enfermedades metabólicas, cuya detección precoz permitirá, además de instaurar el tratamiento oportuno, evitar la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En segundo lugar, la pertinencia de realizar seguimiento clínico y serológico, con dosaje de electrolitos en los primeros días de vida a todo recién nacido con genitales ambiguos. Finalmente, al tener en cuenta la infrecuencia de la entidad, con el fin de garantizar el seguimiento y evitar una crisis adrenal, se recomienda que el paciente cuente con una cartilla donde se expresen, de forma sencilla, los signos de alarma y el protocolo de manejo frente a episodios de estrés agudo, con el objetivo de establecer las pautas para la atención en

salud de estos pacientes y evitar complicaciones derivadas de su patología de base.

Conclusiones

La hiperplasia suprarrenal congénita es una patología endocrinológica de presentación clínica variable. Esta enfermedad incide en la morbimortalidad infantil, principalmente, su variante perdedora de sal, debido a las implicaciones clínicas que resultan de una crisis adrenal. Por lo anterior, es imperativo que en Colombia se implemente el tamizaje neonatal reglamentado de forma obligatoria, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento dirigido desde la edad temprana, conformado por un equipo multidisciplinar.

Contribución de los autores

Daniela Del Gordo-Caballero: conceptualización, metodología, escritura del borrador original, revisión del borrador y corrección; Sandra Sposito: investigación, conceptualización, metodología, supervisión, escritura, revisión del borrador y corrección.

Implicaciones éticas

La madre de la paciente dio su consentimiento por escrito para la obtención de datos de la historia clínica, la toma de fotografías y su publicación con fines académicos. Esta investigación se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993, bajo la cual se clasifica en la categoría "Investigación sin riesgo".

Además, los autores aclaran que la presente investigación es de autoría legítima y propia, y que todos los puntos expresados en el manuscrito son de entera responsabilidad de los autores.

Declaración de fuentes de financiación

Este trabajo no contó con fuentes de financiamiento externo de ninguna institución pública ni privada.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Feldman Witchel S. Congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):520-34. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.04.001>
- [2] Latorre S, Garzón C, Manosalva G, Merchán S, Jacomussi L, Maldonado S. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *Repert Med Cir.* 2016.;25(2):79-88. <https://doi.org/10.1016/j.reper.2016.05.001>
- [3] Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am.* 2010;37(2):195-205. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2010.03.014>
- [4] Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91-159. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab016>
- [5] Ponce CF, Campos E, Gómez Inestroza AM. Hiperplasia suprarrenal congénita. Reporte de caso. *Act Ped Hond.* 2015;4(2):313-7. <https://doi.org/10.5377/pediatrica.v4i2.2227>
- [6] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2017;390(10108):2194-210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31431-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31431-9)
- [7] Abarca-Acuña B, Delgado-Valencia E, Atamari-Anahui N, Zea-Núñez C. Ambigüedad sexual por hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal por deficiencia de 21-hidroxilasa: informe de un caso. *Rev Corpus Méd Hosp Nac Alamnzor Aguinaga Asenjo.* 2015;8(1):25-7.

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

8. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, *et al.* Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):4133–60. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2631>
9. Congreso de la República. Ley número 1980, del 29 de julio de 2019. "Por medio de la cual se crea el programa de Tamizaje Neonatal en Colombia" [internet]. Diario oficial 51.026; 2019 [citado 2023, sept. 29]. https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley%201980%20de%202019.pdf
10. Sturm RM, Durbin–Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *J Urol.* 2015;193(5S):1796–801. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.008>

Página del residente

Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa

Wilfredo Antonio Rivera Martínez ¹, María Johana Ramírez Castaño ¹,
Alejandro Román-González ¹

¹Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rivera Martínez WA, Ramírez Castaño MJ, Román-González A. Actualización en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e930. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.930>

Recibido: 03/Enero/2025

Aceptado: 25/Febrero/2025

Publicado: 22/Marzo/2025

Resumen

Contexto: el carcinoma de paratiroides es una neoplasia endocrina infrecuente. Su presentación clínica es consecuencia de la hipercalcemia asociada, usualmente de difícil manejo y con alta probabilidad de recurrencia a pesar del manejo quirúrgico.

Objetivo: revisar la evidencia más reciente sobre el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides.

Metodología: se realizó una revisión en la base de datos PubMed de los estudios sobre diagnóstico y tratamiento del carcinoma de paratiroides publicados en inglés y español, en los últimos 20 años hasta octubre del 2024.


Resultados: existen predictores clínicos de carcinoma de paratiroides, sin embargo, el diagnóstico sigue siendo histopatológico en la muestra quirúrgica completa. El manejo quirúrgico constituye la base del tratamiento, la resección en bloque ha demostrado reducir el riesgo de recurrencia comparado con la resección solamente, sin un impacto en la supervivencia. Ante la alta probabilidad de recurrencia y persistencia de la enfermedad, las terapias farmacológicas son usualmente requeridas para el manejo de la hipercalcemia, logrando un control, con frecuencia temporal, en las concentraciones de calcio. En casos de hipercalcemia persistente a pesar del manejo médico y progresión de la enfermedad, las terapias sistémicas como los inhibidores de tirosina quinasa pueden conseguir una respuesta rápida, sin embargo, la evidencia aún es limitada.

Conclusiones: el diagnóstico del carcinoma de paratiroides requiere de una confirmación histológica, esto hace que, en algunos casos, el manejo primario no sea una cirugía en bloque. El manejo farmacológico contribuye al control de la hipercalcemia, pero en pacientes con enfermedad progresiva se debe considerar una terapia antineoplásica sistémica.

Palabras clave: hipercalcemia, carcinoma de paratiroides, malignidad, hiperparatiroidismo primario, diagnóstico, tratamiento.

Destacados

- El carcinoma de paratiroides es una neoplasia rara, diagnosticada típicamente en adultos entre la quinta y sexta década de vida, con una alta tasa de recurrencia y un mal pronóstico debido a la hipercalcemia grave.
- El diagnóstico se basa en pruebas bioquímicas (calcio y PTH elevados) y radiológicas (ecografía, TAC, gammagrafía y PET/CT), además de un examen histopatológico definitivo que identifica características como angioinvasión o metástasis.
- La paratiroidectomía radical es el tratamiento inicial, pero el carcinoma de paratiroides tiene una alta tasa de recidiva. El seguimiento cercano es crucial para detectar recurrencias.
- Los medicamentos como bisfosfonatos, cinacalcet y, en casos avanzados, sorafenib y lenvatinib, son utilizados para controlar la hipercalcemia y las metástasis, aunque la evidencia sigue siendo limitada.

 **Correspondencia:** Wilfredo Antonio Rivera Martínez, carrera 51D #62-29, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, La Candelaria, Medellín, Colombia. Correo-e: antonioriveramartinez@gmail.com

Update on the diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma: Narrative review

Abstract

Background: Parathyroid carcinoma is a rare and aggressive endocrine neoplasia. Its clinical presentation is a consequence of the associated hypercalcemia, which is usually difficult to manage and has a high probability of recurrence despite the surgical management.

Purpose: Review the most recent evidence on the diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma.

Methodology: A review was conducted in the PubMed database of studies on diagnosis and treatment of parathyroid carcinoma published in English and Spanish, in the last 20 years until October 2024.

Results: There are clinical predictors of parathyroid carcinoma, however the diagnosis remains histological in the complete surgical specimen. Surgical management is the basis of treatment, *en bloc* resection has shown a reduction in the risk of recurrence compared to resection alone, without an impact on survival. Due to the high probability of recurrence and persistence of the disease, pharmacological therapies are usually required for the management of hypercalcemia, often achieving temporary control of calcium concentrations. In cases of persistent hypercalcemia to medical management and disease progression, systemic therapies such as tyrosine kinase inhibitors may achieve a rapid response but evidence is still limited.

Conclusions: The diagnosis of parathyroid carcinoma requires histological confirmation, which means that in some cases the primary management is not *en bloc* surgery. Pharmacological management contributes to the control of hypercalcemia, but in patients with progressive disease, additional options such as systemic therapy should be considered.

Keywords: Hypercalcemia, parathyroid carcinoma, malignancy, primary hyperparathyroidism, diagnosis, treatment.

Highlights

- Parathyroid carcinoma is a rare neoplasm, typically diagnosed in adults between the fifth and sixth decades of life, with a high recurrence rate and a poor prognosis due to severe hypercalcemia.
- Diagnosis is based on biochemical (elevated calcium and PTH) and radiological tests (ultrasound, 4D CT, scintigraphy and PET/CT), in addition to a definitive histopathological examination that identifies features such as angioinvasion or metastasis.
- Radical parathyroidectomy is the initial treatment, but parathyroid carcinoma has a high recurrence rate. Close follow-up is crucial to detect recurrences.
- Drugs such as bisphosphonates, cinacalcet, and in advanced cases, sorafenib and lenvatinib, are used to control hypercalcemia and metastasis, although evidence remains limited.

Introducción

Los tumores paratiroides son neoplasias endocrinas raras, se presentan en el 0,1–0,3% de la población general, donde menos del 1% son malignos (1). La primera descripción del carcinoma paratiroideo (CP) fue realizada por De Quervain en 1904, como un carcinoma metastásico no funcionante, desde entonces, se han reportado más de mil casos de la enfermedad (2). La hipercalcemia causada por CP se asocia a un mal pronóstico, con frecuencia es intratable y conduce a la muerte del paciente, con tasas de supervivencia global estimadas a cinco años entre 78–85% y a 10 años entre 49–70% (3).

El abordaje quirúrgico es la primera opción de manejo en CP, sin embargo, después de la

cirugía, la posibilidad de enfermedad persistente o recurrente es alta, con una supervivencia libre de enfermedad de 8 a 10 meses (4–6). Ante este escenario, es imperativo explorar alternativas de manejo que puedan complementar la cirugía del tumor primario y las metástasis a distancia, en caso de enfermedad persistente o en progresión, tanto para reducir la carga tumoral como para controlar la hipercalcemia y sus síntomas. La terapia farmacológica con antirresortivos, cinacalcet y terapias sistémicas han surgido como alternativas, pero los datos sobre su eficacia provienen de informes de series pequeñas y reporte de casos. Claramente, la evidencia en una enfermedad tan rara como el CP es limitada. En esta revisión narrativa se presenta un estado del arte del manejo del cáncer endocrino más raro, el CP.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión de la literatura por medio de una búsqueda en la base de datos Medline a través de Pubmed, empleando los descriptores en salud MeSH y según la siguiente ecuación con el operador booleano "AND": (((Parathyroid carcinoma / all fields) AND (Diagnosis / all fields) AND (Treatment / all fields)). Se emplearon los filtros "humanos", "mayores de 18 años", artículos en idiomas "inglés y español" y publicados "en los últimos 20 años". Aparte, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencia de los artículos seleccionados para identificar publicaciones de interés.

Resultados

Epidemiología

El CP representa menos del 1% de los casos de hiperparatiroidismo primario (HPTP) (7). Estimaciones en Estados Unidos indicaron que la incidencia anual global de CP aumentó de 2 a 11 casos por 10 millones/año entre 1974 y 2001, y se ha mantenido estable en alrededor de 10-13 casos por 10 millones/año desde el año 2001 (8). Por su parte, datos de Finlandia muestran que la incidencia anual de CP aumentó de 1,4 casos entre 1955 y 2000 a 7,1 casos por 10 millones entre el año 2000 y 2013 (9). En América Latina, aún no existen estudios poblacionales que permitan establecer la frecuencia de esta enfermedad. El aumento observado en la incidencia del CP podría ser consecuencia de una mayor tasa de detección, derivada de un cribado más amplio del calcio sérico, mejores técnicas diagnósticas y una mayor esperanza de vida, aunque también es posible que refleje un incremento real en el número de casos (7, 9).

El CP suele diagnosticarse entre la quinta y sexta décadas de la vida, generalmente 10 años antes que los adenomas paratiroides benignos (APB), sin correlación significativa en la literatura con sexo, etnia, área geográfica o nivel socioeconómico (1, 6-7).

Predisposición genética

El CP se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad esporádica, sin antecedentes familiares ni compromiso de otras glándulas, donde solo una minoría de los casos se manifiesta como un cáncer hereditario aislado y rara vez se asocia con varios tipos de neoplasia endocrina múltiple, tipo 1 (MEN1), tipo 2A (MEN2A), síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT) e hiperparatiroidismo familiar aislado (10-11). El receptor sensor de calcio (CaSR) es una proteína involucrada en la homeostasis del calcio en condiciones de hipercalcemia, al reducir la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). En CP y en HPT-JT, el CaSR está regulado a la baja en comparación con APB (7). El gen CDC73 es un gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 1q31 y se han identificado variantes patogénicas en el gen CDC73 en CP. Guarneri *et al.* (12) observaron variantes patogénicas en 9/15 pacientes con CP (60%), donde solo tres de ellas eran germinales. Por su parte, Cui *et al.* (13) evaluaron la presencia de múltiples genes en muestras tumorales de CP recurrente o metastásico y encontraron variantes patogénicas en 9/19 (47%). Este gen codifica la parafibromina, una proteína que regula la expresión génica y la inhibición de la proliferación celular. La ausencia de parafibromina, causada por variantes patogénicas en CDC73, hace que el tejido paratiroideo sea más propenso a la formación de carcinomas (12). Por ende, la recomendación actual de la OMS en la clasificación de tumores endocrinos paratiroides es realizar siempre tinción para la parafibromina (14). Existen algunos predictores clínicos de enfermedad asociada a variantes patogénicas de la línea germinal y de documentarse se benefician de las pruebas genéticas, estos incluyen individuos menores de 45 años con HPTP, antecedentes de paratiroidectomía fallida y antecedentes familiares de hipercalcemia u otra endocrinopatía (15). La clasificación de la OMS del año 2022 pone mayor énfasis en el CP, como una enfermedad potencialmente hereditaria asociada con HPT-JT, síndrome de hiperparatiroidismo familiar aislado

y CP debido a variantes patógenas de la línea germinal CDC73 (14). Las variantes patogénicas en CDC73 también aumentan el riesgo de metástasis local y a distancia (16).

Presentación clínica

Las características clínicas en el CP ocurren como producto de la hipercalcemia grave y como resultado del aumento marcado de la PTH (3, 17). Al momento de la presentación, los hallazgos clínicos más prevalentes en el CP son, en orden de frecuencia: manifestaciones óseas y renales, fatiga, masa cervical palpable y síntomas neuropsiquiátricos (7, 10). El compromiso

musculoesquelético incluye: osteopenia, osteoporosis, osteofibrosis, osteítis fibrosa quística, reabsorción subperióstica, fracturas patológicas y dolor óseo. En la disfunción renal, la hipercalcemia conlleva a nefrolitiasis e insuficiencia renal (10). Con frecuencia se presenta una masa cervical grande y palpable, que puede invadir los tejidos circundantes, como la tiroides, la tráquea y los ganglios linfáticos (17–18). El CP puede hacer metástasis en órganos distantes y existe una alta tasa de recurrencia si la resección del tumor primario no es completa (17, 19) (figura 1).

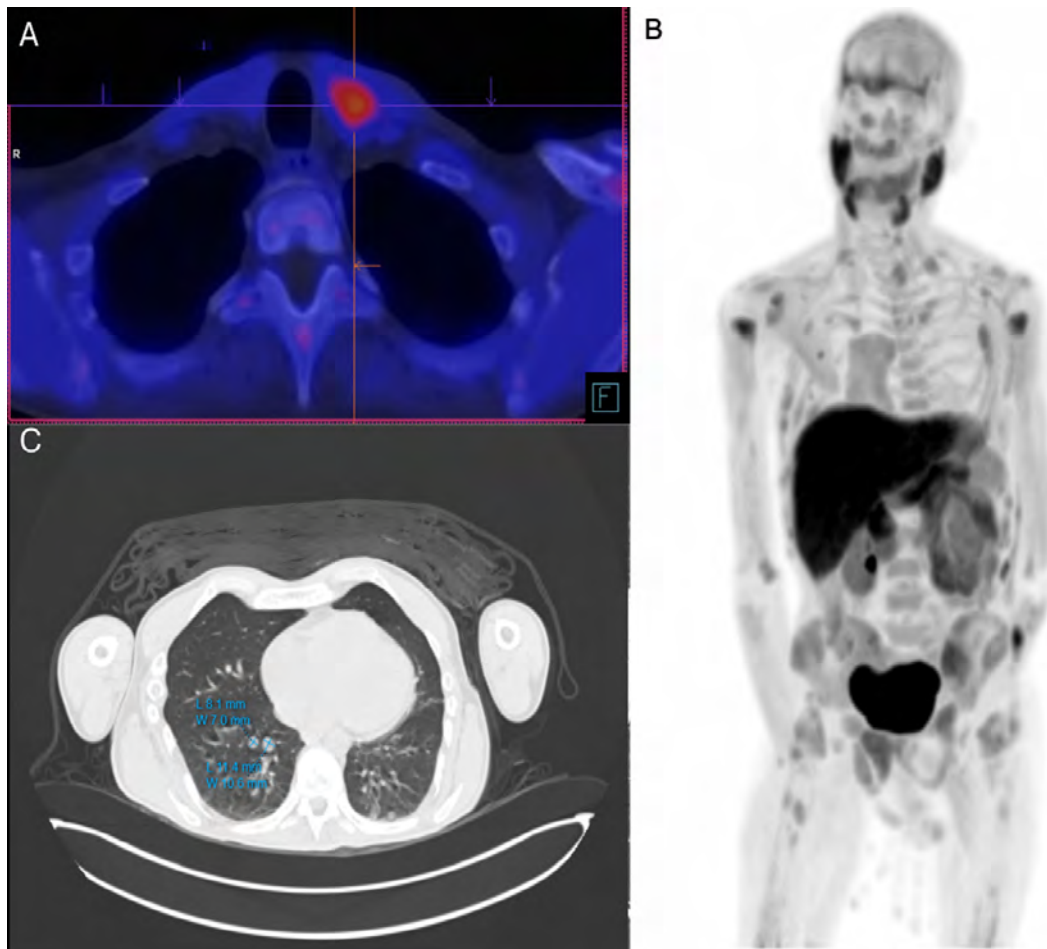


Figura 1. Paciente con CP en seguimiento luego de cirugía en bloque

Nota: imágenes A y B por PET/CT con ^{18}F -colina. En la figura 1A se evidencia una recurrencia local; en la figura 1B se observan múltiples lesiones metastásicas óseas; y en la figura 1C se ven imágenes de TAC de tórax de muestras de nódulos pulmonares que corresponden a metástasis a distancia del CP.

Fuente: elaboración propia.

Si bien el CP presenta características clínicas más graves en comparación con el APB, es crucial diferenciar entre ambos para que el tratamiento sea el adecuado. Un diagnóstico erróneo puede llevar a un tratamiento subóptimo y a peores resultados. El diagnóstico precoz y preciso, a menudo mediante un examen histopatológico, es crucial para optimizar el pronóstico de los pacientes con CP (17). El diagnóstico debe considerarse cuando coexisten el compromiso esquelético y la enfermedad renal, con una prevalencia reportada de 56 y 84%, respectivamente. Además, es menos común que ambas aparezcan simultáneamente en la APB (10). Los APB no suelen ser invasivos y no se presentan metástasis (18). La extirpación quirúrgica de los APB generalmente produce una cura, mientras que el CP requiere de una cirugía más extensa y tiene un mayor riesgo de recidiva (19).

Diagnóstico

El estudio inicial incluye pruebas bioquímicas y radiológicas. El calcio y la *PTH* son la base del estudio bioquímico del CP (17, 20–21). En estos casos se encuentra un marcado aumento de las concentraciones corregidas de calcio total y *PTH*, donde esta última tiende a ser más alta en el CP que en el APB, pero aún más la amino-*PTH*, una forma extendida N-terminal de la *PTH* que se produce en exceso en el CP y que es muy rara en el APB (7).

La evaluación por imagen de las lesiones paratiroides permite su localización antes de la cirugía y la distinción de tumores benignos de los malignos (7). La ecografía de cuello ha demostrado una sensibilidad del 71%, con una especificidad del 100% (5). Se pueden utilizar imágenes adicionales como TAC-4D, gammagrafía, resonancia magnética (RM) y tomografía con emisión de positrones con 18-flúor colina (PET/CT con 18F-colina). De estos, la combinación de imágenes como TAC-4D y gammagrafía-MIBI para localizar la lesión logra una sensibilidad cercana al 100%, superior a la de cada método por separado (22).

Para distinguir lesiones paratiroides benignas y malignas se ha utilizado un tamaño tumoral mayor de 30 mm, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 92% para el diagnóstico

de CP en pacientes con HPTP (23). Algunos predictores clínicos prequirúrgicos del diagnóstico de CP pueden considerarse, tales como *PTH* 10 veces mayor al límite superior de la normalidad, masa palpable en cuello, glándula paratiroidea >3 cm o hipercalcemia grave caracterizada por uno de los siguientes: calcio total mayor a 12 mg/dl, de 3 a 4 mg/dl por encima del límite superior normal y relación de la *PTH* de 3ª/2ª generación >1 (14). Ni la biopsia por aspiración con aguja fina ni la citología se recomiendan en el estudio del CP, por el riesgo de romper la cápsula tumoral y aumentar la posibilidad de implantación tumoral (4, 24).

El diagnóstico final de malignidad debe basarse en el examen histopatológico de la pieza completa de la paratiroidectomía (14). Ciertas características histopatológicas son sugestivas de CP, pero el diagnóstico definitivo requiere de la presencia de invasión a los tejidos circundantes o el hallazgo de metástasis (7). Los tumores paratiroides atípicos tienen algunas características que se observan con frecuencia en los CP, como actividad mitótica, atipia citológica, bandas fibrosas, adherencia a estructuras adyacentes, crecimiento trabecular y células tumorales dentro de la cápsula, pero carecen de invasión o metástasis inequívocas.

Los criterios histológicos para el diagnóstico patológico del CP no han cambiado, de acuerdo con la clasificación de tumores paratiroides de la OMS del año 2022. El diagnóstico histológico del CP se limita a una neoplasia paratiroidea que muestra una de las siguientes características: (i) angioinvasión (invasión vascular), (ii) invasión linfática, (iii) invasión perineural (o intraneural), (iv) invasión maligna local en estructuras anatómicas adyacentes o (v) enfermedad metastásica documentada histológica o citológicamente (14). Además de contribuir al diagnóstico histopatológico, la invasión vascular es un predictor clínico, implicando un riesgo cuatro veces mayor de muerte o tasa de recurrencia a los cinco años y un riesgo 2,8/2,6 veces mayor de recurrencia general y muerte, respectivamente (4). Los marcadores de inmunohistoquímica (IHQ) son útiles en el diagnóstico de CP, donde parafibromina, galectina-3 y Ki-67 >5% tienen la evidencia más fuerte para su uso en el diagnóstico de CP (14, 25–27).

Estadificación

Dada la baja incidencia del CP, no se ha establecido un sistema de estadificación estándar y generalmente se estadifica tomando en consideración si el tumor primario está confinado a la glándula paratiroides, si es extraglandular o si está asociado con metástasis a distancia (24). En una primera aproximación a un sistema de clasificación, Shaha y Shah (28) adaptaron el TNM con factores como el tamaño tumoral y la invasión a tejidos circundantes, sin embargo, sus estadios más elevados no lograron predecir un peor pronóstico (29). Luego, Talat y Schulte (4)

incluyeron parámetros adicionales de patrones de invasión, sin tener en cuenta el tamaño tumoral, logrando predecir tanto recurrencia como riesgo de muerte (29). Finalmente, el AJCC (The American Joint Committee on Cancer) incluyó por primera vez la estadificación del CP en su octava edición, definiendo tumor, nódulo y metástasis, sin establecer estadios (30). Recientemente, se ha planteado emplear la clasificación del AJCC con la clasificación de riesgo previamente definida por Talat y Schulte (7). En la tabla 1 se describen los sistemas de estadificación del CP.

Tabla 1. Sistemas de estadificación del carcinoma de paratiroides

	Shaha (1999) (28)	Schulte (2010) (4)	AJCC 2017 (30)
T (tumor)	<p>Tx: no definido</p> <p>T1: tumor primario <3 cm</p> <p>T2: tumor primario >3 cm</p> <p>T3: tumor primario de cualquier tamaño con invasión de los tejidos blandos circundantes (por ejemplo, glándula tiroides o músculos escapulares)</p> <p>T4: enfermedad masiva del compartimento central que invade la tráquea y el esófago o CP recurrente</p>	<p>Tx: no hay información disponible</p> <p>T1: evidencia de invasión capsular</p> <p>T2: invasión de los tejidos blandos circundantes, excluyendo los órganos vitales como tráquea, laringe y esófago</p> <p>T3: evidencia de invasión vascular</p> <p>T4: invasión de órganos vitales (por ejemplo, hipofaringe, tráquea, esófago, laringe, nervio laríngeo recurrente o arteria carótida)</p>	<p>Tx: no hay información disponible</p> <p>T1: localizado en la glándula paratiroides con limitada extensión a tejidos blandos</p> <p>T2: invasión directa de la glándula tiroides</p> <p>T3: invasión directa del nervio laríngeo recurrente, esófago, tráquea, músculo esquelético, ganglios linfáticos adyacentes o timo</p> <p>T4: invasión directa de un vaso sanguíneo mayor o a la columna vertebral</p>
N (nódulo)	<p>Nx: no definido</p> <p>N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales</p>	<p>Nx: ganglios linfáticos no evaluados</p> <p>N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales</p>	<p>Nx: ganglios linfáticos no evaluados</p> <p>N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales</p> <p>N1a: niveles VI o VII</p> <p>N1b: niveles I, II, III, IV, V o ganglios retrofaríngeos</p>

M (metástasis)	Mx: no definido M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia	Mx: metástasis a distancia no evaluadas M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia	Mx: metástasis a distancia no evaluadas M0: no hay evidencia de metástasis a distancia M1: evidencia de metástasis a distancia
Estadio	I: T1N0M0 II: T2N0M0 IIIa: T3N0M0 IIIb: T4N0M0 IIIc: cualquier T, N1M0 IV: cualquier T, cualquier N, M1	I: T1 o T2N0M0 II: T3N0M0 III: cualquier T, N1M0 o T4 IV: cualquier N, M1	I: T1 o T2N0M0 II: T3N0M0 III: cualquier T, N1M0 o T4 IV: cualquier T, cualquier N, M1
Clasificación del riesgo		Bajo: si hay invasión capsular o del tejido blando circundante. Alto: si se presenta alguno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ invasión vascular ▪ metástasis a ganglios linfáticos ▪ invasión de órganos vitales ▪ metástasis a distancia 	

Fuente: elaboración propia con datos de (4, 28, 30).

De un 10% a un 30% de los pacientes con CP ya presentan metástasis a distancia al diagnóstico, sobre todo en pulmón, hueso e hígado, y generalmente son funcionales (21, 31). La evaluación de la presencia de metástasis a distancia en pacientes con carcinoma de paratiroides debe considerarse en aquellos que presentan ciertos factores de riesgo. Dentro de ellos, la invasión de estructuras adyacentes como el tracto aerodigestivo superior, las concentraciones preoperatorias más altas de PTH y una resección completa (no R0) durante la cirugía inicial se asocian con un mayor riesgo de metástasis (32). Por su parte, un tamaño del tumor mayor a 3 cm

confiere una peor supervivencia específica del cáncer, además de un mayor riesgo de metástasis (33–35). La TC (tomografía computarizada) en 4D se considera superior en localización de la enfermedad paratiroidea recurrente o persistente, comparado con la resonancia magnética nuclear (RMN). La TC permite una mejor diferenciación de las glándulas paratiroides, debido a su capacidad para capturar imágenes en diferentes fases de contraste, lo que ayuda a identificar la captación y el lavado de contraste, característicos de las glándulas paratiroides (36–37). Sumado a esto, las imágenes por TC no presentan tantos artefactos de movimiento en el cuello inferior y

tienen un mejor rendimiento para observar los nódulos pulmonares (38). Del mismo modo, la gammagrafía SPECT/CT con Tc-99m-MIBI puede ser útil para localizar nódulos metastásicos, como se ha demostrado en casos de carcinoma de paratiroides con metástasis pulmonares (39-40). Por su parte, el PET con 18F-colina ha mostrado tener mayor sensibilidad y especificidad que otras técnicas de imágenes para localizar APB, pero aún queda por demostrar si este rendimiento es extrapolable a CP (41-42). Finalmente, el PET/CT con 18F-FDG puede tener un papel en la evaluación del metabolismo tumoral, la extensión de la enfermedad y la recurrencia en sitios inusuales. Las lesiones desdiferenciadas pueden mostrar una captación divergente con dos trazadores, con gran avidéz por 18F-FDG y baja de 18F-colina, sin embargo, la evidencia para el uso de PET/CT con 18F-FDG en CP es limitado (43-44).

Tratamiento

La resección del tumor primario es el pilar del tratamiento inicial, así como el de la recurrencia local y las metástasis a distancia (7), sin embargo, el CP se considera una enfermedad bastante agresiva, con una tasa de recurrencia que asciende al 40-60% y una media en la supervivencia global de 14,3 años (9). Estos resultados pueden estar relacionados con una tasa de error diagnóstico prequirúrgico mayor del 80% y una precisión diagnóstica intraoperatoria basada en secciones congeladas de solo el 15% y, como resultado, no se realiza cirugía radical, la cual ha demostrado reducir consistentemente la recurrencia posoperatoria, la necesidad de reintervención y mejorar la supervivencia del paciente (9).

Previamente, se han establecido ciertos predictores clínicos de los resultados quirúrgicos. Villar del Moral *et al.* (45) realizaron un análisis de 6863 pacientes sometidos a paratiroidectomía, donde 62 (0,9%) presentaron CP. De ellos, 12 (19,3%) fallecieron y 14 (22,6%) sufrieron recidiva tumoral. Los autores encontraron que la ruptura tumoral intraoperatoria (*HR* (*hazard ratio*): 6,22 (1,19-32,36), $p < 0,03$), la clasificación de Schulte en estadio III (*HR*: 6,22 (1,41-19,3), $p < 0,13$) y la presencia de figuras mitóticas dentro de las células parenquimatosas (*HR*: 4,76 (1,21-

18,21), $p < 0,22$) fueron predictores de recurrencia tumoral. La ruptura tumoral intraoperatoria (*HR*: 58,71 (2,39-1439,96); $p < 0,013$) y la recurrencia a distancia (*HR*: 38,74 (3,44-435,62), $p < 0,003$) fueron predictores de muerte específica por CP.

Existen distintas opciones de manejo quirúrgico, la habitualmente elegida es la paratiroidectomía más hemitiroidectomía y linfadenectomía central, conocida como cirugía en bloque o radical; en algunos casos, se prefiere tiroidectomía total y además realizar linfadenectomía lateral (20, 24). En un estudio de cohorte realizado por Leonard-Murali *et al.* (46) en la National Cancer Database, la resección local en 522 participantes no conllevó a una mayor supervivencia general en un seguimiento medio de 60,4 meses; no obstante, al valorar el riesgo de recurrencia en el estudio NEKAR, la realización de paratiroidectomía más hemitiroidectomía produjo una reducción en el riesgo de recurrencia, comparado con la paratiroidectomía sola (*Odds ratio* (*OR*): 0,16 intervalo de confianza (IC) del 95% 0,03-0,89, $p = 0,04$). Un estadio T bajo (*OR*: 2,65, IC 95% 1,02-6,88, $p = 0,045$), el estadio N0 en el diagnóstico inicial (*OR*: 6,32, IC 95% 1,33-30,01, $p = 0,02$), Ki-67 $< 10\%$ (*OR*: 14,07, IC 95% 2,09-94,9, $p = 0,007$) y la remisión bioquímica posoperatoria (*OR*: 0,023, IC 95% 0,001-0,52, $p = 0,018$) fueron predictores clínicos de recurrencia en los 32/83 participantes que presentaron recurrencia (38,6%).

Debido a ello, se recomienda un seguimiento periódico con control bioquímico de *PTH* y calcio e imagenológico, con una ecografía de cuello, imágenes de paratiroides gammagráficas y una TC o RMN de cabeza, cuello y tórax, inicialmente cada 3-6 meses, luego cada año si hay una remisión sostenida (24). Si se detecta hipercalcemia recurrente o síntomas de reciente aparición como disfagia, dificultad para deglutir o ronquera, se debe descartar recurrencia o persistencia local con TC de cuello; si esta es negativa, se debe ampliar la búsqueda con tomografía computarizada de tórax y resonancia de abdomen y pelvis, PET con 18F-FDG o con 18F-colina para buscar metástasis a distancia (21, 47).

El tratamiento médico está dirigido a controlar los efectos de la *PTH* elevada y la hipercalcemia

posterior. La mayor morbilidad del CP suele ser resultado de la hipercalcemia intratable, inducida por lesiones recurrentes o metastásicas inoperables. Los líquidos intravenosos y los bisfosfonatos se utilizan para reducir el calcio sérico como terapia de primera línea. Si el tratamiento de primera línea no es eficaz, se recomienda el uso de agentes calcimiméticos como cinacalcet, como tratamiento de segunda línea (7, 17). La evidencia para el manejo con denosumab proviene de informes de casos para el manejo de la hipercalcemia. Roukain *et al.* (48) informaron sobre el caso de un paciente de 87 años con CP que no toleró cinacalcet, la hipercalcemia no se controló con ácido zoledrónico y finalmente tuvo que suspenderse debido a insuficiencia renal. Recibió nueve dosis de denosumab en 20 meses, logrando el control de la hipercalcemia durante 3 años, sin hospitalizaciones en 10 meses. Por otra parte, Bowyer *et al.* (49) reportaron el caso de un hombre de 45 años con CP inoperable con metástasis en pleura, que fue tratado ineficazmente con cinacalcet y ácido zoledrónico, y que recibió seis ciclos de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo y dacarbacina, además, se utilizó denosumab con dos dosis de carga y sus niveles de calcio se mantuvieron dentro del rango normal durante cuatro meses, pero finalmente falleció por complicaciones relacionadas con sus metástasis pulmonares. Se encontró una mutación somática de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, según sus siglas en inglés).

Aunque el tratamiento médico podría mejorar el control bioquímico durante unos meses, los tratamientos sistémicos dirigidos al tumor guiados por perfiles genómicos y transcriptómicos para el CP han surgido como una opción de manejo alternativo (50). El uso de sorafenib se ha basado en la sobreexpresión en estudios tumorales del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), ambos involucrados en el crecimiento, la invasión y la metástasis tumoral. Por su parte, Makino *et al.* (51) revisaron en el año 2022, los casos de CP tratados con sorafenib, donde de los ocho reportados, la mitad tuvieron respuesta al manejo. En esa misma línea, Ying *et al.* (52) reportaron el caso de un hombre de 50

años, quien después de siete meses de cirugía de resección en bloque de CP, presentó recurrencia local y metástasis pulmonares, donde el panel genético documentó una variante en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inicialmente no respondió a gefitinib y everolimus, pero con manejo con anlotinib, un inhibidor multiquinasa, se logró una sobrevida de 19 meses. Más recientemente, se han descrito dos casos de respuesta rápida al tratamiento con lenvatinib en CP: Teleanu *et al.* (50) reportaron el caso de un hombre de 51 años con CP, donde cuatro años después de una paratiroidectomía, desarrolló metástasis pulmonares y óseas en la base del cráneo, con sobreexpresión del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y RET en el análisis molecular de la metástasis de base de cráneo; en dos periodos de manejo con lenvatinib, tuvo respuesta bioquímica. El segundo caso fue reportado por Ito *et al.* (53), quienes informaron sobre una mujer japonesa de 61 años con metástasis pulmonares y lumbares, sobreexpresión de VEGFR2 en la IHQ de la paratiroidectomía (mes 1) y suspensión de sorafenib (mes 7), debido al síndrome mano-pie. En ese caso, el lenvatinib (mes 14) controló rápidamente la hipercalcemia y disminuyó las metástasis pulmonares, pero dos meses después requirió suspensión debido a hematuria y trombocitopenia, presentó recurrencia local y falleció. Aparte del impacto en el CP, se ha demostrado en estudios de manejo del cáncer de tiroides que lenvatinib causa hipocalcemia en el 24% de los casos, grado 3 o superior en el 8% de ellos, mediante métodos dependientes e independientes de PTH (54-55).

Existen pocos datos sobre la efectividad y el momento de la radioterapia, donde esta puede no tener un impacto clínico significativo y puede dificultar cirugías posteriores, al igual que para otras opciones de tratamiento, como quimioterapia o inmunoterapia, para estos casos, la evidencia es limitada (7).

Discusión

El CP es una neoplasia endocrina poco frecuente (7). A pesar de su rareza, su impacto clínico es significativo debido a su asociación con

hipercalcemia severa y alta tasa de recurrencia postoperatoria (3, 9, 17). La literatura indica que la incidencia del CP ha aumentado en las últimas décadas, posiblemente debido a una mayor detección por cribado bioquímico y avances en las técnicas diagnósticas (8, 9). Sin embargo, la baja frecuencia de esta entidad limita la disponibilidad de ensayos clínicos robustos, dificultando el desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en evidencia sólida.

El diagnóstico de CP sigue siendo un reto clínico, ya que las pruebas bioquímicas y radiológicas pueden sugerir su presencia, pero la confirmación definitiva depende del análisis histopatológico (14, 17, 20). La elevación marcada de calcio y *PTH* es un hallazgo característico, y algunos estudios han sugerido que una *PTH* diez veces superior al límite normal, junto con una glándula paratiroidea mayor de 3 cm, aumenta la sospecha diagnóstica (14). Sin embargo, estos criterios no son específicos, ya que los adenomas atípicos pueden presentar hallazgos similares. En este contexto, la evaluación por imagen es fundamental, destacándose la TC en 4D y la gammagrafía con Tc-99m-MIBI como herramientas clave para la localización tumoral (36-40). No obstante, las imágenes por PET/CT con 18F-colina han demostrado una sensibilidad superior en la detección de CP, aunque su aplicación clínica aún está en evaluación (41-42).

El tratamiento quirúrgico sigue siendo la piedra angular en el manejo del CP. La paratiroidectomía en bloque con hemitiroidectomía ha demostrado una reducción significativa en la tasa de recurrencia en comparación con la resección local. Sin embargo, la alta probabilidad de recurrencia local y metástasis a distancia sigue representando un desafío (46).

El manejo postquirúrgico de la hipercalcemia es un aspecto crucial en la evolución de estos pacientes. Los bisfosfonatos y el cinacalcet se utilizan para controlar la hipercalcemia en casos de enfermedad persistente o recurrente, pero su efectividad es limitada a largo plazo (7, 17). Alternativamente, el denosumab ha surgido como una opción viable en pacientes refractarios a los tratamientos convencionales, con algunos reportes de casos que documentan una mejoría

sostenida de los niveles de calcio (48-49). Sin embargo, la evidencia sobre su uso en CP sigue siendo escasa y requiere mayor validación en estudios prospectivos.

En pacientes con enfermedad metastásica o progresiva, las terapias sistémicas han cobrado relevancia. El uso de inhibidores de tirosina quinasa como sorafenib y lenvatinib ha mostrado respuestas parciales en algunos estudios, particularmente en aquellos casos con sobreexpresión de VEGFR y FGFR (50-55). A pesar de estos avances, la heterogeneidad en la biología del CP dificulta la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a estas terapias. Algunos reportes recientes han explorado la utilidad del perfil molecular de estos tumores para guiar la selección terapéutica, lo que podría representar un enfoque prometedor en el futuro (56).

Conclusión

El CP es una entidad poco frecuente, agresiva, con alta tasa de mortalidad y múltiples consecuencias asociadas a la hipercalcemia. El manejo quirúrgico del tumor primario y de las lesiones metastásicas es la primera opción de tratamiento, sin embargo, la tasa de recurrencia es alta y las opciones de manejo farmacológico solo logran una respuesta bioquímica temporal. Ante esto, las terapias sistémicas guiadas por pruebas moleculares en el tumor surgen como una alternativa eficaz para el rápido control de la hipercalcemia y la estabilidad de la enfermedad en pacientes con clara progresión.

Contribución de los autores

Wilfredo Antonio Rivera Martínez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; María Johana Ramírez Castaño: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición; Alejandro Román González: conceptualización, supervisión, validación, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y de edición.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no hubo implicaciones éticas para la escritura y publicación de este manuscrito.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la escritura y publicación de este manuscrito.

Conflictos de interés

Alejandro Román González ha recibido honorarios como conferencista y como participante en *advisory boards* de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, ROCHE, Knightx, Bayer, Novo Nordisk, Biotoscana, PTC, Amgen, Recordati, Amryt, Valentech, Ipsen, Pfizer, Ultragenyx, Sanofi, Chiesi, Biosidius y Lilly.

Los demás autores declaran que no presentaron conflictos de interés para la escritura y publicación de este manuscrito.

Referencias

- [1] Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(7):R441–64. <https://doi.org/10.1530/erc-19-0135>
- [2] Kowalski GJ, Bednarczyk A, Buła G, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Parathyroid carcinoma – a study of 29 cases. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):56–63. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0003>
- [3] Wang P, Xue S, Wang S, Lv Z, Meng X, Wang G, *et al.* Clinical characteristics and treatment outcomes of parathyroid carcinoma: a retrospective review of 234 cases. *Oncol Lett*. 2017;14(6):7276–82. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7076>
- [4] Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2156–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-1003-6>
- [5] Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G, Hwang J, Suh I, Mitmaker E, *et al.* Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3679–86. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1571>
- [6] Laforgia R, Tomasicchio G, Cavallera F, Sblendorio M, Spadone A, Anelli FM, *et al.* Management and surgical treatment of parathyroid carcinoma: a 6-year experience of a single centre of endocrine surgery unit. *Front Endocrinol*. 2023;14:11278178. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1278178>
- [7] Roser P, Leca BM, Coelho C, Schulte KM, Gilbert J, Drakou EE, *et al.* Diagnosis and management of parathyroid carcinoma: a state-of-the-art review. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(4):e220287. <https://doi.org/10.1530/erc-22-0287>
- [8] Lo WM, Good ML, Nilubol N, Perrier ND, Patel DT. Tumor size and presence of metastatic disease at diagnosis are associated with disease-specific survival in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(9):2535–40. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6559-6>
- [9] Ryhänen EM, Leijon H, Metso S, Eloranta E, Korsoff P, Ahtiainen P, *et al.* A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncol*. 2017;56(7):991–1003. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2017.1306103>
- [10] Marini F, Giusti F, Palmi G, Perigli G, Santoro R, Brandi ML. Genetics and epigenetics of parathyroid carcinoma. *Front Endocrinol*. 2022;13:834362. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.834362>
- [11] Kowalski G, Buła G, Polczyk J, Gawrychowska A, Bednarczyk A, Werbowski M, *et al.* Benign parathyroid gland tumors and their heterogeneity. *J Surg Res*. 2020;3(4):477–89. <https://doi.org/10.26502/jsr.10020102>

- [12] Guarnieri V, Battista C, Muscarella LA, Bisceglia M, de Martino D, Baorda F, *et al.* CDC73 mutations and parafibromin immunohistochemistry in parathyroid tumors: Clinical correlations in a single-centre patient cohort. *Cell Oncol.* 2012;35(6):411–22. <https://doi.org/10.1007/s13402-012-0100-x>
- [13] Cui M, Hu Y, Bi Y, Wang W, Wang M, Zhang X, *et al.* Preliminary exploration of potential molecular therapeutic targets in recurrent and metastatic parathyroid carcinomas. *Int J Cancer.* 2019;144(3):525–32. <https://doi.org/10.1002/ijc.31948>
- [14] Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):64–89. <https://doi.org/10.1007/s12022-022-09709-1>
- [15] Erickson LA, Mete O. Immunohistochemistry in diagnostic parathyroid pathology. *Endocr Pathol.* 2018;29(2):113–29. <https://doi.org/10.1007/s12022-018-9527-6>
- [16] Witteveen JE, Hamdy NAT, Dekkers OM, Kievit J, van Wezel T, Teh BT, *et al.* Downregulation of CASR expression and global loss of parafibromin staining are strong negative determinants of prognosis in parathyroid carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(5):688–97. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.236>
- [17] Miao XY, Wang XL, Lyu ZH, Ba JM, Pei Y, Dou JT, *et al.* Parathyroid carcinoma: report of 10 patients and literature review. *Neuro Endocrinol Lett.* 2022;43(4):233–8.
- [18] Yin Z, Xu X, Cheng L, Kong W, He Y, Wang X. Functional and nonfunctional parathyroid carcinoma: two case reports and literature review. *Discov Oncol.* 2023;14(1):216. <https://doi.org/10.1007/s12672-023-00841-w>
- [19] Ayadi S, Kharrat O, Ben Salah D, Hbaieb Y, Kallel S, Mnejja M, *et al.* Parathyroid carcinomas: a series of 6 cases and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2024;1455613241282473. <https://doi.org/10.1177/01455613241282473>
- [20] McInerney NJ, Moran T, O'Duffy F. Parathyroid carcinoma: current management and outcomes – a systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103843. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103843>
- [21] Karakas E, Müller HH, Lyadov VK, Luz S, Schneider R, Rothmund M, *et al.* Development of a formula to predict parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(11):2605–11. <https://doi.org/10.1007/s00268-012-1707-9>
- [22] Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Silva-Figueroa AM, Williams MD, *et al.* The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol.* 2017;95:82–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.07.026>
- [23] Bae JH, Choi HJ, Lee Y, Moon MK, Park YJ, Shin CS, *et al.* Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):890–5. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.8.890>
- [24] Makay Ö, Agcaoglu O, Nominé-Criqui C, Van Den Heede K, Staubitz-Vernazza JI, Pennestrì F, *et al.* Consensus statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on advanced parathyroid cancer: definitions and management. *Br J Surg.* 2024;111(5):znae108. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae108>
- [25] Uljanovs R, Sinkarevs S, Strumfs B, Vidusa L, Merkurjeva K, Strumfa I. Immunohistochemical profile of parathyroid tumours: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6981. <https://doi.org/10.3390/ijms23136981>
- [26] Tan MH, Morrison C, Wang P, Yang X, Haven CJ, Zhang C, *et al.* Loss of parafibromin immunoreactivity is a distinguishing feature of parathyroid carcinoma. *Clin Cancer*

- Res. 2004;10(19):6629–37. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-04-0493>
- [27] Fernandez–Ranvier GG, Khanafshar E, Tacha D, Wong M, Kebebew E, Duh QY, *et al.* Defining a molecular phenotype for benign and malignant parathyroid tumors. *Cancer*. 2009;115(2):334–44. <https://doi.org/10.1002/cncr.24037>
- [28] Shaha AR, Shah JP. Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 1999;86(3):378–80. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990801\)86:3%3C378::AID-CNCR3%3E3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990801)86:3%3C378::AID-CNCR3%3E3.0.CO;2-F)
- [29] Xue S, Chen H, Lv C, Shen X, Ding J, Liu J, *et al.* Preoperative diagnosis and prognosis in 40 parathyroid carcinoma patients. *Clin Endocrinol*. 2016;85(1):29–36. <https://doi.org/10.1111/cen.13055>
- [30] Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population–based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- [31] Fingeret AL. Contemporary evaluation and management of parathyroid carcinoma. *JCO Oncol Pract*. 2021;17(1):17–21. <https://doi.org/10.1200/jop.19.00540>
- [32] Zhao T, Yang W, Shen R, Chen Q, Jin M, Gu H, *et al.* Risk factors of distant metastatic parathyroid carcinoma and insights into therapeutic perspectives. *Ann Surg Oncol*. 2024;31(10):6865–74. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15611-3>
- [33] Qian B, Qian Y, Hu L, Zhang S, Mei L, Qu X. Prognostic Analysis for Patients With Parathyroid Carcinoma: A Population–Based Study. *Front Neurosci*. 2022;16:784599. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.784599>
- [34] Asare EA, Silva–Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG, *et al.* Risk of distant metastasis in parathyroid carcinoma and its effect on survival: a retrospective review from a high–volume center. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3593–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07451-3>
- [35] Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014;156(6):1336–41. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.005>
- [36] Stack BC, Tolley NS, Bartel TB, Bilezikian JP, Bodenner D, Camacho P, *et al.* AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck*. 2018;40(8):1617–29. <https://doi.org/10.1002/hed.25023>
- [37] Hamidi M, Sullivan M, Hunter G, Hamberg L, Cho NL, Gawande AA, *et al.* 4D–CT is superior to ultrasound and sestamibi for localizing recurrent parathyroid disease. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1403–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6367-z>
- [38] Hoang JK, Oldan JD, Mandel SJ, Policeni B, Agarwal V, Burns J, *et al.* ACR Appropriateness Criteria® Thyroid Disease. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S300–14. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.004>
- [39] Guo YH, Huang JW, Wang Y, Lu R, Yang MF. Value of 99mTc–MIBI SPECT/CT in the localization of recurrent lesions in patients with suspected recurrent parathyroid carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2023;44(1):18–26. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000001641>
- [40] Zhu Y, Wang L, You J, Deng S, Shi Y, Liu Z, *et al.* Diagnostic value of Tc–99m–MIBI SPECT/CT in parathyroid carcinoma with lung metastasis: a case report and literature review. *Front Oncol*. 2024;14:1501447. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1501447>

- [41] Whitman J, Allen IE, Bergsland EK, Suh I, Hope TA. Assessment and comparison of 18F-Fluorocholine PET and 99mTc-Sestamibi scans in identifying parathyroid adenomas: a metaanalysis. *J Nucl Med.* 2021;62(9):1285–91. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.257303>
- [42] Hatzl M, Röper-Kelmayer JC, Fellner FA, Gabriel M. 18F-fluorocholine, 18F-FDG, and 18F-fluoroethyl tyrosine PET/CT in parathyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):448–50. <https://doi.org/10.1097/rlu.0000000000001652>
- [43] Thanseer NTK, Parihar AS, Sood A, Bhadada SK, Dahiya D, Singh P, *et al.* Evaluation of recurrent parathyroid carcinoma: a new imaging tool in uncommon entity. *World J Nucl Med.* 2019;18(2):198–200. https://doi.org/10.4103/wjnm.wjnm_67_18
- [44] Tagliabue L, Del Sole A. Appropriate use of positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose for staging of oncology patients. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):6–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.06.012>
- [45] Villar-del-Moral J, Jiménez-García A, Salvador-Egea P, Martos-Martínez JM, Nuño-Vázquez-Garza JM, Serradilla-Martín M, *et al.* Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: a multicenter cohort study. *Surgery.* 2014;156(5):1132–44. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.014>
- [46] Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, Han X, Steffes CP, Shah R. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: a National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(11):2768–73. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.06.026>
- [47] Alberti A, Smussi D, Zamparini M, Turla A, Laini L, Marchiselli C, *et al.* Treatment and outcome of metastatic parathyroid carcinoma: a systematic review and pooled analysis of published cases. *Front Oncol.* 2022;12:997009. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.997009>
- [48] Roukain A, Alwan H, Bongiovanni M, Sykiotis GP, Kopp PA. Denosumab for the treatment of hypercalcemia in a patient with parathyroid carcinoma: a case report. *Front Endocrinol.* 2022;12:794988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.794988>
- [49] Bowyer SE, White AM, Ransom DT, Davidson JA. Resistant hypercalcaemia in metastatic parathyroid carcinoma. *Med J Aust.* 2013;198(10):559–61. <https://doi.org/10.5694/mja12.11243>
- [50] Teleanu MV, Fuss CT, Paramasivam N, Pirmann S, Mock A, Terkamp C, *et al.* Targeted therapy of advanced parathyroid carcinoma guided by genomic and transcriptomic profiling. *Mol Oncol.* 2023;17(7):1343–55. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13398>
- [51] Makino H, Notsu M, Asayama I, Otani H, Morita M, Yamamoto M, *et al.* Successful control of hypercalcemia with sorafenib, evocalcet, and denosumab combination therapy for recurrent parathyroid carcinoma. *Intern Med.* 2022;61(22):3383–90. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9261-21>
- [52] Ying Y, Li H, Xia W, Cheng T, Li H, Fu Q, *et al.* Long-term survival in a patient with metastatic parathyroid carcinoma harboring an EGFR sensitizing mutation: a case report. *J Int Med Res.* 2024;52(7):3000605241259669. <https://doi.org/10.1177/03000605241259669>
- [53] Ito Y, Imaizumi T, Daido H, Kato T, Yabe D. Sporadic parathyroid carcinoma treated with lenvatinib, exhibiting a novel somatic MEN1 mutation. *JCEM Case Rep.* 2024;2(8):luae121. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae121>
- [54] De Leo S, Trevisan M, Colombo C, Moneta C, Giancola N, Fugazzola L. Hypocalcemia during lenvatinib treatment for advanced thyroid cancer: clinical features and management in a real-life setting. *Thyroid.* 2023;33(1):74–81. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0439>

- [55] Trevisan M, Colombo C, Giancola N, Moneta C, Dionigi G, Fugazzola L, *et al.* Lenvatinib-induced hypocalcaemia due to transient primary hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2022;78(1):197–200. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03139-z>
- [56] Kutahyalioğlu M, Nguyen HT, Kwatampora L, Clarke C, Silva A, Ibrahim E, *et al.* Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1977–1986. <https://doi.org/10.1007/s00432-019-02945-9>

¿Ya Tomaste tu Histotal?



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



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

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

 **EuroEtika**

Historia de la Endocrinología

La Endocrinología en la obra de Gabriel García Márquez

Juan V. Fernández de la Gala  ¹

¹Unidad de Historia de la Medicina y de la Ciencia, Universidad de Cádiz, España

Cómo citar: Fernández de la Gala JV. La Endocrinología en la obra de Gabriel García Márquez. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(1):e775. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.775>

Recibido: 05/Marzo/2025

Aceptado: 09/Marzo/2025

Publicado: 20/Marzo/2025

Resumen

Contexto: la Fundación Gabo de Cartagena de Indias publicó, en el año 2024, *“Los médicos de Macondo”*, un extenso ensayo sobre la medicina en la obra de Gabriel García Márquez, escrito con un triple objetivo: desvelar qué profesionales reales se esconden tras la imagen de los personajes médicos de sus novelas, levantar la nómina de asesores a los que Gabo recurría constantemente para apuntalar el rigor de los pasajes clínicos y ofrecer una panorámica de la historia de la medicina colombiana, a partir de la solvencia documental de sus ficciones.


Contenidos: en este ensayo se abordan estos tres objetivos referidos al campo de la Endocrinología y se describen en un contexto de dos protocolos de laboratorio para el control de la diabetes mellitus, que se ponen en práctica a la cabecera del paciente en *“El coronel no tiene quien le escriba”* y en *“La mala hora”*, y que García Márquez acierta a retratar con extraordinario rigor.

Contribución: un abordaje de la obra literaria de García Márquez desde el punto de vista médico, a partir del que se pueden explorar las posibilidades didácticas que esta metodología permite, creando puentes de hermanamiento epistemológico entre ciencias y humanidades.

Palabras clave: humanidades médicas, historia de la medicina, historia de la Endocrinología, Gabriel García Márquez, diabetes, glucosuria, yodoformo, sulfato de cobre, análisis clínicos.

Destacados

- La obra de García Márquez sorprende al lector por el rigor y la solvencia clínica que es capaz de desplegar en algunos pasajes.
- También los médicos escribimos historias, unas historias peculiares a las que nos gusta llamar, presuntuosamente, “historias clínicas”.
- La lectura nos entrena en la ponderación de cada dato de la narración, nos enseña cuáles son relevantes para la trama y cuáles no, y esto resulta crucial cuando se redacta una historia clínica.

 **Correspondencia:** Juan V. Fernández de la Gala, Plaza Fragela, 9, Unidad de Historia de la Ciencia, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 11003, Cádiz, España. Correo-e: delagala@telefonica.net

Endocrinology in the work of Gabriel García Márquez

Abstract

Background: Fundación Gabo in Cartagena de Indias published in 2024 *Los médicos de Macondo*, an extensive essay on medicine in the work of Gabriel García Márquez written with a triple objective: Reveal which real professionals hide behind the image of medical characters in his novels, raise the list of advisors that help Gabo to support the rigor of clinical passages and offer an overview of the history of Colombian medicine from the solvency of his fictions.

Content: In this essay, these three objectives are addressed in the field of endocrinology and two laboratory protocols for the control of diabetes mellitus are described in context of the work of a general practitioner and that García Márquez correctly portrays with extraordinary rigor.

Contributions: An approach to the literary work of García Márquez from a medical point of view, from which we can explore the didactic possibilities that this methodology allows, creating epistemological bridges between sciences and humanities.

Keywords: Medical Humanities, History of Medicine, History of Endocrinology, Gabriel García Márquez, Diabetes, Glucosuria, Iodoform, Copper sulfate, Clinical laboratory.

Highlights

- The work of García Márquez display in some paragraphs an extraordinary rigor and clinical solvency.
- We doctors also write stories, peculiar stories that we like to call, presumptuously, "clinical histories" or "medical histories".
- Reading trains us in the weighting of each data of the narration: it teaches us which are relevant to the plot and which are not, and this is crucial when writing a medical history.

Los puentes entre la medicina y la literatura

Soy, lo reconozco, uno de esos profesores que invitan al alumno a salirse de la estrechez de los programas académicos, con una dieta de lecturas balsámicas. Desde luego, no como una simple actividad de ocio y menos aún como el ejercicio obligado de quien quiere fingir una pose de persona de cultura. Para un estudiante de Medicina, leer debería ser siempre un ejercicio de observación atenta, como el que se exige en su formación propedéutica. Después del contacto estrecho con el paciente, pocas actividades pueden entrenar mejor a un clínico que la lectura y lo digo a sabiendas de que quizá a algunos de mis colegas les parezca una afirmación exagerada.

Casi sin notarlo, la lectura nos entrena en la ponderación de cada dato de la narración: nos enseña cuáles son relevantes para la trama y cuáles no, y esto resulta crucial cuando se redacta una historia clínica, en la que no se puede escribir todo lo que el paciente dice. Pero la lectura es, también y sobre todo, un sano ejercicio de empatía: nos acostumbra a ponernos en la piel del otro, en los zapatos del otro y en el contexto sociocultural del

otro, a entender mejor cómo piensa, qué siente y cómo funciona la maquinaria íntima de sus motivaciones.

Al leer, podemos vivir otras vidas, proyectarnos o sentirnos reflejados en el espejo de los otros, entender mejor qué emociones nos mueven y qué actitudes nos enervan. Por último, si aceptamos que la historia global de la humanidad refleja las pequeñas historias personales que cada uno escribimos con nuestra propia caligrafía, leer se convierte en un acercamiento simbólico a la historia clínica de nuestra sociedad, a sus mortificantes cronicidades, a sus fiebres vehementes y a sus errores congénitos.

Conozco a muchos médicos que han sabido sacar un partido inesperado y útil del solaz de sus lecturas, incluso en el terreno profesional; y quizá también algunos de los queridos colegas que leen esto ahora mismo asientan en su fuero interno. Este breve ensayo quiere ser un ejemplo más de estas conexiones felices. No deben extrañarnos estas afinidades, estos puentes amenos entre la medicina y la literatura; a fin de cuentas, las profesiones del médico y del escritor no están tan alejadas. Ambos oficios miran al ser humano con la misma curiosidad analítica y ambos se basan en la

comunicación que brinda el lenguaje. La medicina es también, de alguna forma, un arte narrativo.

Nuestra tarea clínica se decide en el campo del diálogo con el enfermo, que es un arte de palabras intercambiadas para llegar al diagnóstico, y todos sabemos hasta qué punto esas mismas palabras pueden tener, además, implicaciones terapéuticas. Hay palabras que sanan, y no solo las hermosas palabras que alientan al paciente, también las angustiosas palabras que salen de él para nombrar catárticamente sus congojas y sus miedos, el tamaño de su dolor o la extensión sin orillas de su desesperanza. Las palabras no solo nos explican de forma simbólica y misteriosa, también nos liberan y nos ayudan a conjurar el nudo gordiano de nuestras neurosis. Muchos médicos son conscientes de que nuestro arte es también un arte hecho de palabras, un arte narrativo. Es cierto que la firme férula de objetividad que nos impone la ciencia nos deja muy poco margen para la ficción, pero también los médicos escribimos historias, unas historias peculiares a las que nos gusta llamar, quizá presuntuosamente, "historias clínicas".

El doctor Octavio Giraldo, un diabetólogo en Macondo

En los párrafos magistrales de *"El coronel no tiene quien le escriba"* del año 1961 (1) y *"La mala hora"* del año 1962 (2), se humaniza en el papel uno de los grandes personajes médicos de la narrativa de García Márquez: el doctor Octavio Giraldo. En *"La hojarasca"* del año 1955 (3), su primera novela, el eje argumental gira en torno al médico francés de Macondo, que representa la derrota frente a los acontecimientos que nos impone la vida y nos habla de la nada existencial encerrada en la hosca soledad del perdedor. El doctor Giraldo, en cambio, es un ejemplo de compromiso ético con los otros, y representa bien la resistencia solidaria, activa y clandestina frente a un poder opresivo que dicta sus normas.

Quizá nuestro mejor hallazgo en *"Los médicos de Macondo"*(4) haya sido esclarecer que es el médico argelino Mohammed Tebbal quien sostiene la figura entrañable y desenfadada del doctor Giraldo (figura 1). García Márquez lo conoció en los tiempos difíciles de París, en el

malentendido de una detención confusa al salir de un café. Tebbal era vigilado entonces por los servicios secretos franceses como líder destacado del movimiento independentista argelino (el Frente de Liberación Nacional). Pudimos poner en pie su apasionante perfil biográfico gracias a que la *Préfecture de Police de Saint-Germain-des-Prés* puso a nuestra disposición los informes del seguimiento policial de aquellos días y gracias a que Aláh, que es Dios providente y misericordioso, nos dio el rumbo de su hijo Farouk Tebbal en el azar de los caminos. Nos encontramos un lunes, bajo el calor de julio, en la localidad argelina de Tlemecén, cerca de la frontera con Marruecos y pudimos rezar juntos ante la tumba de su padre.

En la minuciosa descripción que hace García Márquez, el doctor Giraldo era "un médico sin edad y con la cabeza llena de rizos charolados, que veía bajar las lanchas desde la puerta de su consultorio" (2). En el clima angustioso y agrio de ambas novelas, Giraldo supone un respiro de humanidad y de cercanía que el lector agradece. Su compromiso esperanzado con el pueblo, su perfecta sonrisa y una franca habilidad para el humor, suponen un bálsamo contra la fatalidad y le ayudarán a limar las aristas del dolor y la desesperanza en su profesión de médico. Una profesión que ejerce con un acendrado compromiso social con los más pobres, a quienes no solo no cobraba las consultas, sino que les proporcionaba la medicación gratuitamente. Y este compromiso lo llevaba incluso más lejos: aprovechaba las visitas domiciliarias para distribuir propaganda política clandestina entre quienes sabía que andaban descontentos con el régimen y con los silencios de censura que imponía.

No se debe olvidar que fue precisamente esta férrea censura que el dictador ejercía sobre los medios de comunicación colombianos, la que llevó al cierre del diario *El Espectador*, donde García Márquez trabajaba como corresponsal, el 6 de enero de 1956 y esta fue la razón que por la que estuvo retenido dos años en París, en unas condiciones económicas muy difíciles, que probablemente tengan mucho que ver con el ambiente de desasosiego que inunda esas dos novelas.



Figura 1. El doctor Mohammed Tebbal
Fuente: cortesía de su hijo Farouk Tebbal.

Se tienen, pues, motivos para pensar que el doctor Octavio Giraldo es el reflejo fiel en la ficción de un médico argelino que García Márquez conoció y trató estrechamente en París en el año 1956.

Tras localizar a sus familiares en la ciudad de Tlemecén, próxima a la frontera con Marruecos, hemos podido levantar el perfil biográfico del doctor Tebbal y poner de relieve las numerosas coincidencias con el personaje del doctor Giraldo.

Su sonrisa perfecta, su humor blindado y su extraordinario conocimiento del asma y la diabetes impregnan las páginas de *“El coronel no tiene quien le escriba”* y *“La mala hora”*, de aquel mismo compromiso social que Tebbal encarnó en tierras argelinas.

Mohammed Tebbal nació el 24 de diciembre de 1911, en el seno de la tribu bereber de los Béni Ournid (grupos bereberes arabófonos, asentados en el Atlas telliano, fundadores de la ciudad de Tlemecén) (5), cerca de la aldea de Terny, a unos 15 kilómetros al sur de la ciudad argelina de Tlemecén. El apellido original de la

familia era Ahmed Ben Ahmed Ben Abdellah, pero la administración colonial francesa, incapaz de reproducirlo en los formularios, decidió utilizar el apodo Tebbal, que significa *“tamborilero”* (me cuenta Farouk Tebbal que, tras la independencia de Argelia, su padre quiso hacer gestiones para recuperar el antiguo nombre de la familia, pero sus hijos se opusieron, pensando que eso los alejaría del resto de la familia Tebbal, por entonces ya muy numerosa).

Su padre, Hadj Alí Tebbal, era un *bachagha*, es decir, el jefe tribal del territorio o cabila. Tebbal no acudió a la escuela hasta que cumplió los 10 años, siempre a espaldas de su padre y eso cuando pudo encontrar una en que el director era partidario de aceptar a los “nativos”. Prosiguió luego sus estudios de bachillerato en Tlemecén, en el Collège de Slane, hoy Lycée Ibn Khaldoun. Tras un breve paso por la Facultad de Medicina de Argel, completó sus estudios médicos en la Universidad de Montpellier y, al regresar a su país en los años 40, emprendió un ejercicio profesional centrado en la atención gratuita a los más pobres.

Tebbal mantuvo siempre un compromiso decidido en favor de la independencia de Argelia, que entonces estaba bajo la soberanía francesa, y aprovechaba incluso sus visitas médicas para despertar la conciencia política de la población y distribuir propaganda clandestina entre sus pacientes.

En cambio, su padre, Hadj Alí, mantenía una actitud colaboracionista con el gobierno francés, que le había granjeado incluso algunas medallas y veía ilusorios los esfuerzos de su hijo por derrotar a Francia, la gran potencia militar europea. Su actividad política llevó al doctor Tebbal a afiliarse desde su fundación al Partido del Pueblo Argelino de Messali Hadj, que surgió como escisión del Partido Comunista Francés¹, y pasó luego a ingresar a las filas del Movimiento para el Triunfo de las Libertades Democráticas, implicándose en los preparativos del despliegue revolucionario. Su condición de médico fue la tapadera perfecta para encubrir su actividad clandestina que, sin embargo, no pasó del todo desapercibida a los servicios secretos franceses.

Desde los primeros días de la revolución, las autoridades coloniales francesas señalaron al doctor Tebbal como un elemento peligroso. Junto a varios militantes independentistas, fue detenido y encarcelado en dos ocasiones: en noviembre de 1954 y en mayo de 1956. Al conocer su padre este hecho, temió por la vida de su hijo, se presentó en la comisaría, luciendo en el pecho las medallas que el gobierno francés le había otorgado y exigió su liberación inmediata. Ante la firme negativa del comisario, el *bachagha* le lanzó las medallas a la cara y le espetó: "*Prenez votre ferraille*" ("quédense con su chatarra"). Pocos días después, en julio de 1956, el doctor Tebbal fue deportado a Francia. Después de aquello, su padre acabó por unirse también a la causa independentista: prestó apoyo al Ejército de Liberación Nacional, aprovisionando al maquis argelino de medicamentos y se dice que también de armas; transportaba el material en su

propio coche, confiando en que la policía no lo registraría nunca por respeto a su posición.

Hadja Alí Tebbal era diabético y llegó a padecer serias secuelas en su larga enfermedad, entre ellas la amputación de una pierna. Cuenta su nieto Farouk que solía decir: "*El día de la independencia, bailaré encantado sobre la única pierna que me queda*".

Exiliado en París, el doctor Tebbal no interrumpió sus actividades clandestinas de propaganda, aunque siempre teniendo detrás la vigilancia estrecha de la policía francesa. Hemos tenido acceso a la documentación policial relativa a su seguimiento, gracias a la colaboración de la Prefectura de Policía de Saint-Germain-des-Prés y a los archivos desclasificados del Ministerio del Interior. Los documentos muestran un control minucioso de sus paseos habituales, que solía hacer a pie y en compañía de su familia, y la certeza reiterada por parte de la policía de que se trataba de "un pez gordo", de uno de los lugartenientes del líder independentista Messali Hadj.

Tebbal y García Márquez se conocieron por puro azar. Una noche, García Márquez salía de un café y en una de las numerosas redadas policiales, lo tomaron por un norteafricano y lo condujeron sin contemplaciones hasta la Gendarmería de Saint-Germain-des-Prés (6). En el grupo de detenidos estaba también Mohammed Tebbal. Desde entonces, trabaron ambos una amistad muy estrecha, que perduró toda la vida. Esta circunstancia explica también la simpatía que siempre mostró García Márquez por la causa independentista argelina.

Tanto Dasso Saldívar como Gerald Martin, los dos principales biógrafos de García Márquez, mencionan sucintamente el encuentro con Tebbal con motivo de aquella detención en París de 1956. Por fortuna, la biografía-entrevista que compuso Juan Luis Cebrián en 1997 es muy explícita en este punto y describe con amplio detalle las circunstancias de aquella detención:

Curiosamente la única vez que he estado en la cárcel por la revolución no ha sido por América Latina, sino por Argelia. Yo vivía en París en los tiempos del FLN y la revuelta contra Francia. En esa misma época, la policía entraba en los cafés por

¹ Messali Hadj o Ahmed Messali (1898-1974) fue una de las primeras voces políticas que se alzaron contra el *Code d'indigénat*, conjunto de normas extremas represoras que podían aplicarse individual o colectivamente a la población autóctona, a modo de *apartheid*. Su discurso del 2 de agosto de 1936 en el estadio de Argel marcó el comienzo de su liderazgo independentista.

la noche y se iba llevando a los que, por su cara, parecían argelinos. Una vez me sucedió algo que nunca olvidaré [...] Aquel día entré en *L'Escale*, un club nocturno en la Rue du Monsieur le Prince. Allí nos reuníamos los latinoamericanos y cantábamos para poder comer. Soto, el pintor venezolano, cantó allí; otras veces lo hice yo, canciones mejicanas. Nos pagaban 500 francos de la época, que equivalían a un dólar. Se compraban muchas cosas con ese dólar [...] En el momento en que salíamos del local, la policía rodeó el sector. A mí me agarraron porque creyeron que era argelino [...] Yo dije: "Soy latinoamericano". "Sus papeles", pidieron. No los tenía y me llevaron preso en el celular, con los árabes. Me metieron en la cárcel, en el puesto de policía de Saint-Germain-des-Près. Era una enorme jaula, una especie de gallinero para argelinos. Ellos me hablaban en árabe y yo no entendía nada, por lo que llegaron a pensar que era un infiltrado o que había alguna cosa rara» (6).

En sendos artículos periodísticos para *El Espectador*, de Bogotá, sería el propio García Márquez el que rememorara el suceso. Se trató del texto que dedicó a la muerte del cantante francés Georges Brassens (11 de noviembre de 1981) y el titulado «Desde París, con amor» (29 de diciembre de 1982) (7). En el primero contó cómo en la comisaría cantaron a voz en cuello las canciones de moda de Brassens, mientras la policía los tenía retenidos. Del segundo, se reproduce un fragmento revelador a continuación:

A pesar de mi cara de vendedor de telas a domicilio, no entendía ni la jota de sus algarabías. Sin embargo, tanto ellos como yo seguimos siendo visitantes tan asiduos de las comisarías nocturnas que terminamos por entendernos. Una noche uno de ellos me dijo que para ser preso inocente era mejor serlo culpable, y me puso a trabajar para el Frente de Liberación Nacional de Argelia. Era el médico [Moh]Amed Tebbal, que por aquellos tiempos fue uno de mis grandes amigos de París, pero que murió de una muerte distinta de la guerra después de la independencia de su país (García Márquez, 1982, 29 de diciembre).

Al poco tiempo de aquello, en mayo de 1957, el doctor Tebbal logró burlar la vigilancia policial

y escapar de Francia por barco. Hizo escala en España, arribó a Marruecos y se instaló como médico en Casablanca. Hasta allí llegaron los servicios de inteligencia franceses, que informaron puntualmente de sus actividades en el hospital Maurice Gaud, asistiendo a los heridos argelinos del Ejército de Liberación Nacional. Fue entonces cuando Tebbal animó expresamente a García Márquez a visitar Casablanca y pasar allí unos días con él. En una carta inédita a Guillermo Cano, director de *El Espectador*, García Márquez comentó los preparativos para este viaje: "Probablemente el sábado me vaya para Casablanca –por quince días– invitado por un médico árabe que es uno de los grandes amigos que voy dejando regados por el mundo" (esta carta mecanografiada se conserva en el archivo de la Fundación Guillermo Cano, citada por Nelson Fredy Padilla en *El Espectador*, 30 de septiembre de 2018. Aunque no está consignada la fecha, se estima que pudo ser escrita en noviembre de 1957).

Tal como sospechaba la policía francesa, Tebbal tuvo un papel destacado en el nacimiento de Argelia como país independiente. En los primeros años de la independencia, fue alcalde de Tlemecén y un gran reformador social en su ciudad. Posteriormente, dejado el cargo, volvió a retomar su actividad profesional y abrió su consulta en el barrio popular de El Medress, hasta que en 1967 se le detectó un cáncer pulmonar. Acudió a París de nuevo para recibir tratamiento y finalmente falleció en 1969.

En esa época, su hijo Farouk estaba ya en París, en la Escuela de Ingeniería, y pudo acompañarle en los meses finales de su enfermedad. El doctor Mohammed Tebbal falleció en Tlemecén el 28 de junio de 1969. La ciudad quiso honrar su memoria asignando su nombre a una escuela primaria y a un centro asistencial para niños asmáticos. La escuela está muy próxima a su domicilio y el centro sanitario en la meseta de Lalla Setti, desde la que se divisa toda la ciudad, sobre el barrio de Boudghène, en medio de un bosque que él había ordenado plantar mientras fue alcalde de Tlemecén: *Le Bois des Petits Perdreux*.

El médico argelino Mohammed Tebbal fue una figura entrañable en Tlemecén. Sea como alcalde o como médico, sus conciudadanos lo recuerdan

sobre todo por su cercanía y su implicación con los más desfavorecidos de la ciudad. Su protagonismo, señalado en la insurrección independentista, le llevó a poner el precio de su vida por debajo de sus firmes convicciones, las cuales lo condujeron obligadamente a París, en contra de sus deseos, y le permitieron entrecruzar los lazos del destino y de la amistad con García Márquez.

Es Tebbal el que presta a Giraldo lo mejor del personaje: su profesionalidad, su cercanía humana, su compromiso social, su conocimiento del asma y la diabetes, y un inquebrantable sentido del humor, incluso en las circunstancias más adversas; y el personaje cobró tanta solidez que volvió a resurgir, ya anciano, en el cuento *“La prodigiosa tarde de Baltazar”* (8) y no por casualidad la obra es de 1962, momento en el que García Márquez y Tebbal habían reanudado el contacto.

25 años después de aquel significativo encuentro de ambos en París, en un furgón de la gendarmería, García Márquez fue invitado oficialmente a asistir a los actos conmemorativos de la independencia de Argelia. Ya no pudo abrazar a su amigo, que había muerto 12 años antes, en 1969.

Mohammed Tebbal está enterrado en el cementerio de Tlemecén, bajo un ciprés centenario. La lápida, en su anónima sencillez, no se distingue mucho de las demás. Sobre ella, una inscripción en árabe dice: “Esta es la tumba del médico doctor Tebbal Mohammed, hijo de Hadj Alí, hijo de Hadj Mohammed. Murió en la misericordia de Dios el 28 de junio de 1969. Que Aláh lo reciba en su vasto paraíso”.

El test de Benedict en *“La mala hora”*

Desde el punto de vista médico, la obra de García Márquez sorprende al lector por el rigor y la solvencia que es capaz de desplegar en

algunos pasajes de relevancia clínica. Cuando le preguntamos a su hijo Gonzalo García Barcha sobre qué asesor médico aconsejaba a su padre en estas cuestiones, la respuesta de Gonzalo fue contundente: “mi padre no tenía un asesor médico, contaba con todo un equipo médico de las más diversas especialidades a los que daba la lata de día y de noche o llamaba por teléfono a horas intempestivas”. García Márquez desplegaba su instinto periodístico, consultaba al experto y acertaba así a encontrar el veneno que cerrase una puerta a la vida o el tratamiento que abriese una ventana a la esperanza de los personajes en el curso de la narración. En *“Los médicos de Macondo”*, pudimos identificar hasta una docena de asesores médicos y determinar en qué puntos concretos de la narración prestaron su auxilio profesional al escritor (figura 2).

Ahora se entiende mejor que *“El amor en los tiempos del cólera”* comience con una magistral descripción de una intoxicación cianhídrica, que la *“Crónica de una muerte anunciada”* incluya, entre líneas, un informe de autopsia que sigue estrictamente el protocolo y la estructura canónica usual o que en *“La hojarasca”* haya disquisiciones propias de un perito forense sobre la dinámica del suicidio por ahorcadura, con el que el médico francés de Macondo puso fin a sus días, colgándose del techo con las cabuyas de su propia hamaca.

Pero quizá lo más sorprendente sea encontrar también, cosidos a la narración con imperceptible sutura, un par de protocolos de laboratorio que el doctor Octavio Giraldo practica con mano maestra ante los ojos expectantes del lector. En ellos se transparenta bien la soltura profesional y la familiaridad que el doctor Mohammed Tebbal tenía con la diabetes. Una familiaridad en sentido estricto, pues desde que era un joven médico, había tenido que controlar y tratar muchas veces la enfermedad de su padre.



Figura 2. Cubierta de “*Los médicos de Macondo*”, publicado por la Fundación Gabo

Fuente: elaboración propia.

La sofisticación técnica que exhibe aquí el doctor Giraldo a mediados del siglo XX, para detectar la glucosa en la orina, contrasta abiertamente con el hábito clásico de saborearla que aprendió Juvenal Urbino en las salas de los hospitales de París y que hoy nos repugna tan solo imaginar. De acuerdo con el relato de Gabo en “*El amor en los tiempos del cólera*”, eso le granjeó algunos recelos por parte de los médicos del Hospital de la Misericordia, que “no podían soportar que el joven recién llegado saboreara la orina del enfermo para descubrir la presencia de azúcar” (9). En honor a la verdad, la antigua costumbre de probar la orina de los diabéticos para detectar el dulce sabor de la glucosa era defendida todavía por Petit en el siglo XVIII², pero a mediados del XIX, cuando comienza la cronología narrativa de “*El amor en los tiempos del cólera*”, era

² Antoine Petit (1722–1794), profesor de anatomía y cirugía en la Universidad de París y en el *Jardin du Roi*, que después sería el Museo de Ciencias Naturales de París.

ya considerada un recurso desfasado y propio de otros tiempos. El ilustre cirujano español Federico Rubio, que por esas mismas fechas terminaba su formación médica en Cádiz, España, criticaba abiertamente este antiguo hábito y lo hacía en términos rotundos:

Aplicar el gusto para el reconocimiento de ciertas sustancias nada limpias, son ganas de hacer inquisiciones perjudiciales al decoro. El médico debe sacrificar hasta su propia vida, cuando de ello reporte beneficios a la humanidad, pero no siendo así, no deben hacer cosas que rebajen su dignidad, dando origen a que los llamen escatófagos (10)³.

³ Federico Rubio y Galí (1827–1903) nació en El Puerto de Santa María (Cádiz, España), desde donde se escriben estas líneas. Introdujo en España diversas técnicas quirúrgicas muy novedosas, como la resección del útero, el ovario, el riñón y la laringe. Tuvo también señalada actividad política como diputado republicano y embajador en Londres, y siendo aún estudiante de Medicina en Cádiz, publicó un *Manual de Clínica Quirúrgica*, del que hemos extraído la cita.

En la trama argumental de *“La mala hora”*, aparece de repente esta extraña flor de la clínica: la descripción minuciosa del test de Benedict, aplicado a una muestra de orina y ejecutado a la propia cabecera del paciente. Este es el pasaje:

El doctor Giraldo abrió el maletín en una mesa preparada junto a la ventana. Las chicharras pitaban en el patio, y la habitación tenía una temperatura vegetal. Sentado en el patio, don Sabas orinó con un manantial lánguido. Cuando el médico tomó en el tubo de cristal la muestra de líquido ambarino, el enfermo se sintió reconfortado [...] El doctor Giraldo echó una pastilla azul en la muestra [...] Don Sabas lo siguió con la mirada hasta cuando acabó de calentar el tubo en el mechero de alcohol. Olfateó. Los descoloridos ojos del enfermo lo esperaron con una pregunta. — Está bien —dijo el médico, mientras vertía la muestra en el patio (2).

Evidentemente, la pastilla azul que el doctor Giraldo añadió a la orina de don Sabas era sulfato de cobre. El fundamento bioquímico de esta prueba es de todos conocido: la glucosuria puede ponerse de manifiesto con solo añadir a la muestra de orina un poco de cobre, que se reduciría de inmediato y formaría en el fondo del tubo un precipitado de color anaranjado.

Fue el bioquímico Stanley Rossiter Benedict quien publicó esta técnica en diciembre de 1908, mientras preparaba su doctorado en el laboratorio Sheffield de la Universidad de Yale, y llegó a ser tan conocida que fue utilizada universalmente para el control de la diabetes durante más de 50 años. La prueba de Benedict permite un diagnóstico rápido de la glucosuria a la cabecera del enfermo (figura 3), tan solo hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos por la presencia ocasional de otros compuestos urinarios capaces, igualmente, de reducir el cobre. Tal es el caso de sustancias como la creatinina, las nucleoproteínas, el ácido úrico, el glucuronato, el ácido dihidroxifenilacético o el cloroformo. El doctor Giraldo guardaba la precaución de tomar también una muestra de sangre:

El médico presionó la arteria de don Sabas con una sonda de caucho [...] [Don Sabas] ofreció el brazo de carnes flácidas para que el médico tomara la muestra de sangre. Cuando el doctor Giraldo selló el pinchazo con algodón, don Sabas flexionó el brazo [...] El doctor Giraldo guardó en el bolsillo del saco el tubo de cristal con la muestra de sangre (2).

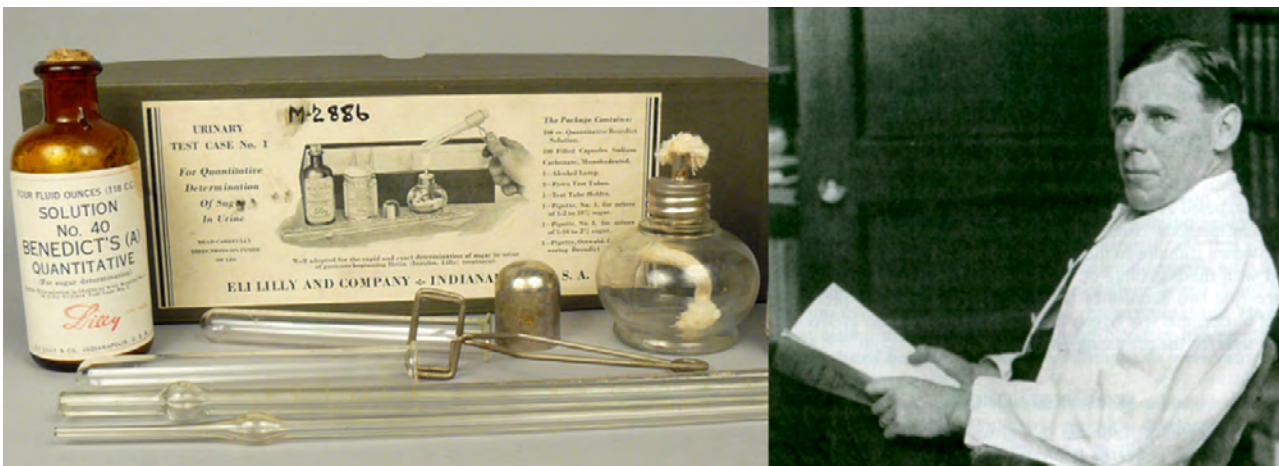


Figura 3. Estuche comercial del test de Stanley Benedict

Fuente: cortesía de Laboratorios Lilly.

La detección de cuerpos cetónicos en “El coronel no tiene quien le escriba”

Otra de las técnicas de laboratorio que podían fácilmente ponerse en práctica en el medio rural era la detección de una cetonuria en un paciente diabético descompensado. Así la describe García Márquez en “El coronel no tiene quien le escriba”:

Don Sabas estaba con el médico en el dormitorio. “Aprovéchelo ahora, compadre”, le dijo su esposa al coronel. “El doctor le está preparando para viajar a la finca y no vuelve hasta el jueves”. [...] [La mujer condujo al coronel] al dormitorio donde estaba su marido sentado en la cama tronal, en calzoncillos, fijos en el médico los ojos sin color. El coronel esperó hasta cuando el médico calentó el tubo de vidrio con la orina del paciente, olfateó el vapor e hizo a don Sabas un signo aprobatorio. —Habrà que fusilarlo —dijo el médico dirigiéndose al coronel—. La diabetes es demasiado lenta para acabar con los ricos (1).

La biología nos enseña que las células de un diabético utilizan alternativamente las grasas como combustible energético, y esto determinará un aumento en los niveles de compuestos cetónicos presentes, tanto en la orina (cetonuria), como en la sangre (cetonemia). Cuando la capacidad de los riñones para excretar las cetonas se ve desbordada, estas se acumularán en la sangre y pueden llevar al sujeto al coma. De este modo, la cetonuria es siempre un paso anterior a la cetonemia, por lo que, si se detectase la presencia de acetona en la orina, esta sería una señal previa de alarma de gran utilidad clínica. Por el contrario, la normalidad de este parámetro, como ocurre en el pasaje de la novela, nos habla de una diabetes bien controlada, que permitirá al compadre don Sabas viajar tranquilamente a su finca unos días sin riesgos previsibles.

La extraordinaria volatilidad de los cuerpos cetónicos, especialmente en el calor omnipresente del trópico y la ausencia de medios especiales de refrigeración, obligan al doctor Giraldo a procesar la muestra de orina de modo inmediato, en el mismo dormitorio de don Sabas. Un olfato entrenado, como lo era sin duda el del doctor Tebbal, sería capaz de percibir el aroma delicadamente frutal de los cuerpos cetónicos con solo calentar un poco

la orina. Sabiendo que el aroma afrutado de la acetona puede percibirse incluso en el aliento del paciente, se desarrollaron técnicas en la época para detectarla. Lenhartz & Meyer (11) describieron un procedimiento de detección de la acetona en el aire espirado que no es más que una aplicación directa de la reacción de Lieben: se hace respirar al enfermo por un tubo de cristal que termina en un frasco con un poco de yodo de Lugol en solución alcalinizada. Al cabo de un tiempo se detectará en el frasco la aparición del yodoformo.

Sabemos que García Márquez también conocía bien este aroma afrutado inconfundible, porque lo menciona expresamente en “El otoño del patriarca”: “[...] cantaba el turpial aturdido por la acetona fragante de los racimos de guineo colgados del alar” (12). Quizá fuese eso simplemente lo que puso en práctica el doctor Giraldo en el propio dormitorio de don Sabas: calentar el tubo y percibir el característico tufo afrutado de la acetona, puesto que no se menciona en el pasaje la adición de ningún otro reactivo.

A solo un paso más de la sofisticación química, está la llamada reacción de Lieben, reacción de Lieben-Ralfe o prueba del yodoformo⁴, que consistiría en añadir a la muestra de orina unas gotas de sosa concentrada y un poco de solución acuosa de yodo. Tras agitar y calentar, si existen cuerpos cetónicos en la muestra, se apreciaría de inmediato el penetrante olor del yodoformo, que en aquellos años era un desinfectante de uso tan común que los viejos manuales de química solían describirlo como el típico “olor de hospital”. Su uso era muy frecuente en la desinfección de heridas y llagas a comienzos del siglo XX, pero se fue abandonando debido a su toxicidad. Sigue presente, sin embargo, en algunos productos de uso tópico veterinario. La técnica que describimos, usual en los tiempos en que fue escrita la novela (13), cayó poco después en desuso frente a la moderna espectrometría, las tiras reactivas de nitroprusiato o a la reacción del cloruro férrico de Gerhardt (figura 4).

⁴ Adolf Lieben fue un prestigioso químico austríaco, formado en Viena, Heidelberg y París, que desarrolló su tarea docente en varias universidades europeas: Palermo, Turín, Praga y, finalmente, en Viena, donde ocupó la cátedra de Química Farmacéutica.



Figura 4. Adolf Lieben

Fuente: archivo de la Universidad de Viena, licencia Creative Commons.

En definitiva, pocas veces se encuentran ejemplos literarios tan cuidadosos en los aspectos diagnósticos como en las novelas de García Márquez. Ello nos habla, una vez más, de su acendrado rigor documental, una habilidad que entendemos necesaria y bien entrenada en un periodista, como el rigor científico debe estarlo en un médico.

Como queda demostrado, cualquier lector atento, ya sea médico o no, podrá aprender hasta propedéutica y bioquímica analítica leyendo la obra literaria de Gabriel García Márquez. Ojalá que desde el ámbito académico se aprenda también a sacar provecho didáctico de una lectura que resulta tan instructiva como intuitiva y tan deslumbrante como embrujada.

Agradecimientos

A Jaime Abello Banfi, director general de la Fundación Gabo en Cartagena de Indias; a Farouk Tebbal, hijo del doctor Mohammed Tebbal, en Tlemecén (Argelia); a Nelson Fredy Padilla, periodista del diario *El Espectador*, en Bogotá; a Tachia Quintana, compañera de García Márquez en París en 1956, mientras escribía *La mala hora* y *El coronel no tiene quien le escriba*.

Declaración de fuentes de financiación

La investigación fue realizada sin subvención económica de terceros. La Fundación Gabo publicó los resultados del trabajo completo en julio de 2024.

Conflictos de interés












El autor declara que no tiene conflictos de interés relacionados con la realización o publicación de este artículo.

Referencias

- [1] García Márquez G. El coronel no tiene quien le escriba. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [2] García Márquez G. La mala hora. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [3] García Márquez G. La hojarasca. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [4] Fernández de la Gala JV. Los médicos de Macondo. La medicina en la obra literaria de Gabriel García Márquez. Cartagena de Indias: Fundación Gabo-Maremagnum; 2024.
- [5] Keenan G. Los argelinos. En: Evans-Pritchard E. Pueblos de la Tierra, t. VIII. Barcelona: Salvat; 1981.
- [6] Cebrián JL. Retrato de Gabriel García Márquez. Barcelona: Galaxia Gutenberg-Círculo de Lectores; 1997.
- [7] García Márquez G. Notas de prensa (1980-1984). Madrid: Mondadori; 1991.
- [8] García Márquez G. Los funerales de la Mamá Grande. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [9] García Márquez G. El amor en los tiempos del cólera. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [10] Rubio y Galí F. Manual de Clínica Quirúrgica [ed. facsímil de 1849-1850]. Cádiz, España: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz; 2002.
- [11] Lenhartz H, Meyer E. Análisis clínicos. El microscopio y la química al servicio de la clínica. Barcelona: Labor; 1932. pp. 307-310.
- [12] García Márquez G. El otoño del patriarca. Barcelona: Mondadori-RBA; 2004.
- [13] Agasse-Lafont E. El laboratorio moderno del médico práctico. Madrid: Bailly-Ballière; 1933. pp. 383-395 y 569.

Consenso

Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025

Hernando Vargas-Uricoechea ¹, Karen Lorena Palacios-Bayona ²,
Alejandro Castellanos Pinedo ³, Carlos Alfonso Builes-Barrera ⁴, Katherine Restrepo Erazo ⁵,
Adriana Medina Orjuela ⁶, Gustavo Adolfo Parra-Serrano ⁷, Jorge Alejandro Castillo-Barcias ⁸,
Mónica Alexandra Terront Lozano ⁹, Geraldine Altamar Canales ¹⁰

¹Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

²Clínica Salud VID, Medellín, Colombia

³Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia

⁴Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁵Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

⁶Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

⁷Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

⁸Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

⁹Centro de Investigación Uniendo, Bogotá, Colombia

¹⁰Universidad del Valle, Cali, Colombia

Cómo citar: Vargas-Uricoechea H, Palacios-Bayona KL, Castellanos Pinedo A, Builes-Barrera CA, Restrepo Erazo K, Medina Orjuela A, *et al.* Consenso colombiano de vitamina D: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), 2025. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2025;12(1):e937. <https://doi.org/10.53853/encr.12.1.937>

Recibido: 04/Febrero/2025

Aceptado: 01/Marzo/2025

Publicado: 26/Marzo/2025

Resumen


Contexto: la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) realizó este consenso de expertos para establecer recomendaciones para la tamización y el tratamiento del déficit de vitamina D, adaptadas a las necesidades de los pacientes en Colombia.

Objetivo: unificar los criterios sobre la tamización, el diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos del déficit de vitamina D en Colombia, a través de un enfoque multidisciplinario.

Metodología: entre julio de 2023 y octubre de 2024, la ACE empleó la metodología Delphi en un proceso de tres fases, las cuales incluyeron una revisión sistemática de literatura,

Destacados

- Se resalta la importancia de realizar la tamización de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos con los siguientes criterios: antecedentes de cirugía gastrointestinal, baja exposición a la luz solar y con buen pronóstico.
- Con el fin de mejorar la fuerza y la masa muscular, se recomienda la suplementación de la vitamina

 **Correspondencia:** Hernando Vargas-Uricoechea, Carrera 5 # 13N – 36, Facultad de Ciencias de la Salud, Unicauca, Popayán, Cauca. Correo-e: hernandovargas@unicauca.edu.co

evaluación de desenlaces primarios (sarcopenia, osteoporosis, etc.) y secundarios (asma, cáncer, etc.), y la formulación y validación de recomendaciones utilizando el sistema *GRADE* y la revisiones por pares.

Resultados: se definió la deficiencia de vitamina D como niveles de 25(OH)D <20 ng/ml. No se recomendó la tamización rutinaria en la población general, incluyendo mujeres embarazadas, aunque, sí podría considerarse en pacientes oncológicos con antecedentes de cirugía gastrointestinal. No se aconsejó la suplementación de vitamina D de manera rutinaria en gestantes, personas con prediabetes o diabetes *mellitus* tipo 2, ni para prevenir eventos cardiovasculares, sin embargo, cinco subgrupos podrían beneficiarse de la suplementación:

1. Pacientes oncológicos con cánceres de buen pronóstico.
2. Adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada.
3. Mujeres embarazadas en riesgo de preeclampsia.
4. Personas con un alto riesgo cardiovascular.
5. Personas mayores de 70 años para prevenir fracturas, especialmente en instituciones de cuidado a largo plazo.

Conclusiones: se aconseja un enfoque individualizado para la suplementación de vitamina D, centrado en grupos específicos con deficiencia. Se desaconseja el uso generalizado. Se necesita más investigación en Colombia para evaluar el impacto de estas recomendaciones en la práctica clínica y resultados de salud a largo plazo.

Palabras clave: vitamina D, deficiencia, tamización, tratamiento, riesgo, desenlaces.

D en pacientes con sarcopenia de leve a moderada.

- Es importante tener en cuenta que, la suplementación con vitamina D en gestantes con alto riesgo de preeclampsia y deficiencia de vitamina D puede ser beneficiosa.
- En pacientes con niveles bajos de vitamina D y que presenten factores de riesgo cardiovascular preexistentes, la suplementación puede ser beneficiosa debido a la reducción de algunos desenlaces cardiovasculares.
- El riesgo de fracturas osteoporóticas se puede reducir con la suplementación de la vitamina D y calcio en personas mayores de 70 años, que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que presenten niveles de 25(OH) vitamina D <12 ng/ml.

Colombian consensus on vitamin D: recommendations from a panel of experts from the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, ACE 2025

Abstract

Background: The Colombian Association of Endocrinology (ACE) held this expert consensus to establish recommendations for screening and treatment of vitamin D deficiency, adapted to the needs of patients in Colombia.

Purpose: To unify the criteria on screening, diagnosis, treatment and clinical outcomes of vitamin D deficiency in Colombia, through a multidisciplinary approach.

Methodology: Between July 2023 and October 2024, the ACE used the Delphi methodology in a three-phase process. These included a systematic literature review, evaluation of primary (sarcopenia, osteoporosis, etc.) and secondary (asthma, cancer, etc.) outcomes, and the formulation and validation of recommendations using the GRADE system and peer reviews.

Results: Vitamin D deficiency was defined as 25(OH)D levels < 20 ng/ml. Routine screening was not recommended in the general population, including pregnant women. Screening could be considered in cancer patients with a history of gastrointestinal surgery. Routine vitamin D supplementation was not advised in pregnant women, people with prediabetes or type 2 diabetes mellitus, or to prevent cardiovascular events. However, five subgroups could benefit from supplementation:

1. Cancer patients with good-prognosis cancers.
2. Older adults with mild to moderate sarcopenia.
3. Pregnant women at risk for preeclampsia.

Highlights

- The importance of screening for vitamin D deficiency in oncology patients with the following criteria is highlighted: a history of gastrointestinal surgery, low sun exposure, and a good prognosis.
- To improve muscle strength and mass, vitamin D supplementation is recommended for patients with mild to moderate sarcopenia.
- It is important to consider that vitamin D supplementation in pregnant women at high risk of preeclampsia and with vitamin D deficiency may be beneficial.
- In patients with low vitamin D levels who have preexisting cardiovascular risk factors, supplementation may be beneficial due to the reduction of certain cardiovascular outcomes.

4. People with high cardiovascular risk.
5. People over 70 years of age to prevent fractures, especially in long-term care institutions.

Conclusions: An individualized approach to vitamin D supplementation is advised, focusing on specific groups with deficiency. Widespread use is discouraged. More research is needed in Colombia to evaluate the impact of these recommendations on clinical practice and long-term health outcomes.

Keywords: Vitamin D, deficiency, screening, treatment, risk, outcomes.

- The risk of osteoporotic fractures can be reduced with vitamin D and calcium supplementation in individuals over 70 years old living in long-term care institutions who have 25(OH) vitamin D levels <12 ng/ml.

Introducción

La vitamina D, también conocida como colecalciferol, es una hormona esteroidea esencial. Su función principal es regular la homeostasis del calcio, además de intervenir en la formación y resorción ósea, a través de su interacción con las glándulas paratiroides, los riñones y el intestino. La fuente principal de vitamina D es la producción endógena en la piel, que ocurre tras la exposición a la luz ultravioleta B (UVB) (1-4). Aunque la dieta actúa como una fuente alternativa de vitamina D, su contribución es menos significativa, cubriendo

solo el 20% de las necesidades corporales, sin embargo, su importancia aumenta en personas mayores, institucionalizadas o en las que viven en climas externos (por ejemplo, en invierno) (1).

La vitamina D, proveniente de diversas fuentes, se metaboliza en el hígado a 25-hidroxitamina D (25(OH)D o calcifediol). Este es el principal metabolito circulante que se emplea para evaluar el estado de la vitamina D (figura 1). Una hidroxilación adicional en los riñones o en otros tejidos extrarrenales produce 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D o calcitriol), la cual ejerce efectos endocrinos, autocrinos y paracrinos (2).

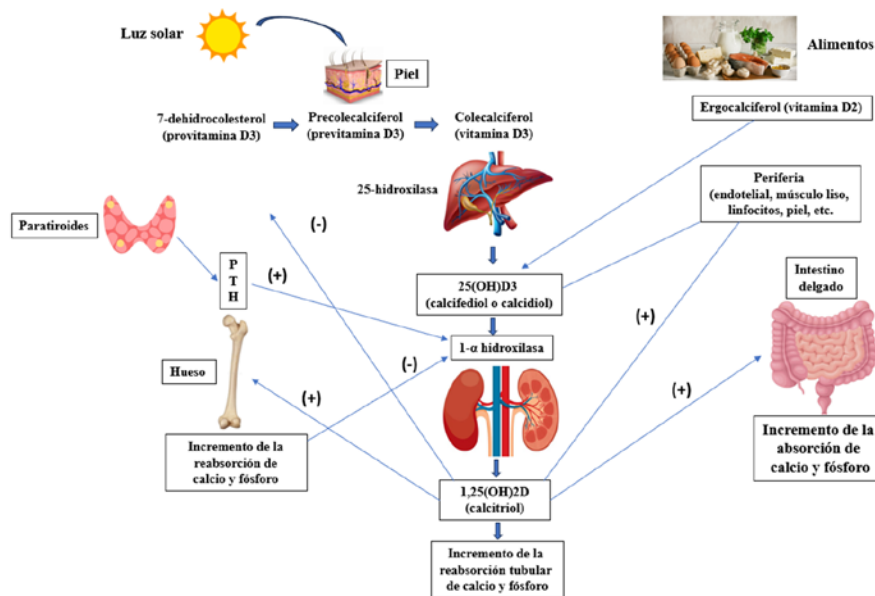


Figura 1. Obtención y metabolismo de la vitamina D

Nota: la vitamina D actúa más como una hormona que como una vitamina, ya que puede producirse por exposición a la radiación solar (UVB) sin necesidad de fuentes externas. Regula el metabolismo del calcio y el fósforo, favoreciendo el crecimiento y el remodelado óseo. Además, tiene efectos en tejidos como la piel, la próstata, los ganglios linfáticos, el intestino, las mamas, el páncreas, la médula espinal, el cerebro, la placenta y el sistema circulatorio.

Fuente: elaboración propia.

Aunque la vitamina D tiene una gran importancia fisiológica y efectos diversos, la evidencia clínica no siempre confirma sus beneficios teóricos. Las recomendaciones actuales sobre el tamizaje, el diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos en la literatura son heterogéneas, lo que puede generar incertidumbre en la práctica médica respecto al manejo adecuado de la suplementación con esta vitamina.

El presente consenso tiene como objetivo establecer directrices fundamentadas en la evidencia, con el propósito de estandarizar los criterios clínicos, mejorar la eficacia terapéutica y optimizar la utilización de recursos en el ámbito de la salud pública.

Metodología

Entre julio de 2023 y octubre de 2024, se conformó un grupo de trabajo multidisciplinario integrado por miembros de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), junto con una especialista en geriatría. Este equipo siguió un protocolo basado en la metodología Delphi para desarrollar recomendaciones de consenso sobre la tamización, el abordaje diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos relacionados con el déficit de vitamina D.

El estudio se dividió en tres fases. Primero se realizó una revisión sistemática de la literatura en bases de datos como Medline (PubMed), Embase, Scopus y Cochrane, para identificar la evidencia relevante. Se evaluó a la población con deficiencia de vitamina D que había recibido alguna forma de suplementación con colecalciferol, calcitriol, calcifediol o ergocalciferol y que presentó alguna asociación con diferentes desenlaces (que se clasificaron en primarios o secundarios, en virtud de la fuerza o magnitud de la evidencia científica disponible), clasificando así seis desenlaces primarios y seis desenlaces secundarios.

Los desenlaces primarios fueron: sarcopenia, osteoporosis, fracturas, caídas, desenlaces

cardiovasculares y diabetes *mellitus* tipo 2; mientras que los desenlaces secundarios fueron: asma, capacidad funcional (discapacidad), cáncer, infecciones respiratorias, COVID-19 y enfermedades autoinmunes.

Además, se evaluaron aspectos relacionados con la posología adecuada de vitamina D para su suplementación y la presentación comercial correspondiente según su principio activo. También se definieron las recomendaciones para la exposición solar en la prevención y el tratamiento del déficit de vitamina D. Todos estos aspectos aparecen en la tabla 1.

El sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)* se utilizó para evaluar la solidez de las recomendaciones y la calidad de la evidencia.

Finalmente, las recomendaciones propuestas fueron examinadas y validadas a través de un proceso riguroso de revisión por pares, con el propósito de garantizar su validez y aplicabilidad. La formulación de recomendaciones siguió un enfoque sistemático de ocho etapas (resumidas a continuación) y que se representan en la figura 2.

Estas etapas fueron:

1. Consideraciones éticas.
2. Recepción y evaluación inicial de los desenlaces seleccionados para evaluar.
3. Evaluación exhaustiva de la literatura existente (revisión sistemática) y consolidación de la evidencia.
4. Desarrollo y aplicación del cuestionario de dos rondas sucesivas.
5. Ronda de discusión, recopilación de respuestas y análisis estadístico y ajuste mediante iteración.
6. Reunión de cierre para la difusión y discusión de resultados presentación y consolidación de los resultados.
7. Validación del documento final.

Tabla 1. Objetivo general y específicos para la realización del consenso

Objetivo general	Unificar criterios para la tamización, el abordaje diagnóstico, el tratamiento y los desenlaces clínicos de la deficiencia de vitamina D, con un enfoque multidisciplinario, para los pacientes atendidos en Colombia.
Objetivos específicos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Definir a quién se le deben solicitar pruebas de tamizaje de vitamina D. 2. Establecer cuáles son los niveles de normalidad y la definición de deficiencia de vitamina D. 3. Establecer los métodos para medir y evaluar la deficiencia de vitamina D, según pruebas de laboratorio. 4. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D que reciban suplementación (y que presentan sarcopenia). 5. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D y suplementación, en relación con osteoporosis y fracturas. 6. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D que reciban suplementación, en relación específicamente con caídas. 7. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D en relación con la salud cardiovascular. 8. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2. 9. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia de vitamina D, suplementación y embarazo. 10. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D (y síndrome de ovario poliquístico). 11. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con asma. 12. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con la capacidad funcional. 13. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con cáncer. 14. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con infecciones respiratorias. 15. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con COVID-19. 16. Evaluar los desenlaces en pacientes con deficiencia y suplementación de vitamina D, en relación con enfermedades autoinmunes. 17. Determinar la dosis (posología) adecuada de vitamina D que debe suplementar. 18. Establecer cuál presentación comercial de vitamina D debe suplementarse, de acuerdo con su principio activo (colecalfiferol, calcitriol, calciferol o ergocalciferol). 19. Definir las recomendaciones para la exposición solar en la prevención y el manejo del déficit de vitamina D.

Fuente: elaboración propia.



Figura 2. Diagrama de flujo del proceso Delphi para la elaboración de las recomendaciones
Fuente: elaboración propia.

Consideraciones éticas

Este estudio fue clasificado como de riesgo mínimo, conforme a la Resolución n.º 8430/1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Previo al inicio del estudio, se formalizó un acuerdo de participación que garantizó la protección de la dignidad de los participantes (panelistas) del consenso y la integridad de los datos, asegurando que los mismos pudieran retirarse en cualquier momento sin consecuencias. En cumplimiento del principio ético de retiro voluntario, se debe declarar que uno de los panelistas decidió retirarse por razones personales, sin que esto afectara el desarrollo del consenso.

En cumplimiento con la Resolución n.º 2378/2008, se declara que la investigación fue patrocinada por la industria farmacéutica y que los panelistas recibieron compensación económica; no obstante, se garantiza que dicho patrocinio no influyó en los criterios de selección de los panelistas, en el desarrollo metodológico del panel

Delphi, ni en los resultados obtenidos, los cuales fueron gestionados de manera independiente por una consultora externa.

Es importante destacar que los métodos empleados en este estudio fueron cuidadosamente diseñados y ejecutados para cumplir con los principios éticos, garantizando la independencia de los resultados y la protección de los derechos y la dignidad de los participantes. Los lectores deben considerar estas implicaciones éticas al interpretar los hallazgos presentados. Además, se veló por la beneficencia, buscando que el estudio contribuyera al bienestar de los participantes y minimizara cualquier posible daño. Esto incluyó una evaluación continua de los riesgos y beneficios durante todo el desarrollo del estudio.

Adicionalmente, en concordancia con la Declaración de Helsinki, se estableció el compromiso de asegurar la transparencia en la divulgación de los resultados y el amparo de los derechos de los participantes.

Recepción y análisis inicial de los desenlaces a evaluar

El equipo asesor metodológico se reunió con los miembros del panel Delphi para definir los desenlaces primarios, aplicando preguntas tipo "PICO" (paciente, intervención, comparación y resultado). Para los desenlaces secundarios, se realizó una descripción detallada, que se sintetizó en tablas con el objetivo de presentar la mayor cantidad de evidencia disponible de manera estructurada y accesible.

Revisión sistemática de la literatura y síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos como Medline (PubMed), Embase, Scopus y Cochrane, centrada en artículos divulgados en inglés en los últimos 5 años. Las recomendaciones se calificaron en niveles de evidencia del I al V, con el propósito de reflejar solidez y profundidad de la investigación disponible. Para mantener la objetividad en las primeras rondas de discusión, la clasificación por niveles de evidencia no se compartió con el panel Delphi. Estos niveles se presentaron posteriormente, tras alcanzar un consenso preliminar, para respaldar las decisiones finales.

Desarrollo y aplicación del cuestionario

Con base en los desenlaces identificados y la evidencia recopilada, se elaboró un cuestionario de 161 preguntas en escala tipo Likert, con un rango de valores del 1 al 9. En la primera ronda, el cuestionario se distribuyó de forma anónima mediante Google Forms, garantizando la independencia de las respuestas y evitando el sesgo de conformidad grupal. En la segunda ronda, se implementó una retroalimentación controlada, proporcionando la mediana de las respuestas y comentarios generales del grupo, permitiendo a los expertos ajustar sus respuestas bajo el anonimato, siguiendo el proceso iterativo del método Delphi (figura 2).

Recopilación de respuestas, análisis estadístico y ronda de discusión

Se establecieron criterios específicos para alcanzar las conclusiones y recomendaciones del

consenso, de esta forma, se consideró que existía consenso a favor de una afirmación cuando la mediana de las respuestas grupales se situaba entre siete y nueve; consenso en contra de la afirmación cuando la mediana se encontraba entre uno y tres; y disenso cuando la mediana se ubicaba entre cuatro y seis. Dado que la primera ronda no logró un consenso suficiente, se procedió a una segunda ronda en la que se evaluaron nuevamente los 12 desenlaces. En esta segunda ronda, se aplicó la escala tipo Likert para definir los desenlaces principales.

Reunión de cierre para la difusión y discusión de resultados

Tras la recopilación de los resultados, se realizó una reunión final para socializar los hallazgos y seleccionar los desenlaces más importantes. Los panelistas identificaron los seis desenlaces claves para su desarrollo y profundización en el consenso, tomando en cuenta su pertinencia e impacto en la práctica clínica.

Validación del documento final

El documento fue revisado por los expertos del consenso y posteriormente aprobado para su publicación.

Resultados

El proceso Delphi se llevó a cabo en varias rondas, permitiendo la consolidación de la opinión de los expertos, mediante un proceso de retroalimentación controlada. A lo largo del consenso, se alcanzó un acuerdo significativo en aspectos claves, lo que permitió establecer lineamientos para la práctica clínica en el contexto colombiano. Los principales resultados de este consenso se presentan a continuación, organizados en cuatro áreas: tamización, diagnóstico, tratamiento y desenlaces clínicos.

Tamización para la evaluación del estado de la vitamina D

En cuanto a la tamización inicial en personas asintomáticas (tabla 2), tanto en la primera como en la segunda iteración, la mediana de respuestas indicó una clara recomendación de no realizar tamizaje universal, con una participación del

100% de los expertos. De manera similar, para las mujeres asintomáticas que no se encuentran en estado de gestación, la recomendación fue consistente con la no indicación del tamizaje.

Por otro lado, en poblaciones de riesgo como pacientes con cáncer y poca exposición a la luz solar, se observó un consenso entre los expertos que sugiere la tamización en esta población. Los estudios indican que niveles elevados de 25(OH)D al momento del diagnóstico están asociados con una mayor supervivencia (3), sin embargo, en pacientes con cáncer (en cuidados paliativos), la

recomendación fue menos clara, con una mediana de 6,5 en la primera iteración, que disminuyó a 6 en la segunda. Para aquellos pacientes con cáncer y antecedente de cirugía gastrointestinal, el consenso fue más fuerte, manteniéndose una mediana de 8 en ambas iteraciones.

En última instancia, la cuestión referente al tamizaje en pacientes con trastornos de fotosensibilidad fue eliminada después de la primera iteración, debido a la ausencia de consenso o relevancia clínica apreciable en este grupo particular.

Tabla 2. Resultados de la iteración sobre el tamizaje de la vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de los expertos
En personas asintomáticas, no se recomienda el tamizaje para evaluar la presencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D, definida como niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml.	9	8,5	100%
En mujeres asintomáticas que no se encuentran en estado de gestación, no se recomienda el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	8,5	8,5	100%
En pacientes con cáncer y poca exposición a la luz solar, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	7	7,5	100%
En pacientes con cáncer que se encuentren en cuidados paliativos, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	6,5	6	100%
En pacientes con cáncer y antecedente de cirugía gastrointestinal, se debe realizar el tamizaje para insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	8	8	100%

Fuente: elaboración propia.

Criterios diagnósticos

En relación con los criterios diagnósticos (tabla 3), se ha determinado que los niveles

considerados "normales" para la 25(OH)D están entre 20 y 50 ng/ml. A lo largo de este consenso, cuando se hace referencia a los

“niveles”, “concentraciones” o “valores” en suero de vitamina D, nos estamos refiriendo a la 25(OH)D, salvo que se indique lo contrario. Este rango fue ampliamente aceptado como “adecuado” para la práctica clínica en el contexto colombiano. Además, se destacó que los niveles <12 ng/ml son especialmente relevantes para guiar el diagnóstico y el manejo clínico en las poblaciones objetivo de este consenso (y se definió como deficiencia clínicamente relevante o severa).

Es fundamental señalar que las concentraciones séricas de 25(OH)D pueden guiar la implementación de estrategias de suplementación basadas en los requerimientos clínicos. Los niveles <12 ng/ml suelen asociarse con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas y

óseas, lo que puede requerir intervenciones más intensivas. En cambio, niveles entre 12 y 20 ng/ml podrían abordarse con dosis de mantenimiento o ajustes moderados en el tratamiento. Una concentración adecuada de 25(OH)D es aquella que permite mantener los niveles de la hormona paratiroidea (*PTH*, sigla en inglés de *parathyroid hormone*) dentro de los límites normales, evitando así complicaciones asociadas. Por lo general, los niveles de 25(OH)D >20 ng/ml se consideran adecuados en la práctica clínica, subrayando la importancia de personalizar la suplementación, de acuerdo con los parámetros específicos del paciente y los objetivos terapéuticos establecidos por las guías actuales (4-5).

Tabla 3. Criterios diagnósticos para la deficiencia de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Niveles de “normalidad” para la 25(OH)D: 20–50 ng/ml	8	8	100%
Niveles de 25(OH)D <20 ng/ml que se consideran como “deficiencia”	8,5	8	100%
Niveles de 25(OH)D <12 ng/ml que se consideran como “deficiencia clínicamente relevante”	9	9	100%

Nota: 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; ng/ml: nanogramos por mililitro.

Fuente: elaboración propia.

Criterios para la toma de la muestra en la evaluación de los niveles de vitamina D

El consenso alcanzado en relación con la toma de la muestra para la medición de los niveles de vitamina D en la práctica clínica fue claro y consistente a lo largo de las dos iteraciones del proceso Delphi (tabla 4). Se estableció que la medición de la vitamina D debe realizarse en suero, a través de muestras de sangre obtenidas

por venopunción, lo cual es el estándar en la práctica clínica.

Además, se consensó que la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (*LC-MS/MS*, según sus siglas en inglés) es el método *gold standard* para analizar la vitamina D, destacando por su especificidad, sensibilidad y capacidad de analizar múltiples metabolitos a la vez.

Por otro lado, aunque los métodos de inmunoensayo son los más utilizados en los laboratorios clínicos debido a su automatización y rapidez en la obtención de resultados, los expertos señalaron las desventajas de estos métodos, como la variabilidad de los resultados, una menor precisión en los metabolitos, una

menor sensibilidad o interferencias con otras moléculas o componentes del suero.

Entre las limitaciones, se mencionaron la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados y la interferencia (significativa) que se puede presentar en los resultados.

Tabla 4. Resultados de las iteraciones sobre los criterios para la toma de la muestra en la medición de los niveles de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de expertos
La medición de vitamina D en la práctica clínica se realiza en suero, a través de muestras de sangre obtenidas por venopunción.	9	9	100%
La cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (<i>LC-MS/MS</i>) es el método <i>gold standard</i> para la determinación analítica de la vitamina D, dada su especificidad y sensibilidad sobre las otras pruebas y su habilidad para analizar múltiples metabolitos de forma simultánea.	9	9	100%
Los métodos inmunoanalíticos son los más utilizados en los laboratorios clínicos para la medición de vitamina D, por su automatización y rapidez en los resultados, sin embargo, las desventajas de estos métodos son la falta de especificidad en los anticuerpos utilizados y la interferencia (significativa) que se puede presentar en los resultados.	9	9	100%

Fuente: elaboración propia.

Dosis de vitamina D que debe ser suplementada

Los resultados obtenidos de la evaluación sobre la suplementación de vitamina D muestran

un consenso generalizado entre los expertos, con una participación del 100% (tabla 5).

A lo largo de este documento (y en los casos especiales cuando se hace referencia a la

suplementación con vitamina D) se utilizarán los términos “vitamina D” y “colecalfiferol” de manera indistinta (a menos que se especifique lo contrario).

En este sentido, para población adulta, se recomienda una dosis mensual de vitamina D de 60000 unidades internacionales (UI), equivalentes a 2000 UI/día, para alcanzar una concentración adecuada en sangre (≥ 20 ng/ml). En pacientes pediátricos, la dosis máxima tolerada se define como una dosis de 1000 UI/día para niños de 0 a 12 meses y de 2000 UI/día para niños de 1 a 10 años.

Se considera que la suplementación de vitamina D en forma de *spray* bucal (2000 UI/día) y gotas orales (2000 UI/día) es igualmente efectiva para elevar los niveles en sangre en pacientes entre los 3 y 18 años.

Para adultos, la dosis máxima de vitamina D se establece en 4000 UI/día. En adultos con sobrepeso u obesidad y prediabetes, se mantiene la misma dosis máxima de 4000 UI/día, sin que se evidencie un aumento en el riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria o nefrolitiasis.

Adicionalmente, se considera el concepto de “megadosis” de vitamina D, cuando la dosis supera las 100 000 UI a la semana o las 200 000 UI de colecalfiferol en una sola administración, las cuales han demostrado que aumentan las concentraciones séricas de vitamina D de manera rápida. No obstante, estas dosis se han asociado con un aumento significativo en el riesgo de hipercalcemia o de hipercalciuria (6-7). Estas “megadosis” podrían tener utilidad en pacientes críticamente enfermos, como lo demuestra una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, donde se utilizaron dosis entre 50000 UI/día hasta 540000 UI (en dosis única), evidenciando que la suplementación con vitamina

D redujo significativamente la mortalidad general (riesgo relativo (RR): 0,78; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,62-0,97; $p=0,03$; $I^2=35\%$) (8-9).

Por otra parte, se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D afecta negativamente la fuerza muscular, específicamente en la disminución de las fibras musculares tipo II, las cuales son esenciales para los movimientos rápidos y de alta intensidad; no obstante, las “megadosis” no han demostrado beneficio en la reducción del riesgo de caídas o de fracturas y pueden, incluso, incrementar su riesgo en algunos casos, tal como se encontró en un estudio en donde se suministraron dosis anuales de vitamina D de 500 000 UI, observándose un mayor número de caídas y de fracturas en el grupo tratado con vitamina D, en comparación con el grupo placebo (6).

Adicionalmente, las dosis de vitamina D (en presentaciones comerciales de 100 000 UI, mensuales), aportan en promedio 3333 UI/día de la vitamina, lo cual se podría traducir en una mayor adherencia al tratamiento. Estas presentaciones son capaces de lograr el objetivo de “normalizar” los niveles de 25(OH)D en menor tiempo (respecto a otras presentaciones de colecalfiferol y esquemas con dosis promedio diarias) y con un buen perfil de seguridad. Algunos esquemas recomiendan una tableta mensual por tres a seis meses (evaluando el nivel de 25(OH)D en sangre al cabo de este tiempo, para evitar la sobredosificación), mientras que otros sugieren suministrar esta dosis trimestralmente; sin embargo, se esperan resultados a largo plazo sobre su efecto en desenlaces metabólicos y no metabólicos mayores y en diferentes subgrupos poblacionales para determinar sus indicaciones específicas.

Tabla 5. Resultados de las iteraciones sobre las dosis de vitamina D a suplementar, en niños y adultos

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Para adultos, se recomienda una dosis de 60000 UI mensuales (equivalentes a 2000 UI/día) de suplementación de vitamina D para alcanzar una adecuada concentración en sangre (entre 20 y 50 ng/ml).	7,5	8	100%
Para pacientes pediátricos, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D se define como: a. 1000 UI/día para niños de 0 a 12 meses. b. 2000 UI/día para niños de 1 a 10 años.	6,5 5	-	100%
La suplementación de vitamina D en <i>spray</i> bucal (2000 UI/día) y gotas orales (2000 UI/día) en pacientes entre los 3 y los 18 años es igualmente efectiva para elevar los niveles séricos de vitamina D.	7	7,5	100%
En adultos, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D es la equivalente a 4000 UI/día.	6	5,5	100%
En adultos con sobrepeso u obesidad y prediabetes, la dosis máxima recomendada de suplementación de vitamina D es equivalente a 4000 UI/día y no se ha evidenciado aumento en el riesgo de hipercalcemia, hipercalciuria o nefrolitiasis.	7,5	7,5	100%
En mujeres posmenopáusicas, la dosis oral de mantenimiento para la suplementación de vitamina D es 2000-4000 UI/día.	7	7	100%

Nota: UI: unidades internacionales.

Fuente: elaboración propia.

¿Cuál vitamina D debe suplementarse según su principio activo (colecalciferol, calcifediol, calcitriol o ergocalciferol)?

Colecalciferol

Es la forma preferida de suplementación de vitamina D y se considera la primera opción, tanto para el tratamiento como para la profilaxis, al no

interferir con el metabolismo del calcio ni con otros componentes de la regulación hormonal (10). Se destaca su eficacia superior al ergocalciferol en la elevación de los niveles séricos de 25(OH)D. Además, es aceptado internacionalmente en el tratamiento de la osteoporosis.

Calcifediol

Se recomienda su uso en pacientes con falla hepática o síndrome de malabsorción intestinal

severo. Se considera más potente y rápido que el colecalciferol para elevar los niveles de 25(OH)D y debe ser utilizado como primera opción cuando el colecalciferol no es efectivo o cuando se requiera una elevación rápida de los niveles séricos. Se considera beneficioso para adultos mayores, especialmente en aquellos con comorbilidades y polifarmacia (10).

Para tratar la deficiencia de vitamina D y prevenirla en pacientes con riesgos identificados, se recomienda una cápsula (0,266 mg) una vez al mes. Esta misma dosis también se sugiere como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis. En algunos pacientes, podrían ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En estos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana y siempre debe individualizarse el tiempo de uso, de acuerdo con las indicaciones y los objetivos planteados.

Calcitriol

Su indicación está claramente establecida para condiciones que perturban el metabolismo intrínseco de la vitamina D (por ejemplo:

enfermedad renal crónica o en presencia de hipoparatiroidismo). Estos resultados subrayan la importancia del colecalciferol como la opción principal en la suplementación de vitamina D, mientras que el calcifediol y el calcitriol son considerados en situaciones clínicas específicas donde se requieren alternativas más potentes o rápidas (11).

Ergocalciferol

En cuanto al ergocalciferol (o vitamina D₂), en un estudio retrospectivo con 1446 pacientes con dosis heterogéneas de la molécula se evidenció un aumento en los niveles de 25(OH)D, de 20 ng/ml a 30 ng/ml en un periodo de seis meses (12); no obstante, comparado con el colecalciferol, ha demostrado ser menos efectivo en incrementar la concentración de 25(OH)D (13). Adicionalmente, se han encontrado otros efectos en la regulación de los niveles de la PTH (14).

Los resultados de las iteraciones, en relación con cuál tipo de vitamina D (según su principio activo) debe ser suplementada, se encuentran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de las iteraciones sobre el tipo de principio activo de vitamina D a suplementar

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
En cuanto al colecalciferol:			
Es la forma de suplementación de vitamina D que garantiza que los pacientes con deficiencia alcancen niveles óptimos, por lo que debe ser usada y prescrita en la mayoría de los casos.	a. 8	a. 8	100%
Es la forma de suplementación de vitamina D aceptada internacionalmente en el tratamiento de la osteoporosis.	b. 8,5	b. 8,5	
Debe ser considerado como la primera opción de suplementación de vitamina D, tanto para el tratamiento como para profilaxis de dicha deficiencia.	c. 8	c. 8	
Tiene una mayor eficacia respecto al ergocalciferol (como suplementación de vitamina D) para elevar los niveles séricos de 25(OH)D.	d. 8	d. 8	

<p>En cuanto al calcifediol:</p> <p>Debe formularse como suplementación de vitamina D en pacientes con falla hepática o síndrome de malabsorción intestinal severo.</p> <p>Es más potente y rápido que el colecalciferol como suplementación de vitamina D, para elevar los niveles de 25(OH)D.</p> <p>Debe ser utilizado como primera opción en la suplementación de vitamina D, cuando con el uso de colecalciferol no se mejoren los niveles de 25(OH)D o cuando una elevación rápida de los niveles sea necesaria.</p> <p>Es más beneficioso para suplementar vitamina D en los adultos mayores en comparación con el colecalciferol, dado que aumenta rápidamente los niveles séricos y alcanza niveles óptimos, especialmente en aquellos con comorbilidades y polifarmacia.</p>	<p>a. 8,5</p> <p>b. 8,5</p> <p>c. 8</p> <p>d. 8</p>	<p>a. 9</p> <p>b. 8,5</p> <p>c. 8</p> <p>d. 7,5</p>	<p>100%</p>
<p>La indicación para el uso de calcitriol como suplementación de vitamina D, incluye a las alteraciones del metabolismo intrínseco de la vitamina; por ejemplo, la insuficiencia renal o el hipoparatiroidismo.</p>	<p>9</p>	<p>9</p>	<p>100%</p>

Fuente: elaboración propia.

Exposición solar en la prevención y el manejo del déficit de vitamina D

El grupo de expertos definió varios criterios en la evaluación de este ítem, estos fueron: uso de bloqueador solar, exposición a rayos ultravioleta artificiales, exposición solar recomendada, exposición solar excesiva y protección ocular. En este sentido, los resultados que más comúnmente se encuentran en la literatura, fueron los siguientes:

Uso de bloqueador solar

Existe consenso en que el uso de bloqueador solar o pantalla solar de amplio espectro (protección UVB y UVA) no afecta significativamente la síntesis de vitamina D durante la exposición solar.

Exposición a rayos ultravioleta artificiales

La exposición a rayos UV de manera artificial no se recomienda como método para la síntesis de vitamina D, ni para la prevención o manejo de su déficit.

Exposición solar recomendada

Para la síntesis de vitamina D, se recomienda una exposición solar de 5–15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m. La frecuencia de exposición puede ser muy variable, aunque al inicio podría recomendarse de una a dos veces por semana, aunque este tiempo debe guiarse (idealmente) por el índice de rayos ultravioleta (UVI, según sus siglas en inglés) local, además de tener en cuenta los múltiples aspectos clínicos, epidemiológicos, enfermedades de base, fototipo de piel, entre otros (15).

Exposición solar excesiva

No ofrece beneficios adicionales para la síntesis o el manejo del déficit de vitamina D.

Protección ocular

Se recomienda protección ocular contra los rayos ultravioleta durante la exposición solar.

En la tabla 7 se exponen los resultados de las iteraciones, respecto a la exposición solar y sus

indicaciones en el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Tabla 7. Resultados de las iteraciones sobre exposición solar y deficiencia de vitamina D

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
El uso de bloqueador solar o pantalla solar, diario o recreacional, de amplio espectro con protección para rayos UVB y UVA, no afecta la síntesis de vitamina D durante la exposición solar.	2	2	100%
La exposición a rayos ultravioleta de manera artificial no está recomendada como mecanismo para la síntesis de vitamina D, prevención o manejo de su déficit.	7	7,5	100%
Se recomienda la exposición solar entre 5 y 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para la síntesis de vitamina D, la prevención y el manejo de su déficit (iniciando con una frecuencia de exposición de una a dos veces por semana); sin embargo, el tiempo de exposición permitido debe guiarse por el <i>UVI</i> local, condiciones de salud de base, entre otros aspectos.	8	8	100%
A las personas con piel de fototipo V, se les recomienda un mayor tiempo de exposición solar, entre 25 y 40 minutos, entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para la síntesis de vitamina D, prevención y manejo de su déficit (iniciando con una frecuencia de exposición de una a dos veces por semana).	8	8	100%
No hay ninguna ventaja ante una exposición solar excesiva para la síntesis, prevención y manejo del déficit de vitamina D.	7,5	8	100%
Se recomienda que durante la exposición solar para la síntesis, la prevención y el manejo del déficit de vitamina D, haya protección ocular contra los rayos ultravioleta.	8	9	100%

Nota: UVA: radiación ultravioleta A; UVB: radiación ultravioleta B; UVI: índice de rayos ultravioleta.

Fuente: elaboración propia.

Desenlaces clínicos evaluados

La selección de recomendaciones Delphi se basó en la evidencia científica, para la cual

se desarrolló una búsqueda de tipo revisión sistemática (tabla 8).

Tabla 8. Criterios y pautas de la búsqueda sistemática de la literatura en las diferentes bases de datos

PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), mejora los desenlaces relacionados con la sarcopenia (O)?

Pubmed: (("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D levels"[tiab] OR "insufficient vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D"[Mesh] OR "vitamin D supplementation"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab] OR "vitamin D therapy"[tiab]) AND ("Sarcopenia"[Mesh] OR "sarcopenia"[tiab] OR "muscle mass"[tiab] OR "muscle strength"[tiab] OR "muscle function"[tiab] OR "muscle performance"[tiab]))

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D' OR 'insufficient vitamin D') AND ('vitamin D'/exp OR 'vitamin D supplementation' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp OR 'vitamin D therapy') AND ('sarcopenia'/exp OR 'muscle mass' OR 'muscle strength' OR 'muscle function' OR 'muscle performance')

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D" OR "insufficient vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D supplementation" OR "vitamin D therapy" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND TITLE-ABS-KEY ("sarcopenia" OR "muscle mass" OR "muscle strength" OR "muscle function" OR "muscle performance"))

Cochrane: ("vitamin D" AND "sarcopenia") AND ("muscle strength" OR "frailty")

PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de osteoporosis y fracturas (O)?

Pubmed: ("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab] OR "Vitamin D"[Mesh]) AND ("Osteoporosis"[Mesh] OR "osteoporosis"[tiab] OR "bone density"[tiab] OR "bone loss"[tiab]) AND ("Fractures, Bone"[Mesh] OR "bone fractures"[tiab] OR "fracture risk"[tiab] OR "fractures"[tiab]))

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D') AND ('vitamin D'/exp OR 'vitamin D supplementation' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('osteoporosis'/exp OR 'osteoporosis' OR 'bone density' OR 'bone loss') AND ('bone fracture'/exp OR 'fractures' OR 'fracture risk')

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY ("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone density" OR "bone loss") AND TITLE-ABS-KEY ("bone fractures" OR "fracture risk" OR "fractures"))

Cochrane: ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D" OR "low vitamin D" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("fractures" OR "bone fractures" OR "hip fractures" OR "fracture prevention" OR "fracture risk") AND ("osteoporosis" OR "bone density" OR "bone health")

PICO: En mujeres embarazadas con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de parto pretérmino, diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal e hipocalcemia neonatal (O)?

Pubmed: ("Vitamin D deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[Mesh] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("pregnancy"[Mesh] OR "pregnant women"[tiab]) AND ("preterm birth"[Mesh] OR "preterm birth"[tiab] OR "preterm labor"[tiab] OR "diabetes, gestational"[Mesh] OR "gestational diabetes"[tiab] OR "preeclampsia"[Mesh] OR "hypertensive disorders of pregnancy"[tiab] OR "fetal growth restriction"[Mesh] OR "intrauterine growth restriction"[tiab] OR "low birth weight"[Mesh] OR "low birth weight"[tiab] OR "perinatal mortality"[Mesh] OR "neonatal mortality"[tiab] OR "neonatal hypocalcemia"[tiab])

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D deficiency' OR 'low vitamin D') AND ('vitamin D supplementation'/exp OR 'vitamin D' OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnant women') AND ('preterm birth'/exp OR 'preterm labor' OR 'gestational diabetes'/exp OR 'diabetes, gestational' OR 'preeclampsia'/exp OR 'hypertensive disorders of pregnancy' OR 'intrauterine growth restriction'/exp OR 'low birth weight'/exp OR 'fetal growth restriction' OR 'perinatal mortality'/exp OR 'neonatal mortality' OR 'neonatal hypocalcemia')

Scopus: (TITLE-ABS-KEY("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND TITLE-ABS-KEY("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND TITLE-ABS-KEY("pregnancy" OR "pregnant women") AND TITLE-ABS-KEY("preterm birth" OR "preterm labor" OR "gestational diabetes" OR "diabetes, gestational" OR "preeclampsia" OR "hypertensive disorders of pregnancy" OR "intrauterine growth restriction" OR "fetal growth restriction" OR "low birth weight" OR "perinatal mortality" OR "neonatal mortality" OR "neonatal hypocalcemia"))

Cochrane: ("vitamin D deficiency" OR "low vitamin D") AND ("vitamin D supplementation" OR "cholecalciferol" OR "ergocalciferol") AND ("pregnancy" OR "pregnant women") AND ("preterm birth" OR "preterm labor" OR "gestational diabetes" OR "diabetes, gestational" OR "preeclampsia" OR "hypertensive disorders of pregnancy" OR "intrauterine growth restriction" OR "fetal growth restriction" OR "low birth weight" OR "perinatal mortality" OR "neonatal mortality" OR "neonatal hypocalcemia")

PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo (C), reduce el riesgo de insuficiencia cardiaca, mortalidad cardiovascular, fibrilación auricular, accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria y angina inestable (O)?

Pubmed: ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[tiab] OR "Cardiovascular Mortality"[tiab] OR "cardiovascular death"[tiab] OR "Atrial Fibrillation"[Mesh] OR "atrial fibrillation"[tiab] OR "Stroke"[Mesh] OR "cerebrovascular accident"[tiab] OR "Myocardial Infarction"[Mesh] OR "myocardial infarction"[tiab] OR "Revascularization"[tiab] OR "angioplasty"[tiab] OR "Angina, Unstable"[Mesh] OR "unstable angina"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('heart failure'/exp OR 'atrial fibrillation'/exp OR 'stroke'/exp OR 'myocardial infarction'/exp OR 'unstable angina'/exp) AND ('cardiovascular mortality' OR 'major adverse cardiovascular events') AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'kidney diseases'/exp)

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("heart failure" OR "atrial fibrillation" OR "stroke" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina")) AND (TITLE-ABS-KEY ("cardiovascular mortality" OR "major adverse cardiovascular events")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases"))

Cochrane: ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("heart failure" OR "atrial fibrillation" OR "stroke" OR "myocardial infarction" OR "unstable angina" OR "cardiovascular mortality" OR "major adverse cardiovascular events") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases")

PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo o sin suplementación (C), mejora los desenlaces relacionados con el control glicémico, la resistencia a la insulina, la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la incidencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares, y la progresión de la diabetes mellitus tipo 2 (O)?

Pubmed: ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR "type 2 diabetes"[tiab] OR "T2DM"[tiab]) AND ("Glycemic control"[tiab] OR "insulin resistance"[tiab] OR "HOMA-IR"[tiab] OR "HbA1c"[tiab] OR "microvascular complications"[tiab] OR "macrovascular complications"[tiab] OR "retinopathy"[tiab] OR "neuropathy"[tiab] OR "nephropathy"[tiab] OR "cardiovascular disease"[tiab] OR "stroke"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('diabetes mellitus type 2'/exp OR 'type 2 diabetes') AND ('HbA1c' OR 'insulin resistance'/exp OR 'retinopathy'/exp OR 'neuropathy'/exp OR 'nephropathy'/exp) AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'stroke'/exp OR 'cardiovascular disease'/exp)

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2")) AND (TITLE-ABS-KEY ("HbA1c" OR "insulin resistance" OR "retinopathy" OR "neuropathy" OR "nephropathy")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "stroke" OR "cardiovascular disease"))

Cochrane: ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("type 2 diabetes" OR "diabetes mellitus type 2") AND ("HbA1c" OR "glycemic control" OR "insulin resistance" OR "retinopathy" OR "neuropathy" OR "nephropathy") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "stroke" OR "cardiovascular disease")

PICO: En pacientes con deficiencia de vitamina D (P), ¿la suplementación con vitamina D (I), en comparación con el placebo o sin suplementación (C), reduce el riesgo de incidencia, progresión, recurrencia y mortalidad por cáncer, mejora la respuesta al tratamiento oncológico y la supervivencia global, y contribuye a una mejor calidad de vida relacionada con el cáncer (O)?

Pubmed: ("Vitamin D Deficiency"[Mesh] OR "vitamin D deficiency"[tiab] OR "low vitamin D"[tiab]) AND ("Vitamin D supplementation"[tiab] OR "vitamin D"[tiab] OR "cholecalciferol"[tiab] OR "ergocalciferol"[tiab]) AND ("Neoplasms"[Mesh] OR "cancer"[tiab] OR "tumor"[tiab] OR "malignancy"[tiab] OR "carcinoma"[tiab]) AND ("incidence"[tiab] OR "progression"[tiab] OR "recurrence"[tiab] OR "mortality"[tiab] OR "cancer-specific mortality"[tiab] OR "overall survival"[tiab] OR "response to treatment"[tiab] OR "quality of life"[tiab]) AND (humans[MeSH Terms])

Embase: ('vitamin D deficiency'/exp OR 'vitamin D supplementation'/exp OR 'cholecalciferol'/exp OR 'ergocalciferol'/exp) AND ('breast cancer'/exp OR 'colorectal cancer'/exp OR 'lung cancer'/exp OR 'prostate cancer'/exp) AND ('mortality'/exp OR 'overall survival'/exp OR 'progression'/exp OR 'recurrence'/exp) AND [humans]/lim NOT ('osteoporosis'/exp OR 'bone diseases'/exp OR 'vitamin D metabolism'/exp OR 'kidney diseases'/exp)

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol)) AND (TITLE-ABS-KEY ("breast cancer" OR "colorectal cancer" OR "lung cancer" OR "prostate cancer")) AND (TITLE-ABS-KEY ("mortality" OR "overall survival" OR "progression" OR "recurrence")) AND NOT (TITLE-ABS-KEY ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases"))

Cochrane: ("vitamin D deficiency" OR "vitamin D supplementation" OR cholecalciferol OR ergocalciferol) AND ("breast cancer" OR "colorectal cancer" OR "lung cancer" OR "prostate cancer") AND ("mortality" OR "overall survival" OR "progression" OR "recurrence") NOT ("osteoporosis" OR "bone diseases" OR "vitamin D metabolism" OR "kidney diseases")

Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones del grupo de consenso sobre el tamizaje, el diagnóstico y la toma de la muestra, para medir los niveles de vitamina D, el tratamiento y la exposición solar

Recomendación 1. No se recomienda la tamización universal en personas asintomáticas

GRADE

Calidad de la evidencia: fuerte.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Justificación

Una revisión exhaustiva de la evidencia sobre la tamización para la deficiencia de vitamina D en adultos encontró que no hay estudios que evalúen directamente los beneficios o daños de la tamización universal en personas asintomáticas. La revisión incluyó 46 estudios con 16205 participantes, donde los resultados indicaron, además, que el tratamiento para la deficiencia de vitamina D no mostraba beneficios significativos en cuanto a mortalidad, fracturas, caídas, diabetes, eventos cardiovasculares, cáncer, depresión u otros eventos adversos. Los resultados también fueron inconsistentes respecto a la mejora en la función física y en la incidencia de infecciones. En general, la evidencia sugiere que la tamización de rutina para deficiencia de vitamina D en personas asintomáticas no ofrece beneficios claros en la salud en general y no se recomienda su implementación generalizada (16). De acuerdo con las discusiones y conceptos que surgieron en el desarrollo de este consenso, los expertos sugieren llevar a cabo la medición de la 25(OH) D en pacientes con diagnóstico de osteoporosis, teniendo en cuenta que, valores iguales o mayores de 12 ng/ml, no han demostrado modificar el riesgo de fracturas; sin embargo, la presencia de deficiencia de vitamina D (sin una suplementación adecuada), puede interferir negativamente con la respuesta al tratamiento farmacológico de la osteoporosis.

Recomendación 2. Se recomienda realizar tamización de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos de buen pronóstico, con antecedentes

de cirugía gastrointestinal y baja exposición a la luz solar

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil a favor.

Justificación

La deficiencia de vitamina D es común en pacientes oncológicos y su identificación y tratamiento puede mejorar los resultados clínicos en ciertos subgrupos. La suplementación ha mostrado un mayor impacto en la mortalidad por cáncer, más que en la incidencia (en ciertos subgrupos), p. ej.:

- a. Pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal: estos pacientes tienen un riesgo elevado de deficiencia de vitamina D debido a una mayor prevalencia de malabsorción tras las intervenciones quirúrgicas. En un estudio retrospectivo que incluyó a 706 pacientes con cáncer, el 72% presentaba deficiencia de vitamina D, con niveles promedio de 12,2 ng/ml. La cirugía gastrointestinal fue un factor predictivo clave de esta deficiencia, lo que podría justificar la tamización en este subgrupo (17).
- b. Pacientes con baja exposición a la luz solar: la baja exposición solar es un factor importante en el desarrollo de la deficiencia de vitamina D, especialmente en pacientes con limitaciones físicas o que pasan mucho tiempo en interiores, como aquellos en tratamiento paliativo o adyuvante. Este grupo mostró niveles significativamente bajos de vitamina D en estudios retrospectivos, lo que podría apoyar la recomendación de tamización en estos pacientes (17).
- c. Pacientes con cáncer de buen pronóstico y supervivencia prolongada (>4 años): la suplementación con vitamina D ha demostrado ser beneficiosa para reducir la mortalidad por cáncer en pacientes con supervivencia prolongada. El estudio VITAL mostró una disminución en la mortalidad por cáncer a partir del cuarto año de seguimiento (*hazard ratio* o *HR*, según

sus siglas en inglés: 0,83 [IC 95%: 0,67–1,02]) (3). Este beneficio tardío podría indicar la tamización y suplementación con vitamina D en pacientes con cánceres de buen pronóstico y con supervivencia prolongada.

- d. Pacientes con índice de masa corporal (IMC) normal y afroamericanos: en el estudio VITAL, los pacientes con IMC <25 (en kg/m²) mostraron una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo (HR: 0,76 [IC 95%: 0,63–0,90]) (3), lo que sugiere que la suplementación con vitamina D puede ser más efectiva en este subgrupo. Adicionalmente, los pacientes afroamericanos (debido a una menor síntesis cutánea de vitamina D), tienden a tener niveles más bajos de esta vitamina. Aunque la reducción en la incidencia de cáncer en este grupo no fue estadísticamente significativa (HR: 0,77 [IC 95 %: 0,59–1,01]) (3), la tendencia observada sugiere que la tamización podría ofrecer beneficios, justificados por un mayor riesgo de deficiencia en esta población.

Conclusión

La evaluación de la deficiencia de vitamina D en pacientes oncológicos debe priorizarse en aquellos con antecedentes de cirugía gastrointestinal y con limitada exposición a la luz solar, y en tipos de cáncer asociados con buen pronóstico y supervivencia prolongada.

Recomendación 3. No se recomienda el tamizaje universal para la deficiencia de vitamina D en gestantes (tabla 9)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Justificación

Los estudios han identificado que las gestantes con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D son aquellas con IMC elevado, baja exposición solar o población de raza negra; sin embargo, la evidencia clínica indica que los beneficios de la

suplementación se concentran principalmente en mujeres con alto riesgo de preeclampsia (más no en todas las gestantes con niveles bajos de vitamina D). Un enfoque dirigido permite evitar intervenciones innecesarias y optimizar el uso de recursos.

Factores de riesgo clave para deficiencia de vitamina D:

- IMC elevado (≥ 30): en el estudio DALI, las mujeres con un IMC ≥ 30 presentaron un riesgo de 4,6 veces mayor de deficiencia de vitamina D (*odds ratio* (OR): 4,6 [IC 95%: 2,3–9,2]); sin embargo, en este estudio, aunque la suplementación fue efectiva para corregir la deficiencia, no se observaron beneficios claros en la prevención de complicaciones como la diabetes *mellitus* gestacional (DMG) (18).
- Baja exposición solar: un estudio de base poblacional sobre los efectos del clima, la exposición al sol y la dieta sobre los niveles de vitamina D en mujeres embarazadas, mostró que la exposición al sol juega un papel importante en los niveles de vitamina D. Las mujeres con una mayor exposición solar tenían un 25% menos de riesgo de deficiencia de vitamina D, en comparación con aquellas con menor exposición (OR: 0,75 [IC 95 %: 0,57–0,98]). Este hallazgo resalta la relevancia de la luz solar en la prevención de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo, particularmente en regiones donde la exposición al sol es limitada (19).
- Raza negra: las gestantes afrodescendientes tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D, en comparación con las mujeres caucásicas. En el estudio de Yu *et al.* (20), el 58% de las mujeres afrodescendientes presentaron niveles de vitamina D <10 ng/ml, en contraste con solo el 13% de las mujeres caucásicas (20).
- Preeclampsia o riesgo elevado de preeclampsia: las mujeres con antecedentes de preeclampsia o factores de riesgo para su desarrollo (como edad >35 años, hipertensión crónica, diabetes

mellitus tipo 2 o con embarazos múltiples), se benefician más de la suplementación con vitamina D cuando los niveles de 25(OH)D son <20 ng/ml. En un estudio se demostró una reducción significativa en la recurrencia de preeclampsia con la suplementación de 50 000 UI de vitamina D cada dos semanas (*RR*: 1,94 [IC 95%: 1,02–3,71]). Asimismo, en otro estudio llevado a cabo en mujeres con niveles basales de 25(OH)D entre 18,5 y 19,6 ng/ml, se encontró una reducción en el riesgo de hipertensión gestacional y de preeclampsia en el grupo suplementado (11,1% vs. 21,1%, *p*=0,08) (21–22).

Conclusión

La suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa en gestantes con alto riesgo de preeclampsia y deficiencia de vitamina D. Asimismo, aunque ciertos grupos poblacionales, como aquellas mujeres con IMC elevado, baja exposición solar o de raza negra, tienen un riesgo más elevado de deficiencia; la tamización universal no está indicada, ya que no todas las mujeres con bajos niveles de vitamina D experimentarán mejoras en los desenlaces clínicos con la suplementación.

Recomendación 4. Se definen los siguientes criterios diagnósticos para valores “normales” de vitamina D, al igual que para la “deficiencia” (tabla 10)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Justificación

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud ampliamente reconocido, pero existe una falta de consenso sobre los valores específicos que definen esta condición. En una revisión sistemática que analizó varios estudios sobre los niveles de vitamina D en niños sanos de 6 a 12 años, se encontraron diferentes criterios para

definir la deficiencia de vitamina D.

Deficiencia de vitamina D:

- Niveles <20 ng/ml (en tres estudios).
- Niveles <18 ng/ml (en un estudio).
- Niveles <15 ng/ml (en un estudio).
- Niveles <11 ng/ml (en un estudio).

Valores promedio

El valor promedio de 25(OH)D en los niños analizados fue de 18,11 ng/ml, con un IC del 95%.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D varió entre los estudios, con tasas que oscilaban desde el 7% hasta el 98%, dependiendo de los criterios utilizados para definir la deficiencia. En general, la literatura sugiere que los niveles de 25(OH)D <20 ng/ml son comúnmente considerados insuficientes (tabla 10). En Colombia, uno de los estudios realizados encontró niveles de 15 ng/ml (31). Adicionalmente, se encontró que la suplementación diaria es más efectiva que la estacional y no se reportaron efectos secundarios significativos en los estudios que utilizaron fortificación o suplementación. Se necesitan más estudios para definir los niveles favorables de vitamina D en niños (32).

En un contexto más amplio, los niveles de 25(OH)D también tienen implicaciones significativas para adultos. La deficiencia se define generalmente como aquellos niveles de 25(OH)D <20 ng/ml y la suplementación se recomienda en dosis de 800–2000 UI/día (20–50 µg/día). La deficiencia de vitamina D se ha asociado con una baja masa ósea, un aumento del riesgo de fracturas, enfermedades cardiovasculares, cáncer y ciertos trastornos infecciosos, como las infecciones respiratorias agudas y el COVID-19. Aunque la suplementación puede mejorar algunos aspectos de la salud, como el perfil lipídico y la glucosa en sangre, esta no tiene un impacto significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares o cáncer y su efecto en los síntomas menopáusicos es limitado (33).

Tabla 9. Desenlaces obstétricos en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de vitamina D (ng/ml)	Niveles de vitamina D en el post-tratamiento (ng/ml)	Seguimiento	Resultados (medida de asociación)	Comentarios
Brooke <i>et al.</i> , 1980, Reino Unido, (23).	1000 UI/día de vitamina D (ergocalciferol) durante el último trimestre del embarazo.	126 mujeres asiáticas embarazadas (indias, pakistantes, bangladesíes, de Sri Lanka y otras) primigestantes o multiparas.	Estado de calcio y vitamina D, hipocalcemia neonatal y crecimiento fetal.	Grupo de tratamiento: 8,1 ng/ml Grupo control: 8,0 ng/ml.	Grupo tratamiento: 16,8 ng/ml Grupo control: 10,2 ng/ml.	Último trimestre hasta el parto.	Menor incidencia de hipocalcemia en el grupo suplementado (6,3 % vs. 24,6 %; p <0,01). Mayor peso de las madres en el grupo suplementado (p <0,001). Ningún evento adverso.	
Marya <i>et al.</i> , 1987, India, (24).	Calcio (375 mg/día) y vitamina D (1200 UI/día).	200 mujeres embarazadas y suplementadas vs. 200 no suplementadas, comenzando entre las 20-24 semanas de gestación.	Incidencia de preeclampsia.	No reportado.	No reportado.	36 semanas de embarazo.	6 % en el grupo suplementado vs. 9 % en el grupo no suplementado.	PAS y PAS menor en el grupo sin preeclampsia, pero la incidencia de preeclampsia no fue estadísticamente significativa en el grupo suplementado.
Yu <i>et al.</i> , 2009, Reino Unido, (20).	800 UI diarias de vitamina D o dosis única de 200000 UI de vitamina D desde la semana 27 hasta el parto.	180 mujeres (indias asiáticas, del Medio Oriente, afrodescendientes y caucásicas).	Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales al parto.	10,8 ng/ml (grupo tratamiento).	16,8 ng/ml (grupo tratado); 10,8 ng/ml (grupo control).	Desde la semana 27 hasta el parto.	1. Niveles de 25(OH)D maternos: grupo suplementado > control (p <0,0001) 2. Hiperparatiroidismo secundario: grupo suplementado con menor incidencia (10% dosis diaria vs. 27 % control, p <0,05) 3. Niveles de 25(OH)D en cordón: grupo suplementado > control (p = 0,001).	Solo un pequeño porcentaje de mujeres y recién nacidos alcanzan niveles suficientes de vitamina D.

<p>Roth <i>et al.</i>, 2013, Bangladesh, (25).</p>	<p>35 000 UI semanales.</p>	<p>160 mujeres embarazadas, 26–29 semanas de gestación.</p>	<p>Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, seguridad materno-fetal.</p>	<p>Grupo de vitamina D: 18 ng/ml Grupo placebo: 17,6 ng/ml.</p>	<p>Grupo de vitamina D: 53,6 ng/ml. Grupo placebo: 15,2 ng/ml, p < 0,001. Niveles de 25(OH)D en neonatos (sangre del cordón): 41,2 ng/ml (grupo vitamina D) vs. 15,6 ng/ml (grupo placebo); p < 0,001.</p>	<p>10 semanas.</p>	<p>Porcentaje de madres con 25(OH)D >20 ng/ml: 100% (grupo vitamina D) vs. 21% (grupo placebo). Porcentaje de neonatos con 25(OH)D >20 ng/ml: 95% (grupo vitamina D) vs. 19% (grupo placebo).</p>	<p>Eventos adversos: no se observaron casos de hipercalcemia ni eventos adversos relacionados con el suplemento. Resultados obstétricos: sin diferencias significativas en los principales desenlaces obstétricos entre ambos grupos.</p>
<p>Hossain <i>et al.</i>, 2014, Pakistán, (26).</p>	<p>4000 UI/día de vitamina D desde la semana 20 hasta el parto.</p>	<p>207 mujeres embarazadas (193 completaron el estudio), edad media de 25 años, IMC medio de 24 kg/m².</p>	<p>Niveles de 25(OH)D materno y neonatal, preeclampsia, parto prematuro, Apgar neonatal y antropometría neonatal.</p>	<p>Grupo A: 5,31 ± 3,97 ng/ml Grupo B: 4,74 ± 11,84 ng/ml.</p>	<p>Grupo A: 6,9 ± 7,0 ng/ml Grupo B: 18,3 ± 11 ng/ml.</p>	<p>Hasta el parto.</p>	<p>1. Aumento significativo en 25(OH)D en grupo B: p < 0,001 2. Preeclampsia y parto prematuro: sin diferencias (p > 0,05) 3. Apgar-1 minuto (grupo B: 7,1 ± 0,66 vs. grupo A: 6,9 ± 0,5) p = 0,026 4. Apgar-5 minutos (grupo B: 8,53 ± 0,68 vs. grupo A: 8,33 ± 0,81); p = 0,051 5. Antropometría neonatal: comparable entre grupos.</p>	
<p>Sablok <i>et al.</i>, 2015, India, (21).</p>	<p>Si niveles <30 ng/ml, suplementación con vitamina D 60 000 UI mensuales entre semanas 20 y 28 de gestación hasta el parto.</p>	<p>180 mujeres embarazadas primigestantes entre 14–20 semanas de gestación.</p>	<p>Niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, complicaciones maternas (preeclampsia, trabajo de parto prematuro) y peso neonatal.</p>	<p>Grupo A: 18,5 ng/ml y grupo B: 19,6 ng/ml.</p>	<p>Grupo A: 9,6 ng/ml y grupo B: 26 ng/ml.</p>	<p>Segundo y tercer trimestre hasta el parto.</p>	<p>1. Reducción significativa en el trabajo de parto prematuro (8,3% en el grupo B vs. 21,1% en el grupo A, p = 0,02) 2. Preeclampsia: 11,1% en el grupo B vs. 21,1% en el grupo A (p = 0,08) 3. Mayor peso neonatal en el grupo B (2,6 ± 0,41 kg vs. 2,4 ± 0,31 kg; p = 0,04).</p>	

Naghshineh <i>et al.</i> , 2016, Irán, (27).	600 UI/día de vitamina D desde la semana 16 hasta el parto.	140 mujeres nulíparas, divididas en dos grupos (suplementadas y no suplementadas).	Incidencia de preeclampsia y peso del bebé al nacer.	No reportado.	No reportado.	Hasta el parto.	Preeclampsia: 2,9% (grupo suplementado) vs. 10% (grupo control); p = 0,17). Peso promedio al nacer: 3027,4 g (grupo suplementado) vs. 2796,9 g (grupo control); p = 0,032.
Behjat Sasan <i>et al.</i> , 2017, Irán, (22).	50000 UI de vitamina D3 cada dos semanas, desde el primer trimestre hasta la semana 36 de gestación.	142 mujeres embarazadas con antecedentes de preeclampsia.	Incidencia de preeclampsia recurrente.	>25 ng/ml.	No reportado.	Primer trimestre hasta la semana 36 de gestación.	La suplementación con vitamina D redujo significativamente la recurrencia de preeclampsia en el grupo suplementado (15,7%) en comparación con el grupo placebo (30,6%) RR: 1,94, veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,02-3,71; p = 0,036).
Roth <i>et al.</i> , 2018, Bangladesh, (28).	Suplementación semanal de vitamina D con 4200 UI, 16800 UI, 28000 UI durante el embarazo; un grupo adicional recibió 28000 UI/semana durante 26 semanas en el posparto.	1300 mujeres embarazadas, edad promedio de 26 años, con deficiencia de vitamina D (64%). Se evaluaron 1164 infantes a los 12 meses.	Puntaje Z de longitud para la edad del infante a los 12 meses, niveles de 25(OH)D maternos y neonatales, incidencia de hipercalcemia.	18 ng/ml.	54 ng/ml.	1 año posparto.	En una población con deficiencia prenatal de vitamina D y restricción del crecimiento, la suplementación materna desde mitad del embarazo hasta los seis meses posparto no mejoró el crecimiento fetal o infantil.
Corcoy <i>et al.</i> , 2020, Europa, (18).	1600 UI/día.	154 mujeres embarazadas, IMC ≥ 29 kg/m ² , sin diabetes gestacional.	Glucosa en ayunas, resistencia a la insulina y ganancia de peso gestacional.	27,8 \pm 10,7	48 \pm 14,8	35-37 semanas de gestación.	Reducción pequeña en glucosa en ayunas (-2,52 mg/dl, p = 0,028), sin otros efectos significativos.

Cagirán <i>et al.</i> , 2023, Turquía, (29).	Vitamina D 400 UI/día o 600 UI/día.	60 mujeres embarazadas con niveles de vitamina D <20 ng/ml o >20 ng/ml.	Incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, diabetes gestacional y vía de parto.	Grupo 1: 13,9 ± 4,07. Grupo 2: 14,5 ± 2,09. Control: 23,2 ± 4,02.	No evaluado al parto.	Desde la semana 14 hasta el parto.	PIH: grupo 1 (10%), grupo 2 (10%), control (15%), p = 0,44. GDM: grupo 1 (0%), grupo 2 (5%) y control (0%). No hubo diferencias significativas en el modo de parto.	La terapia de reemplazo de vitamina D durante el embarazo no previene el desarrollo de PIH y GDM, ni influye significativamente en el momento o el modo de parto.
Kabuyanga <i>et al.</i> , 2024, República Democrática del Congo, (30).	60000 UI cada mes.	1300 mujeres primigestantes <16 semanas de gestación, grupo de intervención (583) vs. grupo de control (576).	Incidencia de preeclampsia, parto prematuro y peso al nacer.	34,2 ng/ml.	37,25 ng/ml en grupo suplementado vs. 41,47 ng/ml en el no suplementado.	Hasta el parto.	Preeclampsia: 2,1% en grupo suplementado vs. 5,7% en el no suplementado (RR: 0,36 [IC 95%: 0,19-0,69]); reducción del parto prematuro (RR: 0,50 [IC 95%: 0,32-0,78]); p <0,001.	

Nota: GDM: diabetes mellitus gestacional; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PIH: hipertensión inducida por el embarazo; RR: riesgo relativo.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 10. Criterios diagnósticos para definir valores “normales” de vitamina D, al igual que la definición de “deficiencia” en niños de ≥ 6 años de edad

Criterio poblacional en niños de seis años en adelante	Valores de laboratorio
Normalidad	20–50 ng/ml
Deficiencia	<20 ng/ml

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 5. Para realizar la medición sérica de los niveles de la vitamina D en la práctica clínica, esta debe llevarse a cabo por medio de una muestra de sangre, obtenida por venopunción

Justificación

La medición sérica de la vitamina D en la práctica clínica, se realiza predominantemente mediante muestras de sangre obtenidas por venopunción, pero en investigación se utilizan otras matrices biológicas como orina, tejidos, sangre del cordón umbilical, fluido amniótico, leche materna y líquido sinovial (34).

Recomendación 6. A nivel del laboratorio, los inmunoensayos, a pesar de ser uno de los métodos más utilizados, no son los ideales para evaluar los niveles de vitamina D, por lo tanto, no se recomienda la realización de este tipo de pruebas.

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Justificación

Métodos como CLIA, ECLIA, RIA y ELISA son muy utilizados en los laboratorios clínicos, debido a su automatización y rapidez, sin

embargo, presentan desventajas como la falta de especificidad de los anticuerpos utilizados y la interferencia significativa, lo que limita su capacidad para cuantificar formas individuales de vitamina D. La reactividad cruzada entre metabolitos similares puede introducir errores y disminuir la especificidad del método, y la calidad del anticuerpo utilizado es crucial para la calidad del ensayo. Además, algunos métodos basados en la proteína de unión a la vitamina D (*DBP*, según sus siglas en inglés) presentan problemas, debido a la afinidad variable de la *DBP* por los metabolitos de la vitamina D, lo que afecta la precisión de los resultados (34).

Recomendación 7. La *LC-MS/MS* se considera el método *gold standard* para la determinación analítica de la vitamina D.

Justificación

En las últimas dos décadas, la identificación de vitamina D es un examen rutinario en los laboratorios bioquímicos y los métodos de medición se dividen principalmente en dos enfoques: inmunoensayos y métodos cromatográficos. Estos métodos, incluyendo la cromatografía líquida de alta resolución (*HPLC*, según sus siglas en inglés) y la *LC-MS/MS* tienen la ventaja de separar y cuantificar eficientemente metabolitos estructuralmente similares; sin embargo, son complejos, requieren de equipos

técnicos avanzados y de una preparación y evaluación de muestras que consume tiempo. Las técnicas iniciales combinaban la cromatografía en capa fina con cromatografía de gases y se ha avanzado hacia la *HPLC* con detección UV/VIS (espectroscopia ultravioleta-visible) y a la *LC-MS/MS*. Las técnicas de derivación se emplean para mejorar la ionización y la sensibilidad analítica de los métodos, esto incluye el uso de reactivos como TAD (1,2,4-triazolina-3,5-diona) y PTAD (4-fenil-1,2,4-triazol-3,5-diona), así como la acilación del grupo hidroxilo C3 con cloruro

isonicotinoilo (INC), lo que mejora la sensibilidad en hasta mil veces (34).

Recomendación 8. En relación con las dosis utilizadas para tratar la deficiencia de vitamina D, estas son variables y dependen del contexto clínico y del grupo poblacional de los pacientes (tabla 11)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: moderada.

Tabla 11. Dosis recomendadas de vitamina D, de acuerdo con el grupo poblacional establecido

Grupo poblacional	Dosis recomendada (colecalfiferol)
Niños (1 a 10 años)	2000 UI/día.
Adultos	2000 UI/día.
Embarazadas	2000 UI/día.
Mujeres posmenopáusicas	De 2000 a 4800 UI /día.
Adultos mayores	De 700 a 2000 UI/ día.
Pacientes con niveles <12 ng/ml, pacientes sometidos a trasplante, individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o adultos mayores.	100 000 UI/mes, por 3-6 meses.

Fuente: elaboración propia.

Justificación

Un análisis minucioso de un metaanálisis en red, el cual incluyó 116 ensayos clínicos aleatorizados (*RCT*, según su sigla en inglés) con 11376 participantes, resaltó que la suplementación con vitamina D, sin importar la frecuencia de administración (diaria, semanal o mensual), incrementó significativamente los niveles de 25(OH)D (35).

En niños, en un estudio específico con 90 niños y adolescentes (3-18 años), se compararon tres formas de suplementación para tratar la deficiencia de vitamina D: *spray* bucal (2000 UI/ día durante 6 semanas), gotas orales (2000 UI/ día durante 6 semanas) y una dosis única oral (300 000 UI). Todos los grupos mostraron un incremento significativo en los niveles de 25(OH) D, aunque la dosis única oral fue la que originó el

mayor incremento. La suplementación con spray bucal y gotas orales fue igualmente efectiva a corto plazo, pero la dosis única oral logró una elevación más pronunciada en los niveles de 25(OH)D (36).

En cuanto a la seguridad de las dosis altas de vitamina D en niños, una revisión sistemática y un metaanálisis de 32 ensayos clínicos, que incluyó a 8400 niños, evaluó la seguridad de la suplementación con dosis altas de vitamina D (de 1200 a 10000 UI diarias y bolos de hasta 600000 UI). No se observó aumento significativo en el riesgo de eventos adversos graves, como hospitalizaciones o muertes, comparado con dosis bajas o placebo. Además, el riesgo de hipercalcemia no fue significativamente mayor en los grupos de dosis altas, lo que sugiere que estas dosis son seguras y bien toleradas en niños (37).

Por otro lado, la suplementación de vitamina D, ya sea diaria o intermitente, es efectiva para elevar los niveles de 25(OH)D. La suplementación intermitente, con dosis de 60000 UI mensuales (~2000 UI/día), resultó ser tan eficaz como la suplementación diaria (con mejor adherencia). En adultos mayores, aunque la suplementación aumenta los niveles de 25(OH)D, no tiene un impacto significativo en la densidad mineral ósea (DMO). En general, dosis altas de vitamina D son seguras en niños pequeños, con pocos eventos adversos reportados, respaldando su uso en dosis de 1200 a 10000 UI diarias o bolos de hasta 600000 UI (35–38).

Recomendación 9. Se recomienda el uso de colecalciferol para tratar la deficiencia de vitamina D

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Justificación

Las dos formas principales de vitamina D utilizadas en la suplementación son el colecalciferol y el ergocalciferol; sin embargo, la eficacia relativa de estas dos formas no siempre ha sido clara.

Una revisión comparativa de las opciones más comunes de suplementación exógena de vitamina D reveló que el colecalciferol presenta una mayor evidencia científica (a favor) en el manejo de enfermedades musculoesqueléticas, en comparación con el ergocalciferol. El colecalciferol es la forma de vitamina D recomendada en las guías clínicas internacionales aceptadas para el manejo de la osteoporosis. A diferencia del ergocalciferol, el colecalciferol garantiza una dosificación precisa (en UI) y posee propiedades farmacocinéticas que permiten su administración diaria, semanal, quincenal o mensual, facilitando así la adherencia al tratamiento. Independientemente del patrón de administración, el colecalciferol tiene una mayor probabilidad de alcanzar niveles séricos de 25(OH)D en el rango óptimo de 20–50 ng/ml, considerado el ideal para obtener el máximo beneficio con el menor riesgo (10).

Un estudio comparativo adicional analizó el efecto del ergocalciferol y el colecalciferol en el metabolismo de la vitamina D en adultos, donde los resultados mostraron que el colecalciferol es más eficaz que el ergocalciferol en el incremento de los niveles de vitamina D (13). Finalmente, un análisis exhaustivo que incluyó a 1277 participantes de 24 estudios diferentes corroboró estos hallazgos. De esta forma, el colecalciferol demostró ser significativamente más eficaz que el ergocalciferol en la elevación de las concentraciones séricas de vitamina D y en la disminución de los niveles de *PTH*. La dosis diaria promedio de vitamina D fue el único factor significativo que predijo la magnitud del efecto observado y, en general, el colecalciferol mostró una mayor eficacia en comparación con el ergocalciferol, independientemente de la dosis y las características de los participantes (14).

En resumen, el colecalciferol se presenta como la opción preferida para la suplementación con vitamina D, debido a su mayor eficacia en la mejora del estado de la vitamina D y en la regulación de los niveles de *PTH*. Esto respalda su uso como el principio activo de elección en los programas de suplementación para alcanzar los niveles favorables de dicha vitamina.

Recomendación 10. Se recomienda la exposición solar entre 5 y 15 minutos,

con un máximo de 30 minutos, entre las 10 a. m. y las 3 p. m.

Justificación

La exposición solar es una fuente esencial de vitamina D para muchas personas, aunque la hipovitaminosis D sigue siendo un problema de salud global. Un estudio reciente desarrolló y validó un sistema de puntuación de exposición solar (SES, según sus siglas en inglés) y lo correlacionó con los niveles séricos de 25(OH)D en mujeres en edad fértil. En este estudio, que incluyó a 160 mujeres de 18 a 45 años en Marruecos, se evaluó la fiabilidad y validez del cuestionario de exposición solar mediante el alfa de Cronbach y un análisis factorial. Los resultados mostraron una correlación significativa entre la puntuación de exposición solar y los niveles de 25(OH)D en suero (Rho de 0,615; $p < 0,0001$ para el SES total; 0,307; $p < 0,0001$ para la exposición en interiores; 0,605; $p < 0,0001$ para la exposición al aire libre). Además, la mediana de los niveles de 25(OH)D aumentaron significativamente cuando la exposición solar pasó de insuficiente a suficiente ($p < 0,0001$). Estos hallazgos sugieren que un puntaje adecuado de exposición solar puede ser una herramienta clínica útil para evaluar los niveles de vitamina D, apoyando la recomendación de exposición solar entre 5 y 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., como estrategia para mejorar los niveles de vitamina D (39).

Un panel internacional de expertos revisó la literatura disponible para determinar cómo la protección con bloqueadores solares afectaba el estado de la vitamina D y se concluyó que el nivel sérico recomendado de 25(OH)D es el de ≥ 20 ng/ml para todos los individuos; además, se estableció que el uso de protectores solares de amplio espectro (y que previenen la aparición de eritema) no compromete la síntesis de vitamina D en poblaciones sanas, aunque se recomienda la protección solar para prevenir los daños inducidos por dicha exposición. Así, se concluyó entonces que el uso de bloqueadores solares no afecta negativamente la producción de vitamina D cuando se aplican de manera óptima. Por lo tanto, se puede recomendar una exposición solar de 5 a

15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., para mantener niveles adecuados de la vitamina D sin comprometer la protección solar. Por ende, en estos casos, la evaluación de la vitamina D y la suplementación deben centrarse en aquellos individuos con riesgo de hipovitaminosis, como los pacientes con trastornos de fotosensibilidad y en quienes se requiere una protección solar rigurosa (40).

En un estudio que investigó los efectos de la suplementación con vitamina D y la exposición solar en mujeres brasileñas viviendo en latitudes altas (Inglaterra) y bajas (Brasil) (41), se realizaron dos ensayos paralelos, doble ciego y controlados con placebo, donde los resultados mostraron que la suplementación diaria con 600 UI/día de colecalfiferol durante 12 semanas incrementó significativamente las concentraciones séricas de 25(OH)D en ambos grupos suplementados de la siguiente forma: de 12,02 ng/ml \pm 3,52 ng/ml a 13,57 ng/ml \pm 3,36 ng/ml en el grupo con exposición a UVB y de 6,10 ng/ml \pm 2,54 a 8,82 \pm 1,95 ng/ml en el grupo sin exposición a UVB. No se observaron cambios significativos en los grupos placebo. Las concentraciones de 25(OH)D en los grupos suplementados fueron significativamente más altas que en el grupo placebo sin exposición a UVB y el análisis indicó que las concentraciones de 25(OH)D (posintervención) se vieron significativamente afectadas por las concentraciones basales de 25(OH)D y por la intervención (suplemento o placebo), con un tamaño del efecto clasificado como "grande" (Cohen's D: 0,768), sin embargo, no se encontró que la exposición a UVB afectara las concentraciones posintervención de 25(OH)D ni la interacción entre la intervención y la exposición a UVB (41).

En conclusión, la suplementación moderada con 600 UI/día de colecalfiferol, de acuerdo con las recomendaciones actuales, es eficaz para mantener un estado adecuado de vitamina D en mujeres adultas, independientemente de la latitud. Además, puede ayudar a prevenir un aumento en los niveles de PTH, este hallazgo sugiere que una exposición solar recomendada de 5 a 15 minutos, con un máximo de 30 minutos entre las 10 a. m. y las 3 p. m., es compatible con la suplementación y no compromete el estado de la vitamina D (41).

Recomendaciones del grupo de consenso sobre los desenlaces clínicos de la vitamina D (desenlaces primarios)

Recomendación 1. Se recomienda la suplementación de la vitamina D en pacientes con sarcopenia de leve a

moderada, que presenten niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, para mejorar la masa muscular y la fuerza en adultos mayores (tabla 12)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte a favor.

Tabla 12. Resultados de las iteraciones sobre sarcopenia

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La suplementación con vitamina D mejora la masa muscular y la fuerza en adultos mayores, disminuyendo el riesgo de sarcopenia.	6,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D más calcio tiene efecto un positivo en la fuerza de agarre y el balance.	6,5	7	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto positivo en la masa o fuerza muscular en personas con sarcopenia.	2	9	100%
La suplementación con vitamina D tiene un efecto positivo en los parámetros de fuerza muscular en personas con sarcopenia.	6,5	7	100%
No se recomienda la suplementación con vitamina D para pacientes con sarcopenia.	2,5	1,5	100%
El riesgo de sarcopenia disminuye en la medida que los niveles séricos de vitamina D sean óptimos.	7,5	7	100%

Fuente: elaboración propia.

Justificación

La suplementación con vitamina D ha sido evaluada en adultos mayores con sarcopenia, como una estrategia para mejorar la masa muscular, la fuerza y la función física. Los estudios indican que los beneficios son más notables en pacientes con deficiencia de vitamina D; sin embargo, los

resultados varían según los niveles basales de vitamina D, el tipo de intervención y la severidad de la sarcopenia, como se muestra en la tabla 13.

Clasificación de sarcopenia de leve a moderada

La sarcopenia de leve a moderada se clasifica generalmente según la pérdida de masa muscular y

de la fuerza física. En estudios como el PROVIDE del año 2015 (42) y el de Bo *et al.* del año 2019 (43), se utilizaron los siguientes criterios:

- Índice de masa muscular esquelética (IMME): valores bajos como <5,7 kg/m² para mujeres y <7,0 kg/m² para hombres.
- Fuerza muscular: evaluada con la prueba de prensión manual, donde valores <20 kg para mujeres y <30 kg para hombres indican sarcopenia.
- Función física: medida por la velocidad de marcha o el *Short Physical Performance Battery (SPPB)*, con velocidades <0,8 m/s o puntuaciones bajas en el SPPB.

En cuanto a la sarcopenia severa, los estudios no reportaron beneficios tan claros con la suplementación de vitamina D como en los casos de sarcopenia de leve a moderada, aunque algunos estudios sí observaron mejoras en la reducción de caídas, como se discutirá más adelante (42-43).

Participantes y características de los estudios

Los estudios involucraron principalmente a adultos mayores entre los 65 y 85 años. Por ejemplo, el estudio PROVIDE del año 2015 (42) incluyó a 380 adultos mayores de 70 años, quienes fueron clasificados como sarcopénicos según el IMME y con niveles bajos de vitamina D (15-20 ng/ml). Este estudio utilizó un suplemento de proteína de suero enriquecida con leucina y 800 UI/día de vitamina D durante 13 semanas. De manera similar, el estudio de Bo *et al.* del año 2019 incluyó a 60 adultos mayores con sarcopenia (edad promedio de 77 años) y niveles bajos de vitamina D (<20 ng/ml) (43).

Niveles basales de vitamina D y respuesta a la suplementación

La respuesta a la suplementación de vitamina D depende en gran medida de los niveles basales:

- Niveles de 25(OH)D <20 ng/ml: este es el subgrupo que más se beneficia de la suplementación. En el estudio de Cangussu *et al.* del año 2016, la suplementación mejoró la fuerza muscular y redujo el riesgo de caídas en un 46,3%. De manera similar, en el estudio de Witham *et al.*

del año 2010, los niveles de vitamina D aumentaron significativamente, aunque los cambios en la fuerza muscular fueron modestos (44-45).

- Niveles de 25(OH)D >30 ng/ml: estudios como el de Kukuljan *et al.* del año 2009 no encontraron mejoras significativas en la masa muscular ni en la función física cuando los niveles basales de vitamina D eran adecuados, lo que sugiere que la suplementación es más efectiva en situaciones de deficiencia (46).

Dosis de vitamina D y combinaciones nutricionales

Las dosis de vitamina D en los estudios varían desde 800 UI/día hasta 10000 UI/semana. El estudio PROVIDE del año 2015 utilizó 800 UI/día combinadas con proteínas de suero enriquecidas con leucina, lo que resultó en mejoras significativas en la masa muscular (42); mientras que en el estudio de Bo *et al.* del año 2019, una combinación de 702 UI de vitamina D con proteínas y vitamina E también mostró mejoras en la masa muscular y un aumento en los niveles de IGF-1, un marcador clave de crecimiento muscular (43).

Desenlaces medidos

- Fuerza muscular: la mayoría de los estudios reportaron una mejora en la fuerza de prensión manual. En el estudio de Cangussu *et al.* del año 2016, la fuerza muscular mejoró significativamente junto con una disminución en el riesgo de caídas (44).
- Masa muscular: estudios como el PROVIDE del año 2015 y el de Bo *et al.* del año 2019 reportaron un aumento significativo de la masa muscular apendicular en los grupos suplementados, sin embargo, otros estudios como el de Kukuljan *et al.* del año 2009 mostraron mejoras más modestas (42-43, 46).
- Función física: los estudios que combinaron vitamina D con proteínas o leucina, como el PROVIDE del año 2015, reportaron una mejoría en este ítem, medida por la velocidad de marcha y la reducción de caídas (42).

Efectividad de la suplencia con vitamina D en sarcopenia severa

Los estudios revisados no ofrecen evidencia clara de que la suplementación de vitamina D sea igualmente efectiva en pacientes con sarcopenia severa. En estos casos, es posible que otros factores, como la combinación con programas de ejercicio o intervenciones nutricionales adicionales, sean necesarios para observar mejoras significativas. Los estudios revisados principalmente se enfocaron en sarcopenia de leve a moderada, limitando la generalización de los resultados para formas más graves de la condición.

Recomendación sobre la suplementación de vitamina D en sarcopenia

Basado en los estudios revisados, la suplementación es más efectiva en los siguientes subgrupos de pacientes:

- Pacientes con niveles de 25(OH)D <20 ng/ml: los pacientes con deficiencia de

vitamina D experimentan las mayores mejoras en la fuerza muscular y una mayor reducción en el riesgo de caídas.

- Adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada: la combinación de vitamina D con proteínas o leucina es particularmente efectiva en mejorar la masa muscular y la función física en estos pacientes (42-43).
- Pacientes con peso normal: en el estudio de El Hajj *et al.* del año 2019, los pacientes con peso normal mostraron mayores beneficios en términos de ganancia de masa muscular en comparación con aquellos con sobrepeso u obesidad (47).

En conclusión, la suplementación con vitamina D es beneficiosa para adultos mayores con sarcopenia de leve a moderada y niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, mejorando la masa muscular y la fuerza, especialmente cuando se combina con proteínas o leucina, sin embargo, los beneficios son limitados en pacientes con niveles adecuados de vitamina D o con sarcopenia severa.

Tabla 13. Cambios en la fuerza y en la masa muscular en pacientes con sarcopenia, en ensayos clínicos controlados con placebo, en relación con la suplementación con vitamina D

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlaces evaluados	Niveles basales de 25(OH)D (ng/ml)	Niveles posttratamiento de 25(OH)D (ng/ml)	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Kenny <i>et al.</i> , 2003, Estados Unidos, (48).	Colcalciferol 1000 UI/día + calcio 500 mg diarios.	65 hombres mayores saludables de la comunidad, edades entre 65 y 87 años. Niveles normales de 25(OH)D al inicio.	Fuerza muscular (prensa de pierna, agarre de mano), rendimiento físico (caminar 244 centímetros u 8 pies, levantarse de la silla), percepción de salud.	26 ng/ml.	34,9 ng/ml en el grupo D vs. 23,6 ng/ml en el grupo placebo (p <0,001).	6 meses.	Incremento significativo en 25(OH)D en el grupo tratado (p <0,001). No se observaron diferencias significativas en fuerza, rendimiento físico o percepción de salud entre los grupos. Correlaciones significativas entre los niveles de 25(OH)D basal y fuerza de piernas (r = 0,37; p = 0,04), pero la suplementación no mejoró estos resultados.	El estudio sugiere que los efectos podrían ser más notables en individuos con deficiencia de vitamina D.
Latham <i>et al.</i> , 2003, Nueva Zelanda, (49)	Dosis única de 300000 UI de vitamina D + programa de ejercicio de resistencia de 10 semanas.	243 personas mayores frágiles recientemente hospitalizadas (media de edad: 79 años).	Fuerza muscular, caídas, calidad de vida.	17 ng/ml.	+9 ng/ml (grupo de vitamina D) frente a 0 ng/ml (grupo placebo) a los tres meses.	6 meses.	No se observó mejoría en el rendimiento físico, ni reducción significativa en caídas. Mayor riesgo de lesiones musculoesqueléticas en el grupo de ejercicio (RR: 3,6 [IC 95%: 1,5–8,0]).	El ejercicio intenso en personas frágiles aumentó el riesgo de lesiones. No hubo mejoras notables en la función física con la suplementación de vitamina D.
Kukuljan <i>et al.</i> , 2009, Australia, (46)	Ejercicio de resistencia (2–3 veces/semana) + 400 ml/día de leche fortificada con 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D.	180 hombres de 50–79 años. Excluidos quienes ya tomaban suplementos o hacían ejercicio.	Fuerza muscular, masa corporal magra (LM), según sus siglas en inglés), masa grasa (FM, según sus siglas en inglés), área de sección transversal del músculo (CSA, según sus siglas en inglés), velocidad de la marcha.	No especificado.	Aumento del 10% en el grupo suplementado.	18 meses.	El ejercicio mejoró la fuerza muscular (20–52%; p <0,001), la masa magra (0,6 kg; p <0,05), la masa grasa (-1,1 kg; p <0,001) y la velocidad de la marcha (11%; p <0,05). La leche fortificada no tuvo efectos significativos en el tamaño muscular, fuerza o función.	El estudio sugiere que la ingesta adicional de nutrientes no es necesaria en individuos con niveles adecuados.

<p>Witham et al, 2010, Reino Unido, (45)</p>	<p>Suplementación con 100000 UI de vitamina D2 oral al inicio y a las 10 semanas.</p>	<p>105 pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, ≥70 años, niveles de 25(OH)D <20 ng/ml.</p>	<p>Distancia en la prueba de 6 minutos caminando, calidad de vida (escala Minnesota), actividad diaria (acelerometría), perfil de limitaciones funcionales, BNP, TNF-alfa.</p>	<p>8,2-9,5 ng/ml.</p>	<p>19,2 ng/ml en el grupo de vitamina D a las 20 semanas (p <0,001) vs. 10,4 ng/ml en el grupo placebo.</p>	<p>20 semanas.</p>	<p>La distancia caminada en seis minutos no mejoró significativamente en el grupo de vitamina D en comparación con el grupo placebo. No hubo beneficios significativos en la prueba "Timed Up and Go", actividad diaria o TNF-alfa. El BNP disminuyó en el grupo de vitamina D (-22 pg/ml) en comparación con el grupo placebo (+78 pg/ml, p=0,04). La calidad de vida empeoró ligeramente en el grupo de tratamiento.</p>	<p>Aunque la vitamina D aumentó significativamente los niveles séricos, no se observó mejoría en la función física ni en la calidad de vida.</p>
<p>Janssen et al, 2010, Países Bajos, (50)</p>	<p>Colecalciferol de 400 UI/día + calcio de 500 mg diarios.</p>	<p>70 mujeres geriátricas (>65 años) con niveles de 25(OH)D entre 8-20 ng/ml, todas con movilidad limitada y alto riesgo de sarcopenia.</p>	<p>Fuerza muscular (prueba de agarre de mano, extensión de rodilla) y movilidad (prueba Timed Up and Go).</p>	<p>13,1 ng/ml.</p>	<p>30,9 ng/ml.</p>	<p>6 meses.</p>	<p>A los 6 meses no se observaron diferencias significativas en fuerza o movilidad entre los grupos, a pesar del aumento en los niveles de 25(OH)D en el grupo tratado. Asociación significativa entre 25(OH)D basal y: - Fuerza de extensión de rodilla (r=0,42, p < 0,05) - Fuerza de agarre (r=0,28) - Potencia de extensión de pierna (r=0,34) - Timed Up and Go (r=-0,31) - Prueba de Cooper modificada (r=0,44).</p>	<p>A pesar de alcanzar niveles adecuados de vitamina D, no se redujo el riesgo de sarcopenia ni se observaron mejoras en los indicadores de fuerza o movilidad.</p>

Lips <i>et al.</i> , 2010, Estados Unidos, (51)	8400 UI semanales de vitamina D3.	226 personas mayores de 70 años, con insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D entre 6–20 ng/ml). Ambos sexos, ambulatorios y sin alteraciones cognitivas.	Función neuromuscular, balanceo mediolateral (sway), niveles de PTH, efectos adversos.	13,9 ng/ml.	26,2 ng/ml.	16 semanas.	No se observaron diferencias significativas en sway mediolateral ni en el puntaje SPPB entre los grupos. En el análisis post hoc, el sway se redujo significativamente ($p = 0,047$) en aquellos con sway elevado al inicio ($>0,46$ cm), pero no en quienes tenían sway normal. Disminución significativa de PTH en el grupo de vitamina D ($p = 0,002$). Incidencias de hipercalcemia, hipercalcitria y creatinina elevada fueron similares entre los grupos.	Solo los pacientes con sway inicial elevado se beneficiaron de la suplementación de vitamina D en términos de estabilidad.
Verschueren <i>et al.</i> , 2011, Bélgica, (52)	Suplementación con vitamina D (880 UI/día vs. 1600 UI/día) + calcio (1000 mg/día) y entrenamiento de vibración de cuerpo entero (WBV, según sus siglas en inglés).	113 mujeres mayores de 70 años institucionalizadas, sin entrenamiento regular previo, con una media de edad de 79,6 años.	Fuerza muscular, masa muscular, DMO de cadera.	22,6 ng/ml.	64 ng/ml (1600 UI) vs. 52 ng/ml (880 UI), $p < 0,001$.	6 meses.	El entrenamiento WBV mejoró la fuerza muscular dinámica (7,9%, $p < 0,001$) y la DMO (+0,75%), sin diferencias en la masa muscular. Sin diferencias significativas entre dosis altas o bajas de vitamina D. Sin interacción significativa entre WBV y vitamina D.	No se observaron efectos adicionales de la dosis alta de vitamina D sobre la masa muscular o la fuerza. WBV no aportó beneficios adicionales frente a la suplementación.
Cangussu <i>et al.</i> , 2015, Brasil, (53)	1000 UI/día de vitamina D3 durante nueve meses.	160 mujeres posmenopáusicas (50–65 años) con historia de caídas e insuficiencia de vitamina D.	Fuerza muscular (agarre y extremidades inferiores), masa magra.	15 ng/ml (vitamina D) y 16,9 ng/ml (placebo).	27,5 ng/ml (vitamina D) y 13,8 ng/ml (placebo).	9 meses.	Aumento significativo de la fuerza muscular de extremidades inferiores (25,3%, $p = 0,036$), sin mejora en la fuerza de agarre. No hubo pérdida de masa magra en el grupo de vitamina D. Y sí hubo una disminución en el grupo placebo (–6,8%).	La suplementación con vitamina D previno la pérdida de masa magra y mejoró la fuerza en extremidades inferiores. Sin efectos adversos significativos.
Bauer <i>et al.</i> , 2015, Bélgica, Alemania, Irlanda, Italia, Suecia y Reino Unido, (42)	Suplemento de proteína a moderada. Edad promedio de 77 años, con un IMC medio de 27,9 kg/m ² . Todos con niveles bajos de vitamina D.	380 adultos mayores (≥ 70 años) con sarcopenia de leve a moderada. Edad promedio de 77 años, con un IMC medio de 27,9 kg/m ² . Todos con niveles bajos de vitamina D.	Masa muscular apendicular, fuerza de prensión, SPPB, balance, velocidad de marcha.	15–20 ng/ml.	34,2 ng/ml (IQR: 29,2–39,6).	13 semanas.	Incremento significativo de la masa muscular apendicular en el grupo de intervención: +0,17 kg (IC 95%: 0,004–0,338; $p = 0,045$). Mejora en el test de levantarse de la silla ($p = 0,018$).	Mejora en la masa muscular, pero sin mejoras significativas en la fuerza de prensión o la velocidad de marcha. Sin eventos adversos importantes reportados.

Canquussu <i>et al.</i> , 2016, Brasil, (44)	1000 UI de vitamina D al día durante nueve meses.	160 mujeres posmenopáusicas (50-65 años) con historial de caídas e insuficiencia de vitamina D.	Tasa de caídas, equilibrio postural (estabilometría).	15,0 ng/ml ± 7,5 (vitamina D) / 16,9 ng/ml ± 6,7 (placebo).	27,5 ng/ml ± 10,4 (vitamina D) / 13,8 ng/ml ± 6,0 (placebo).	9 meses.	Reducción significativa en la oscilación anteroposterior (-35,5%) y laterolateral (-37,0%) en el grupo de vitamina D.	El riesgo ajustado de caídas fue de 1,95 veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,23-3,08). La tasa de caídas recurrentes fue 2,8 veces mayor en el grupo placebo (IC 95%: 1,43-5,50; p<0,001).
Bo <i>et al.</i> , 2019, China, (43)	Suplemento nutricional combinado de 40 gramos de proteína de suero enriquecida con 702 UI de vitamina D y 109 mg de vitamina E, administrado dos veces al día durante 6 meses.	60 adultos mayores sarcopénicos (definidos por RSMI <5,7 kg/m2 para mujeres y <7,0 kg/m2 para hombres). Edades: 60-85 años. Excluidos si tenían trastornos mentales, discapacidades severas, o enfermedades somáticas graves.	Fuerza muscular (presión manual), masa muscular (RSMI), función física (velocidad de marcha 6 m, test de levantarse de la silla), calidad de vida (SF-36) y marcadores bioquímicos (IGF-1, IL-2, TNF- α , etc.).	21,29 ± 8,29.	32,30 ± 10,30.	6 meses.	- Aumento significativo de RSMI (0,18 kg/m ² ; IC 95%: 0,01-0,35; P=0,040). - Mejoría de la fuerza de prensión manual (2,68 kg; IC 95%: 0,71-4,65; p=0,009). - Incremento significativo de IGF-1 (14,34 ng/ml; IC 95%: 2,06-26,73; p=0,023). - Reducción significativa de IL-2 (-575,32 pg/ml; IC 95%: -1116,94 ~ -33,70; p=0,038). - Mejora en la calidad de vida (SF-36, componente físico y mental) en comparación con placebo.	La intervención combinada de proteína de suero, vitamina D y vitamina E mejoró la masa muscular, la fuerza y los marcadores anabólicos en adultos mayores con sarcopenia. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con el suplemento.
Takeuchi <i>et al.</i> , 2019, Japón, (54)	Suplementación diaria con 500 UI de vitamina D y 10 gramos de proteína BCAA en pacientes sarcopénicos, con entrenamiento de resistencia de baja intensidad.	Pacientes mayores de 65 años con sarcopenia, ingresados en un programa de rehabilitación hospitalaria, con circunferencia de la pantorrilla: <31 cm en hombres y <30 cm en mujeres.	Masa muscular (circunferencia de pantorrilla y brazo), fuerza de agarre, IMC, albúmina sérica y actividades de la vida diaria, AVD, por su sigla en inglés (medido por FIM-motor).	No disponible.	No disponible.	8 semanas.	Aumento significativo de la fuerza de agarre (diferencia de 0,99 kg, IC 95%: 0,44-2,50; p=0,041), de la circunferencia de la pantorrilla (diferencia de 0,81 cm, p=0,033), del IMC (diferencia de 0,81 kg/m ² , p=0,035), y albúmina sérica (0,18 gm/dl, p=0,028). Sin mejoras significativas en ADL (FIM-motor).	El estudio destaca el beneficio en la fuerza y masa musculares, sin impacto significativo en la movilidad funcional (FIM, Functional Independence Measure).

El Hajji <i>et al.</i> , 2018, Líbano, (47)	10000 UI de vitamina D, tres veces por semana durante seis meses.	128 participantes presarcopénicos, 59 hombres y 56 mujeres. Edad promedio de 73 años.	ASMM y fuerza de agarre.	10,13 ± 2,87.	27,98 ± 3,83.	6 meses.	Aumento significativo de ASMM ($p < 0,001$), sin efecto en la fuerza de agarre ($p = 0,290$). El efecto de la vitamina D fue mayor en sujetos con peso normal ($B = 35,09$; $p < 0,001$) en comparación con sujetos obesos ($B = 2,19$; $p < 0,001$).	El estudio mostró beneficios en la masa muscular, pero no en la fuerza, especialmente en individuos con peso normal.
Nasimi <i>et al.</i> , 2021, Irán, (55)	Consumo diario de yogur fortificado (3 gramos hidroximetilbutilato, 1000 UI de vitamina D, 500 mg de vitamina C) durante 12 semanas.	66 adultos mayores con sarcopenia (33 en el grupo de intervención, 33 en el grupo de control), edad promedio de 71,15 años, 74% hombres.	Masa magra (total y apendicular), fuerza muscular (prensión manual), velocidad de la marcha, niveles de vitamina D, IGF-1, hs-CRP, MDA, insulina, calidad de vida (SF-12).	39,4% con deficiencia de vitamina D en el grupo de intervención, 30,3% en el grupo de control.	Aumento significativo de 10,7 ng/ml en el grupo de intervención.	12 semanas.	- Aumento significativo en la fuerza de prensión manual: + 4,36 kg ($p < 0,001$). - Mejora en la velocidad de la marcha: + 0,10 m/s ($p < 0,001$). - Aumento de IGF-1 en el grupo de intervención ($p < 0,001$). - Reducción significativa de MDA ($p = 0,041$) y sin aumento de hs-CRP en el grupo de intervención.	El suplemento fortificado mejoró la fuerza muscular, la velocidad de la marcha y los marcadores inflamatorios en adultos mayores con sarcopenia.
Kawahara <i>et al.</i> , 2022, Japón, (56)	0,75 µg/día de eldecalfitol.	1094 participantes adultos con prediabetes, 44,2% mujeres, media de edad de 60,8 años. IMC medio de 24,5 kg/m ² .	Incidencia de sarcopenia, fuerza muscular, masa muscular, caídas.	20,7 ng/ml.	No reportada.	2,9 años.	Reducción significativa de la incidencia de sarcopenia: HR: 0,51; IC 95%: 0,31-0,83; $p = 0,0065$. Reducción en el riesgo de caídas: HR: 0,78; IC 95%: 0,62-0,97; $p = 0,0283$.	

Notas aclaratorias: *ASMM*: masa muscular esquelética aparente; *BCAA*: aminoácidos de cadena ramificada; *BMP*: péptido natriurético tipo B; *DMO*: densidad mineral ósea; *HR*: razón de riesgos; *hs-CRP*: proteína C reactiva de alta sensibilidad; *IGF-1*: factor de crecimiento insulínico tipo 1; *PTH*: hormona paratiroidea; *QR*: *interquartile range* o rango intercuartílico; *RSMI*: índice de masa muscular relativa; *SPPB*: *Short Physical Performance Battery*; *TNF-alfa*: factor de necrosis tumoral alfa; *FIM* Motor: *motor domain of the Functional Independence Measure*; *MDA*: *Malondialdehyde*.

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 2. Se recomienda la suplementación de la vitamina D y calcio en personas mayores de 70 años que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que presenten niveles de 25(OH) vitamina D <12 ng/ml, con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, particularmente en cadera. No se recomienda la suplementación de manera rutinaria en población no institucionalizada sin deficiencia severa de vitamina D

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte para subgrupos de alto riesgo (niveles de 25(OH)D <12 ng/ml y personas institucionalizadas).

Justificación

Los ensayos clínicos y las revisiones sistemáticas han demostrado que la combinación de vitamina D y calcio es especialmente eficaz para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en adultos mayores institucionalizados y en aquellos con deficiencia severa de vitamina D (<12 ng/ml). Además, se han investigado varios regímenes de dosificación, encontrándose que las dosis moderadas y más frecuentes son más seguras y efectivas que las dosis extremadamente altas administradas anualmente, tal como se muestra en las tablas 14 y 15.

Pacientes con niveles de 25(OH)D <12 ng/ml

En personas con deficiencia severa de vitamina D, los estudios han demostrado una reducción significativa del riesgo de fracturas con la suplementación combinada de vitamina D y calcio. En el trabajo de Chakhtoura *et al.* (57), una revisión “paraguas” publicada en el año 2022 destacó una reducción del RR del 16% (RR: 0,84 [IC 95%: 0,70–1,00]) en este subgrupo. En el ViDA Trial del año 2017 (58), aunque no se observó un efecto significativo en la población general, el subgrupo con niveles <12 ng/ml mostró una tendencia a una menor incidencia de fracturas, lo que sugiere un beneficio potencial en individuos con deficiencia severa. Los estudios Decalyos I y II también

refuerzan esta recomendación. En Decalyos II, que evaluó a mujeres institucionalizadas con niveles iniciales bajos de vitamina D (promedio de 8,5 ng/ml), la suplementación con 800 UI de vitamina D y 1200 mg de calcio redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera (RR: 0,69 [IC 95%: 0,48–0,99]) (59–60).

Adultos mayores institucionalizados

Los adultos mayores que viven en instituciones de cuidado a largo plazo, debido a su menor exposición al sol y baja movilidad, presentan un mayor riesgo de fracturas. En el ensayo de Chapuy *et al.* del año 1992 (59) (Decalyos I), la suplementación diaria con 800 UI de vitamina D y 1000 mg de calcio redujo significativamente el riesgo de fractura de cadera (RR: 0,69 [IC 95%: 0,48–0,99]); mientras que el estudio de Chapuy *et al.* del año 2002 (Decalyos II) mostró que la combinación de vitamina D y calcio previene la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO), estabilizándola en el grupo tratado (+0,29% anual), mientras que el grupo placebo mostró una disminución significativa de DMO (–2,36% anual) (60). La revisión “paraguas” concluyó que los beneficios de la suplementación de vitamina D y calcio son más pronunciados en personas institucionalizadas que en la población ambulatoria, donde los estudios no muestran un impacto similar en la reducción de fracturas (57).

Población ambulatoria sin deficiencia severa de vitamina D

En personas ambulatorias sin deficiencia severa de vitamina D, los estudios no han encontrado una reducción significativa del riesgo de fracturas con la suplementación de vitamina D. El D-Health Trial (61) no mostró una reducción significativa del riesgo de fracturas totales tras la suplementación mensual de 60000 UI de vitamina D durante cinco años (HR: 0,94 [IC 95%: 0,85–1,05]). De manera similar, el VITAL Trial no encontró un efecto significativo en la reducción del riesgo de fracturas de cadera o totales (HR: 1,15 [IC 95%: 0,92–1,45]) (58).

Dosis y régimen de suplementación

La evidencia respalda el uso de 800 UI de vitamina D diarias junto con 1000–1200 mg de

calcio en personas mayores institucionalizadas o con niveles bajos de vitamina D (<12 ng/ml). Este régimen ha demostrado ser efectivo tanto para mejorar la DMO como para reducir el riesgo de fracturas, tal como lo confirman los estudios Decalyos I y II (59–60). Un régimen alternativo que ha demostrado ser efectivo para personas que tienen dificultades de adherencia a la suplementación diaria es el uso de 100 000 UI de vitamina D trimestralmente, como se observó en el estudio de Trivedi *et al.* del año 2003 (62). Este régimen mejoró la adherencia y redujo el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en un 33% (RR: 0,67 [IC 95%: 0,48–0,93]) (62). Por otro lado, se debe evitar la administración de dosis extremadamente altas en bolos anuales, como las 500 000 UI de vitamina D estudiadas por

Sanders *et al.* del año 2010 (63), ya que este tipo de régimen se asoció con un aumento del riesgo de fracturas de cadera (HR: 1,49 [IC 95%: 1,12–1,99]) (63).

Conclusión

La suplementación con vitamina D y calcio es altamente recomendable en personas mayores de 70 años que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y que tienen niveles de 25(OH)D inferiores a 12 ng/ml, dado que estos grupos presentan un riesgo significativamente elevado de fracturas osteoporóticas, especialmente de cadera. La suplementación en personas ambulatorias sin deficiencia severa no ha mostrado un impacto significativo en la prevención de fracturas.

Tabla 14. Incidencia de fracturas en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Estudios con altas dosis en bolos								
Smith et al., 2007, Inglaterra, (64)	Inyección intramuscular anual de 300000 UI de vitamina D2.	9440 personas (4354 hombres, 5086 mujeres) de 75 años o más, residentes en la comunidad. El 38 % había sufrido una fractura previa.	Incidencia de fracturas no vertebrales, fracturas de cadera y muñeca, y caídas.	56,5 ng/ml.	Aumento del 21 % en los primeros cuatro meses, pero no significativo. Incremento significativo de 1,25-dihidroxi vitamina D.	36 meses (evaluaciones cada 6 meses).	El tratamiento con vitamina D no redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (HR: 1,09), aunque hubo un aumento significativo en el riesgo de fractura de cadera (HR: 1,49) y en mujeres (59 %). No se redujeron las caídas.	La vitamina D intramuscular no fue efectiva para reducir fracturas en personas con suficiencia de vitamina D.
Sanders et al., 2010, Australia, (63)	Dosis anual oral de 500000 UI de vitamina D3 (colecalférol).	2256 mujeres mayores de 70 años, residentes en la comunidad, consideradas en alto riesgo de fractura.	Incidencia de caídas y fracturas no vertebrales.	19,6 ng/ml.	Al mes de tratamiento: 48,1 ng/ml; a los tres meses de tratamiento: 36,1 ng/ml.	De tres a cinco años.	Las mujeres en el grupo de vitamina D tuvieron un 15 % más de caídas (RR: 1,15; IC 95%: 1,02-1,30; p=0,03) y un 26 % más de fracturas (RR: 1,26; IC 95%: 1,00-1,59; p=0,047). Aumento significativo del riesgo en los primeros tres meses postdosis.	Contrario a la hipótesis, la dosis alta anual de vitamina D aumentó el riesgo de caídas y fracturas. Se sugiere que el régimen de dosificación (una vez al año) pueda ser responsable del incremento de estos eventos adversos.
Dosis altas de vitamina D: administración mensual vs. cada cuatro meses.								
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	Suplemento oral de 100000 UI de vitamina D3 cada cuatro meses.	2686 hombres y mujeres de 65-85 años viviendo en la comunidad.	Incidencia de fracturas y mortalidad total.	21,36 ng/ml.	29,9 ng/ml.	5 años.	RR de fractura en cualquier sitio: 0,78 (IC 95%: 0,61-0,99), RR de fracturas osteoporóticas mayores: 0,67 (IC 95%: 0,48-0,93).	La suplementación trimestral de vitamina D redujo significativamente las fracturas sin efectos adversos importantes reportados.
Lyons et al., 2007, Reino Unido, (65)	Suplementación con 100000 UI de vitamina D2 cada cuatro meses.	3440 personas mayores de 65 años viviendo en instituciones de cuidado a largo plazo	Incidencia de fracturas.	21,6 ng/ml.	32 ng/ml.	3 años.	HR para cualquier fractura: 0,95 (IC 95%: 0,79-1,15).	

Khaw <i>et al.</i> , 2017, Nueva Zelanda, (58)	Dosis mensual de 100000 UI de colecalciferol.	5110 adultos sanos entre 50 y 84 años, 58% hombres.	Caidas y fracturas no vertebrales.	25.2 ng/ml.	48 ng/ml.	3.4 años.	HR de caídas: 0.99 (IC 95%: 0.92–1.07); HR de fracturas no vertebrales: 1.19 (IC 95%: 0.94–1.50).	
Neale <i>et al.</i> , 2023, Australia, (61)	Vitamina D3 60000 UI/mes. durante 24 meses.	20326 participantes de 60–84 años, sin selección por deficiencia de vitamina D. El 45.7% eran mujeres. Y la edad media fue de 69.3 años.	Fracturas totales, fracturas no vertebrales, fracturas osteoporóticas mayores y fracturas de cadera.	31 ng/ml.	46 ng/ml.	5.1 años.	Fracturas totales: HR: 0.94 (IC 95%: 0.84–1.06, p = 0.14); Fracturas no vertebrales: HR: 0.96 (IC 95%: 0.85–1.08); Fracturas osteoporóticas mayores: HR: 1.0 (IC 95%: 0.85–1.18); Fracturas de cadera: HR: 1.11 (IC 95%: 0.86–1.45).	Con un seguimiento más prolongado, hubo una tendencia a reducir el riesgo de fracturas totales, aunque no fue significativa a los 5.1 años.
Estudios con dosis diarias								
Chapuy <i>et al.</i> , 1992, Francia, (59)	Suplementación diaria de calcio (1200 mg) y vitamina D3 (800 UI) durante 24 meses.	583 mujeres institucionalizadas, edad media de 85.2 años, con ingesta baja de vitamina D y calcio en la dieta.	Fracturas de cadera, cambios en la DMO del cuello femoral y reversión de hipoparatiroidismo secundario.	8.5 ± 5.3 ng/ml.	No reportado.	24 meses.	RR de fractura de cadera: 1.69 (IC 95%: 0.96–3.00) en el grupo placebo. Cambio anual en la DMO del cuello femoral: +0.29% en el grupo tratado, -2.36% en el grupo placebo.	
Lips <i>et al.</i> , 1996, Países Bajos, (66)	400 UI diarias.	2578 personas mayores de 70 años (1916 mujeres, 662 hombres).	Incidencia de fracturas de cadera y otras fracturas periféricas.	10.4 ng/ml.	24.8 ng/ml.	3.5 años (máximo cuatro años).	HR para fractura de cadera: 1.18 (IC 95%: 0.81–1.71).	
Chapuy <i>et al.</i> , 2002, Francia, (60)	Calcio 1200 mg/ día y vitamina D3 800 UI día en combinación fija o separada durante 24 meses.	583 mujeres institucionalizadas, ambulatorias, con una edad media de 85.2 años (DE ± 7.1). Las participantes presentaban bajos niveles de vitamina D y calcio en la dieta, con una ingesta promedio de 40.8 UI/día de vitamina D y 557.7 mg/ día de calcio.	Cambios en la DMO en el cuello femoral. Incidencia de fracturas de cadera. Reversión del hipoparatiroidismo secundario.	8.5 ± 5.3 ng/ml en el grupo de combinación fija, 9.0 ± 6.6 ng/ml en el grupo de combinación separada y 9.1 ± 6.9 ng/ml en el grupo placebo.	Aumento significativo en los niveles de 25(OH)D en los grupos tratados con calcio y vitamina D (p = 0.0001 vs. placebo).	24 meses.	RR de fractura de cadera: 1.69 (IC 95%: 0.96–3.00) en el grupo placebo comparado con el grupo tratado. Cambio anual en la DMO del cuello femoral: +0.29% en el grupo tratado, -2.36% en el grupo placebo.	Los efectos en el radio distal no fueron significativos.

Meyer et al., 2002, Noruega, (67)	400 UI diaria durante dos años.	1144 residentes en hogares de ancianos; edad media de 85 años; 75% mujeres.	Incidencia de fracturas de cadera y no vertebrales.	20,4 ng/ml.	25,6 ng/ml.	2 años.	HR para fractura de cadera: 1,09 (IC 95%: 0,73-1,63); HR para todas las fracturas no vertebrales: 0,92 (IC 95%: 0,66-1,27)
Grant et al., 2005, Reino Unido, (68)	800 UI de vitamina D3 diaria con o sin calcio (1000 mg).	5292 personas mayores de 70 años con fractura de baja energía, reclutadas en 21 hospitales de Reino Unido, donde el 85% eran mujeres.	Incidencia de fracturas de cadera y fracturas no vertebrales.	15,2 ng/ml.	24,8 ng/ml (al cabo de un año).	2-5 años.	Nueva fractura de baja energía (vitamina D3 vs. no vitamina D3) HR: 0,99 (IC 95%: 0,86-1,15).
Bischoff-Ferrari et al., 2020, Suiza, Francia, Alemania, Portugal y Austria, (69)	2000 UI/día de vitamina D3, 1 g/d de omega-3 y ejercicios de fuerza (30 minutos, tres veces por semana).	2157 adultos de ≥70 años, sin comorbidades mayores, cognitivamente intactos, reclutados entre 2012 y 2014. El 61,7% eran mujeres; el 40,7% tenían deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) al inicio.	Fracturas no vertebrales.	22,4 ng/ml.	37,6 ng/ml.	3 años.	Fracturas no vertebrales: IR (incidence rate: 1,03 (IC 99%: 0,75-1,43; p=0,79) Ejercicio de fuerza y fracturas: IR 1,06 (IC 99%: 0,77-1,47; p=0,62).
LeBoff et al., 2022, Estados Unidos, (70)	2000 UI/día.	25871 participantes (50,6% mujeres, 20,2% afroamericanos) de 50 años o más, sin selección por deficiencia de vitamina D, baja densidad ósea u osteoporosis.	Fracturas totales, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera.	30,7 ng/ml.	41,2 ng/ml a los dos años en el grupo de vitamina D.	Mediana de 5,3 años.	Fracturas totales: HR: 0,98 (IC 95%: 0,89-1,08; p=0,70) Fracturas no vertebrales: HR: 0,97 (IC 95%: 0,87-1,07; p=0,50). Fracturas de cadera: HR: 1,01 (IC 95%: 0,70-1,47; p=0,96)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 15. Resultados de las iteraciones sobre osteoporosis y riesgo de fractura

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación de expertos
La dosis diaria o interdiaria de suplementación con vitamina D a dosis estándar no reduce el riesgo de fracturas en personas con osteoporosis.	2	2	100%
La dosis diaria o interdiaria de suplementación con vitamina D a dosis estándar, asociada a la suplementación de calcio, reduce el riesgo de fracturas en personas con osteoporosis.	8	8	100%
Una adecuada suplementación de vitamina D asociada a calcio y a cambios en estilos de vida (cese del tabaquismo y del alcohol, control del peso, entre otros) son esenciales para disminuir el riesgo de fracturas.	8,5	9	100%
La suplementación aislada de vitamina D (o en combinación con calcio), en cualquiera de sus presentaciones, no disminuye el riesgo de fractura de cadera, fractura vertebral o de cualquier tipo, en adultos mayores.	2,5	2	100%
La suplementación aislada de vitamina D (o en combinación con calcio), en cualquiera de sus presentaciones, no aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas.	4,5	2,5	100%
En mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura, se debe recomendar una dosis diaria de 800 UI de colecalciferol.	7,5	8,5	100%
La suplementación de vitamina D debe ser considerada en mujeres posmenopáusicas que se encuentren en riesgo o que muestren evidencia de insuficiencia o deficiencia.	8,5	9	100%
Se recomienda iniciar la suplementación de vitamina D con una dosis mínima de 800 UI al día para personas mayores de 65 años con fractura de cadera o vertebral.	8	8	100%

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 3. Se recomienda la suplementación con vitamina D (2000 UI/día) junto con calcio (1000–1200 mg/día) en mujeres embarazadas, con riesgo de preeclampsia y niveles de 25(OH)D <20 ng/ml, para prevenir complicaciones maternas y fetales (tabla 16)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: fuerte para mujeres con niveles <20 ng/ml y riesgo de preeclampsia.

Justificación

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la suplementación con vitamina D proporciona beneficios a mujeres con niveles basales de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. El estudio de Sablok *et al.* del año 2015 (21), que incluyó a mujeres con niveles entre 18,5–19,6 ng/ml, mostró una reducción en la incidencia de preeclampsia (11,1% en el grupo suplementado vs. 21,1% en el grupo control; $p=0,08$) y un aumento en el peso de los bebés al nacer (2,6 kg vs. 2,4 kg; $p=0,04$) (21).

De manera similar, el estudio de Behjat Sasan *et al.* del año 2017 (22) evidenció una reducción significativa en la recurrencia de preeclampsia con la suplementación de 50000 UI de vitamina D cada dos semanas, reduciendo la recurrencia al 15,7% en el grupo suplementado frente al 30,6% en el grupo control (RR: 1,94; IC 95%: 1,02–3,71). Estos resultados subrayaron la efectividad de la suplementación en mujeres con alto riesgo de preeclampsia y niveles bajos de vitamina D (22).

El metaanálisis de Bi *et al.* del año 2018 (71) confirmó los beneficios de la suplementación con vitamina D, independientemente de si se iniciaba antes o después de la semana 20 de gestación. Se observó una mejora en los niveles de 25(OH)D en neonatos (DM: 13,50 ng/ml; IC 95%: 10,12–16,87) y una reducción en el riesgo de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (SGA, según sus siglas en inglés) (RR: 0,72; IC 95%: 0,52–0,99). Dosis de 2000 UI/día resultaron efectivas para reducir la mortalidad fetal o neonatal (RR: 0,35; IC 95%: 0,15–0,80), mientras que dosis mayores no ofrecieron ventajas adicionales (71).

Por otro lado, el estudio DALI evaluó el efecto de 1600 UI/día de vitamina D en mujeres con diabetes gestacional, sin encontrar mejoras significativas en los desenlaces metabólicos, más allá de la corrección de la deficiencia de vitamina D. Aunque hubo una ligera reducción en la glucosa en ayunas (–2,52 mg/dl; IC 95%: –5,04 mg/dl a –0,00), este efecto fue marginal (18).

Conclusión

La suplementación con vitamina D (2000 UI/día) y calcio es recomendable para mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia y niveles de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. Los estudios clínicos en estos grupos muestran una tendencia hacia la reducción del riesgo de preeclampsia y de recién nacidos pequeños para la edad gestacional, sin que dosis superiores a 2000 UI/día ofrezcan beneficios adicionales. Aunque los efectos de la suplementación en la diabetes gestacional son limitados, la intervención es efectiva para corregir la deficiencia de vitamina D, sin un impacto significativo en otros desenlaces clínicos.

Tabla 16. Resultados de las iteraciones sobre embarazo y desenlaces obstétricos

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional.	7,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo está asociada a una disminución en la incidencia de fetos pequeños para la edad gestacional y mejora el crecimiento fetal.	7	7,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con el desarrollo motor y del lenguaje en el recién nacido, particularmente en edad escolar.	6	7	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo tiene un impacto positivo, ya que reduce la probabilidad de presentar bajo peso al nacer en el neonato.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D durante el embarazo, al menos durante el último trimestre, tiene una influencia positiva sobre el metabolismo del calcio en el feto, ayudando a su crecimiento.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D en monoterapia o asociada con calcio, previene el desarrollo de preeclampsia durante la gestación.	7	7	100%
Los niveles séricos de vitamina D no tienen influencia en los procesos de fertilización in vitro, en términos de tasa de abortos.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está asociada a un mayor riesgo de infertilidad.	6	6	100%
La suplementación con vitamina D en monoterapia o asociada con calcio, no mejora los calambres de miembros inferiores durante la gestación.	6	5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con la mala calidad del sueño y depresión durante el posparto.	6,5	6	100%

La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el segundo trimestre del embarazo se asocia con parto pretérmino.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el tercer trimestre del embarazo se asocia con complicaciones asociadas a la placenta.	6,5	7	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D durante el embarazo está asociada con un mayor riesgo de contraer vaginosis bacteriana.	6,5	6,5	100%

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 4. No se recomienda la suplementación universal de vitamina D para la prevención de eventos cardiovasculares, sin embargo, la suplementación puede considerarse en subgrupos de pacientes con niveles bajos de vitamina D (< 20 ng/ml) que presenten factores de riesgo cardiovascular preexistentes, debido a beneficios potenciales modestos en la reducción de algunos desenlaces cardiovasculares (tablas 17 y 18)

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil.

Justificación

El ensayo VITAL no encontró una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas con la suplementación de vitamina D (HR: 0,99 [IC 95%: 0,87–1,12]; $p=0.69$); no obstante, la revisión sistemática que respalda las guías de la Endocrine Society reportó una leve tendencia hacia la reducción de la mortalidad general (HR: 0,96 [IC 95%: 0,93–1,00]), lo que equivale a aproximadamente 6 muertes menos por cada 1000 personas tratadas con bajos niveles de vitamina D. Aunque el beneficio observado es

pequeño y no se encontró un impacto directo en la mortalidad cardiovascular, esta tendencia sugiere un posible y modesto efecto positivo en la mortalidad general en individuos con niveles bajos de vitamina D (tabla 17) (3, 72).

Infarto del miocardio y eventos coronarios

El ensayo VITAL tampoco mostró una reducción significativa en el riesgo de infarto de miocardio (HR: 0,96 [IC 95%: 0,78–1,19]) (3). De manera similar, la revisión de la Endocrine Society confirmó que no hubo una reducción significativa del riesgo de infarto de miocardio (HR: 1,00 [IC 95%: 0,83–1,20]) (72). Por su parte, el ensayo D-Health sugirió un beneficio en subgrupos específicos, como aquellos con medicación cardiovascular al inicio del estudio (HR: 0,84 [IC 95%: 0,74–0,97]), pero estos hallazgos no fueron consistentes en todos los estudios, limitando la recomendación de suplementación para la reducción del riesgo de infarto (61).

Accidente cerebrovascular (ACV)

La suplementación con vitamina D no mostró un impacto significativo en la reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (HR: 0,95 [IC 95%: 0,76–1,20] en el estudio VITAL) (3) y la revisión de la Endocrine Society corroboró estos

hallazgos, con una reducción no significativa del riesgo de ACV (*HR*: 0,95 [IC 95%: 0,83–1,09]) (72). Por lo tanto, la evidencia actual no respalda la suplementación con vitamina D como estrategia para la prevención de accidente cerebrovascular (72).

Subgrupos con mayor riesgo

Los estudios sugieren que la suplementación podría tener un mayor beneficio en individuos con niveles basales de 25(OH)D <20 ng/ml, especialmente en aquellos con comorbilidades cardiovasculares o bajo tratamiento con medicación cardiovascular. Sobre esto, el ensayo D-Health indicó una tendencia hacia una reducción de eventos cardiovasculares mayores en estos subgrupos, aunque el beneficio absoluto

es pequeño y con intervalos de confianza cercanos a la neutralidad (61).

Conclusión

La suplementación de vitamina D no debe ser recomendada de manera universal para la prevención de eventos cardiovasculares, ya que los ensayos clínicos más robustos (como VITAL, D-Health y otros) no mostraron reducciones significativas en el riesgo de infarto, ACV o eventos cardiovasculares mayores; sin embargo, en subgrupos específicos de pacientes con deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml), especialmente en aquellos con alto riesgo cardiovascular o en tratamiento con medicación cardiovascular, la suplementación puede ofrecer un beneficio modesto (3, 61).

Tabla 17. Incidencia de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos controlados con placebo (respecto a la suplementación con vitamina D)

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	Suplementación de 100.000 UI de vitamina D cada cuatro meses.	Hombres y mujeres de 65-85 años (n = 2686).	Mortalidad cardiovascular.	21,4 ng/ml.	29,7 ng/ml.	5 años.	HR para mortalidad cardiovascular = 0,84 (IC 95%: 0,65-1,10). Hombres: HR: 0,91 (IC 95%: 0,76-1,09); p = 0,30. Mujeres: HR: 0,89 (IC 95%: 0,63-1,27); p = 0,52.	
Manson et al., 2019, Estados Unidos, (3)	Suplementación de 2000 UI/día de vitamina D3.	Hombres y mujeres de ≥50 años (n = 25871).	Mortalidad cardiovascular.	30,8 ng/ml.	41,2 ng/ml.	5,3 años.	HR: 0,97 (IC 95%: 0,85-1,12); p = 0,69 para mortalidad cardiovascular. HR para hombres: 0,91 (IC 95%: 0,76-1,09); mujeres: 0,89 (IC 95%: 0,63-1,27).	
Virtanen et al., 2022, Finlandia, (73)	Suplementación con 1600 UI/día y 3200 UI/día de vitamina D3.	2495 hombres ≥60 años y mujeres posmenopausicas ≥65 años.	Eventos cardiovasculares mayores y mortalidad cardiovascular.	29,9 ng/ml.	39,3 ng/ml (1600 UI), 47,3 ng/ml (3200 UI).	5 años.	1600 UI/día: HR: 0,97 (IC 95%: 0,63-1,49); 3200 UI/día: HR: 0,84 (IC 95%: 0,54-1,31).	En mujeres que recibieron 1600 UI/día, el HR de eventos cardiovasculares fue de 2,44 (IC 95%: 1,00-5,93).
Scragg et al., 2018, Nueva Zelanda, (74)	100.000 UI de vitamina D3 mensuales.	Adultos de 50-84 años, 58,1% hombres mayormente europeos.	Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.	25,3 ng/ml.	54,1 ng/ml.	Mediana de 3,3 años.	Muerte cardiovascular: HR: 1,02 (IC 95%: 0,87-1,20); infarto de miocardio: HR: 0,93 (IC 95%: 0,73-1,18); accidente cerebrovascular: HR: 1,06 (IC 95%: 0,85-1,32).	
Thompson et al., 2023, Australia, (75)	60.000 UI de vitamina D mensual.	21.315 participantes de entre 60-84 años.	Eventos cardiovasculares mayores (infarto, ACV, revascularización coronaria).	25,3 ng/ml.	30,8 ng/ml.	5 años.	Muerte cardiovascular: HR: 1,02 (IC 95%: 0,87-1,20); infarto de miocardio: HR: 0,81 (IC 95%: 0,67-0,98); revascularización coronaria: HR: 0,89 (IC 95%: 0,78-1,01); ACV: HR: 0,99 (IC 95%: 0,80-1,23).	Los mayores beneficios se observaron en infarto de miocardio y revascularización coronaria, especialmente en aquellos que ya tomaban fármacos cardiovasculares (HR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,97).

Nota: ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 18. Resultados de las iteraciones sobre vitamina D y salud cardiovascular

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca disminuye los niveles de los marcadores inflamatorios y mejora la calidad de vida.	6,5	7	100%
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca no disminuye la mortalidad.	7,5	7	100%
La suplementación con vitamina D en personas con falla cardíaca no mejora la funcionalidad del ventrículo izquierdo.	8	7,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto cardioprotector.	7,5	7	100%
La suplementación con vitamina D no se asocia a un menor riesgo presentar eventos cardiovasculares.	7,5	7	100%
Los niveles séricos normales de vitamina D están relacionados a un perfil cardiometabólico más favorable en niños y adolescentes.	7,5	7,5	100%
La obesidad y el sedentarismo están relacionados con un mayor riesgo de insuficiencia o deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes.	8	8	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto en los marcadores cardiometabólicos (glicemia, marcadores de inflamación, activación neurohormonal o perfil lipídico).	4	3	100%
La suplementación con vitamina D no afecta el riesgo cardiovascular en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D no tiene efecto sobre la tasa de filtración glomerular en personas con alto riesgo cardiovascular.	7,5	7,5	100%
La suplementación con vitamina D antes de un evento cerebrovascular no ejerce un efecto significativamente positivo sobre la limitación funcional ni la discapacidad física.	7,5	7,5	100%
La deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares.	7,5	7,5	100%

La suplementación con vitamina D no tiene un efecto positivo sobre la evolución de la calcificación de la válvula aórtica.	6	5	100%
La suplementación con vitamina D tiene un efecto protector ante el desarrollo de la hipertensión arterial.	6,5	5,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto protector ante el desarrollo de la hipertensión arterial en personas con niveles séricos dentro de la normalidad.	8,5	8,5	100%
La suplementación con vitamina D no tiene un efecto sobre el desarrollo de enfermedad aterosclerótica.	7,5	7	100%

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 5. No se recomienda la suplementación de la vitamina D en personas con diagnóstico de prediabetes o de diabetes *mellitus* tipo 2

GRADE

Calidad de la evidencia: moderada.

Fuerza de la recomendación: débil.

Progresión a diabetes: la revisión sistemática que respalda las guías de la Endocrine Society indica que la suplementación con vitamina D se asocia con un menor riesgo de diabetes *mellitus* tipo 2 incidente (HR: 0,90; IC 95%: 0,81–1,00) (72); sin embargo, este efecto es marginal y no se traduce en una recomendación generalizada para la población. Varios ensayos clínicos, como el D2d Study (76) y el estudio de Barengolts *et al.* (77), no mostraron una reducción significativa en la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2 con la suplementación de vitamina D. En el D2d Study, la progresión fue del 22,7% en el grupo de vitamina D frente al 25% en el grupo placebo ($p=0,12$) (76). En el estudio de Pittas *et al.*, la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2 fue del 40,2% en el grupo de vitamina D frente al 43,9% en el grupo placebo, sin diferencias significativas (HR: 0,90; IC 95%: 0,69–1,18; $p=0,45$) (78).

Asimismo, el ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado realizado por Kawahara *et al.* (56)

mostró que, aunque el análogo de vitamina D, eldecalcitol, redujo significativamente la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en participantes con baja secreción basal de insulina (HR: 0,41; IC 95%: 0,23–0,71; $p=0,001$), no se observaron diferencias significativas en la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 entre los grupos de eldecalcitol y placebo en el análisis global (HR: 0,87; IC 95%: 0,67–1,17; $p=0,39$). Esto sugiere que, aunque el eldecalcitol podría tener beneficios en subgrupos específicos, no se debe recomendar su uso generalizado (56).

Marcadores glucémicos: en estudios recientes, la suplementación con vitamina D se asocia con una disminución de la glucemia en ayunas, con una diferencia media de $-5,29$ mg/dl (IC 95%: de $-7,90$ a $-2,68$) y en la glucosa a las dos horas después de una carga oral de glucosa de 75 gramos, con una diferencia media de $-7,61$ mg/dl (IC 95%: de $-12,55$ a $-2,66$); sin embargo, no se encontró un efecto estadísticamente significativo de la suplementación con vitamina D en los niveles de hemoglobina A1c (HbA1c), lo que sugiere que, aunque hay mejoras en la glucosa, el impacto en la HbA1c puede ser limitado (72).

El estudio aleatorizado de Pittas *et al.* (78) también respaldó esta postura, ya que, a pesar de que los niveles séricos de vitamina D aumentaron

significativamente en el grupo de suplementación (de 27,7 a 54,3 ng/ml), no se observó una reducción significativa en la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 entre los grupos, con una incidencia del 9,39% en el grupo de vitamina D y del 10,66% en el grupo placebo (HR: 0,88; IC 95%: 0,75–1,04; $p=0,12$) (78).

Sensibilidad a la insulina: en pacientes con prediabetes y niveles séricos de 25(OH) D inferiores a 20 ng/ml, la suplementación con vitamina D podría mejorar la sensibilidad a la insulina. Un estudio de Tuomainen *et al.* mostró reducciones en HbA1c y en insulina a los 30 minutos tras una carga de glucosa, sugiriendo un efecto positivo en parámetros metabólicos (79); sin embargo, este hallazgo se basó en un seguimiento de cinco meses y se limitó a desenlaces subrogados, sin evidencia de impacto

en la progresión de la prediabetes a diabetes *mellitus* tipo 2.

Conclusión

La suplementación con vitamina D no debe recomendarse universalmente para prevenir la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2, ni como tratamiento en personas con prediabetes o diabetes *mellitus* tipo 2, ya que los ensayos clínicos más sólidos no han demostrado reducciones significativas en la incidencia de estos desenlaces; sin embargo, en pacientes con niveles séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml y prediabetes, la suplementación podría ofrecer un beneficio modesto al mejorar algunos marcadores glucémicos. Se requiere de más investigación para determinar con mayor precisión los posibles beneficios y las limitaciones de esta intervención.

Tabla 19. Incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles basales de 25(OH)D	Niveles pos-tratamiento de 25(OH)D	Seguimiento	Resultados/medida de asociación	Comentarios
Pittas <i>et al.</i> , 2007, Estados Unidos, (80)	700 UI de vitamina D3 y 500 mg de citrato de calcio.	314 adultos caucásicos no diabéticos, mayores de 65 años.	Glucosa en ayunas, sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR) y marcadores de inflamación.	30,4 ng/ml.	No reportado.	3 años.	El aumento en glucosa en ayunas fue menor en el grupo suplementado ($p=0,042$). El índice HOMA-IR mostró una reducción significativa de 0,2 en el grupo de intervención ($p=0,03$). No se observaron cambios significativos en los marcadores de inflamación ($p>0,05$).	
Mitri <i>et al.</i> , 2011, Estados Unidos, (81)	Suplementación con 2000 UI/día de vitamina D y 800 mg/día de calcio.	92 adultos con riesgo alto de diabetes, edad media de 57 años e IMC de 32 kg/m ² .	Función de las células beta pancreáticas, sensibilidad a la insulina y medidas de glicemia (HbA1c, FPG, 2hPG).	24,5 ± 0,8 ng/ml.	30,6 ± 1,2 ng/ml.	16 semanas.	La HbA1c aumentó menos en el grupo de vitamina D (0,06%) vs. en el grupo placebo (0,14%) ($p=0,081$).	
Irjaj <i>et al.</i> , 2012, Irán, (82)	Grupo A: 300000 UI de vitamina D intramuscular al inicio y un mes después. Grupo B: vitamina D intramuscular + 500 mg/día de calcio. Grupo C: solo calcio.	n = 61 participantes prediabéticos con deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml), edad media: 45,7 años, seleccionados de familiares de pacientes con DM2.	Resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), sensibilidad a la insulina (Matsuda index) y función de células beta (HOMA-B).	Grupo A: 12,6 ng/ml. Grupo B: 11 ng/ml. Grupo C: 11,3 ng/ml.	Grupo A: 41,2 ng/ml. Grupo B: 35 ng/ml. Grupo C: 15,5 ng/ml.	2 meses.	- HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina) aumentó en los grupos tratados con vitamina D (de 2,46 a 3,1; $p=0,02$) - Matsuda index (sensibilidad a la insulina) disminuyó (de 11 a 9, $p=0,001$) - HOMA-B (función de células beta): no hubo diferencias significativas ($p=0,09$).	La inyección intramuscular de vitamina D aumentó la resistencia a la insulina y redujo la sensibilidad a la insulina, sin cambios significativos en la función de células beta.

<p>Harris et al., 2012, Estados Unidos, (83)</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (4000 UI/día) o placebo durante 12 semanas.</p>	<p>n = 89 adultos afroamericanos con prediabetes o diabetes temprana, IMC promedio: 31,9 kg/m², edad promedio: 56 años.</p>	<p>Secreción de insulina (ISR, según sus siglas en inglés), sensibilidad a la insulina, glucemia y HbA1c.</p>	<p>15,3 ng/ml.</p>	<p>32,5 ng/ml.</p>	<p>12 semanas.</p>	<p>- ISR: aumento del 12% en el grupo de vitamina D vs. 2% en el grupo del placebo (p = 0,024) - Sensibilidad a la insulina: disminución del 4% en el grupo de vitamina D vs. aumento del 12% en el grupo del placebo (p = 0,034) - Glucosa pos-OGTT 2 horas: sin cambios significativos. - HbA1c: sin diferencias significativas entre grupos (p = 0,973).</p>	
<p>Davidson et al., 2013, Estados Unidos, (84)</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (88865 UI/semana en promedio por 12 meses) o placebo.</p>	<p>Suplementación con vitamina D3 (88865 UI/semana en promedio, por 12 meses).</p>	<p>117 individuos \geq40 años con niveles de HbA1c entre 5,8% y 6,9%.</p>	<p>Desarrollo de diabetes, secreción de insulina, sensibilidad a la insulina, glucemia en ayunas, OGTT 2-h.</p>	<p>22 ng/ml.</p>	<p>70 ng/ml.</p>	<p>- Desarrollo de diabetes: 9% en el grupo placebo, 12% en el grupo de vitamina D (p = 0,53) - HbA1c: reducción del 0,2% en el grupo de vitamina D (p = 0,004; significativo) - Glucosa plasmática en ayunas (FPG): sin diferencias significativas (p = 0,27) - Glucosa 2-h pos-OGTT: sin diferencias significativas (p = 0,64) - Secreción de insulina (HOMA-B): sin diferencias significativas (p = 0,25) - Sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR): sin diferencias significativas (p = 0,81)</p>	
<p>Dutta et al., 2014, India, (85)</p>	<p>Suplementación con vitamina D (60 000 IU/ semanalmente por 8 semanas y luego de forma mensual) + 500 mg de calcio diario. Grupo-B: solo calcio.</p>	<p>n = 170 sujetos con prediabetes (n = 68 grupo-A, n = 57 grupo-B), edad promedio: 48 años, IMC promedio: 26,32 kg/m².</p>	<p>Progresión a diabetes, reversión a normogluceemia, resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), inflamación sistémica (TNF-α, IL-6).</p>	<p>17,04 ng/ml.</p>	<p>35,47 ng/ml.</p>	<p>12 meses mínimo (promedio de 28 meses).</p>	<p>- Progresión a diabetes: 6/55 (grupo-A) vs. 13/49 (grupo-B) (p = 0,04) - Reversión a normogluceemia: 23/55 (grupo-A) vs. 10/49 (grupo-B) (p = 0,02) - Reducción en HOMA-IR, TNFα, IL-6 en el grupo-A (p < 0,05).</p>	

Oosterwerff <i>et al.</i> , 2014, Países Bajos, (86)	1200 UI/día de vitamina D3	N = 130 sujetos, con una edad promedio de 48,9 años, 40% de origen marroquí y un 23% de consumo de alcohol.	Sensibilidad a la insulina, función de las células beta, glicemia y HbA1c.	12,5 ng/ml	23,2 ng/ml.	4 meses.	El índice insulinogénico aumentó significativamente en participantes con niveles superiores a 24,0 mg/dl ($p = 0,040$), mientras que el índice HOMA-IR y las concentraciones de HbA1c no mostraron cambios significativos ($p = 0,20$ y $p = 0,25$), respectivamente.
Sollid <i>et al.</i> , 2014, Noruega, (87)	20000 UI de vitamina D3 semanalmente.	511 individuos con prediabetes, edad promedio de 62,1 años.	Glucosa en ayunas, insulina, secreción, sensibilidad a la insulina (según el índice HOMA-IR), lípidos, presión arterial y hs-CRP.	24,4 ng/ml.	42,3 ng/ml.	12 meses.	La glucosa en ayunas fue de 110,16 mg/dl en el grupo de vitamina D y de 109,44 mg/dl en el placebo. A las dos horas poscarga, los niveles fueron de 130,68 mg/dl y de 133,20 mg/dl, respectivamente. La HbA1c fue de 5,98% en el grupo de vitamina D y de 5,97% en el grupo placebo ($p = 0,29$).
Barengolts <i>et al.</i> , 2015, Estados Unidos, (77)	Vitamina D2 (50000 UI/ semana) más vitamina D3 (400 UI/día) vs. placebo.	173 hombres afroamericanos, entre 35 y 85 años, con prediabetes (HbA1C 5,7-6,4%). Comorbilidades prevalentes: hipertensión e hiperlipidemia.	Cambios en la sensibilidad a la insulina (medida por el índice OGIS, Índice de Sensibilidad a la Insulina Oral con Glucosa), HbA1C y progresión a diabetes tipo 2.	14,4 ng/ml.	48,1 ng/ml.	12 meses.	No hubo cambios significativos en HbA1C ($-0,01\%$ vs. $+0,01\%$ placebo) ni en la progresión a diabetes (10% en ambos grupos). Mejora en OGIS ($+7,8$ vs. -16 en placebo, $p = 0,026$).
Kuchay <i>et al.</i> , 2015, India, (88)	Vitamina D3: 60000 UI semanalmente durante cuatro semanas, luego 60000 UI mensuales.	137 participantes diagnosticados con prediabetes, edad media de 47 ± 11 años.	Glucosa plasmática en ayunas, glucosa plasmática a las dos horas y HbA1C.	18,9 \pm 13 ng/ml.	43,4 \pm 23 ng/ml.	12 meses.	10,9% vs. 13,8% desarrollaron diabetes en grupos suplementados vs. no suplementados; HR: 0,79 IC 95%: (0,312- 1,999).
Tuomainen <i>et al.</i> , 2015, Finlandia, (79)	Vitamina D3 16000 UI o 3200 UI.	68 participantes >60 años, IMC 25-35 kg/m2 y prediabetes.	Metabolismo de la glucosa, inflamación y HbA1c.	22,8 ng/ml.	41,2 ng/ml.	5 meses.	La suplementación con vitamina D3 no mejoró significativamente el metabolismo de la glucosa en sujetos con prediabetes, pero mostró efectos antiinflamatorios modestos. - Glucosa a 120 min: incremento significativo en el grupo placebo ($p = 0,021$). - HbA1c mostró una tendencia a la baja ($p = 0,024$). - insulina a 30 min: tendencia decreciente ($p = 0,030$). - Tendencia a la baja en IL-1RA ($p = 0,070$).

Forouhi et al., 2016, Reino Unido (89)	Suplementación con vitamina D2 o D3 (100.000 UI/mes por cuatro meses).	n = 340 adultos con riesgo elevado de diabetes tipo 2. Edad promedio: 52 años, con niveles de HbA1c entre 5,5-6,49%.	Cambio en HbA1c, presión arterial, perfil lipídico, velocidad de onda de pulso (PWV, según sus siglas en Inglés) y seguridad.	Grupo D2: 5,2 ng/ml. Grupo D3: 18,32 ng/ml.	Grupo D2: 21,56 ng/ml. Grupo D3: 33,52 ng/ml.	4 meses.	HbA1c: no hubo diferencias significativas entre los grupos (D2 vs. placebo: -0,05 %, p=0,13; D3 vs. placebo: 0,02%, p=0,57).	
Jorde et al., 2016, Noruega, (90)	Vitamina D3 (20000 UI/ semana).	n=511 sujetos con prediabetes, media de edad: 62 años, con IFG o IGT, mayormente hombres (62,9%).	Progresión a diabetes tipo 2, cambios en glucosa, resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR), perfil lipídico y presión arterial.	24,0 ng/ml.	48,9 ng/ml.	5 años.	- Progresión a DM2: 103 en el grupo de vitamina D (40,2%) vs. 112 en el grupo placebo (43,9%), HR: 0,90 (IC 95%: 0,69-1,18; p=0,45) - Según el índice HOMA-IR: no hubo diferencias significativas. - HbA1c: sin diferencias significativas entre grupos (p=0,29).	
Zarrin et al., 2016, Iran, (91)	1000 UI diarias de vitamina D3.	120 adultos con prediabetes, edades entre 18 y 70 años.	Estado glucémico (glucemia en ayunas y HbA1c), resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR) y porcentaje de masa corporal.	19,36 ± 13,51 ng/ml.	30,48 ± 15,49 ng/ml.	3 meses.	- La glucosa en ayunas disminuyó en el grupo de vitamina D (-4,64 ± 11,38 mg/dl vs. -2,11 ± 9,15 mg/dl en el grupo placebo; p=0,03). - El índice HOMA-IR disminuyó en el grupo de vitamina D (-0,73 ± 4,2 vs. 0,44 ± 4,4 en el grupo placebo; p=0,01). - La insulina sérica disminuyó (-1,98 ± 15,25 vs. 2,47 ± 15,85 en el grupo placebo; p=0,007).	
Moreira-Lucas et al., 2017, Canadá, (92)	Suplementación con 28000 UI de vitamina D3, una vez por semana en queso.	71 participantes con 25(OH)D baja y riesgo elevado de diabetes.	Glucosa 2h poscarga, sensibilidad a la insulina y función β-celular.	19,2 mg/dl.	39,5 mg/dl.	24 semanas.	No se observaron diferencias significativas en la glucosa en ayunas (p=0,42) ni en la glucosa a las dos horas poscarga (p=0,55), ni en otros índices del metabolismo de la glucosa, incluyendo la función de las células β y la sensibilidad a la insulina, entre los grupos.	

Larsen et al., 2018, Noruega, (93)	20 000 UI por semana de vitamina D3.	511 sujetos con prediabetes, edad promedio de 62,3 años, comorbilidades: hipertensión y dislipidemia; promedio de glicemia en ayunas de 106,2 ± 9,0 mg/dl.	Cambios en la DMO por DXA y cambios de la glucosa en ayunas, glucosa a las dos horas y HbA1c a lo largo de cinco años.	24 ± 9 ng/ml.	45,8 ± 11,0 ng/ml.	5 años.	En el grupo de vitamina D, la glucosa en ayunas aumentó de 106,2 a 111,5 mg/dl (5,6%) y en el grupo placebo de 106,2 a 110 mg/dl (3,6%). La glucosa a las dos horas incrementó en el grupo de vitamina D de 142 a 150 mg/dl (5,6%), mientras que en el grupo placebo subió de 140 a 145 mg/dl (3,6%).
Niroomand et al., 2019, Irán, (94)	50 000 UI semanalmente durante tres meses de vitamina D3, seguido de una cápsula al mes durante tres meses.	N = 162, edad media de 45-48 años, IMC medio de 31-32 kg/m ² , 60% con antecedentes familiares de diabetes.	Resistencia a la insulina (según el índice HOMA-IR) y progresión/regresión de la tolerancia a la glucosa.	12,3 ± 6,6 ng/ml.	No especificado.	6 meses.	HOMA-IR: 3,4 ± 1,6 (vitamina D) vs. 3,9 ± 2,5 (control); FPG: no se reportaron diferencias significativas; 2h-OGTT: no se reportaron diferencias significativas en la progresión de la diabetes.
Pittas et al., 2019, Estados Unidos, (78)	4000 UI diarias de vitamina D3.	2423 adultos con prediabetes, edad media de 60 años, IMC medio: 32,1 kg/m ² .	Incidencia de diabetes tipo 2.	28 ng/ml.	54,3 ng/ml.	54,3 ng/ml.	293 nuevos casos de diabetes en el grupo de vitamina D (9,39 eventos/100 años-persona) vs. 323 en el grupo placebo (10,66 eventos/100 años-persona); HR: 0,88 (IC 95%: 0,75-1,04; p = 0,12).
Bhatt et al., 2020, India, (95)	Suplementación con vitamina D y carbonato de calcio (60 000 UI/semanalmente durante ocho semanas).	n = 121; mujeres asiáticas e indias, de 20-60 años; con prediabetes e IMC ≥ 23 kg/m ² .	Glucemia en ayunas, PTOG, HbA1c y tejido subcutáneo graso.	12 ± 2,36 ng/ml.	22,64 ± 5,04 ng/ml.	78 semanas.	Disminución significativa de FBG (-5,0 mg/dl, p = 0,04), glucosa pos-OGTT (-11,1 mg/dl, p = 0,02), HbA1c (-0,41%, p = 0,05), aumento en 25(OH)D (+7,5 ng/ml, p = 0,002). Reducción de pliegues cutáneos subescapulares y suprailíacos. Reversión a normoglucemia en el 58,6% del grupo de intervención.
Misra et al., 2021, India, (96)	60 000 UI de vitamina D3 y 1 g/día de calcio oral.	132 mujeres de 20-60 años con prediabetes (FPG 100-125 mg/dl o 2-h PG 140-199 mg/dl) y deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml)	Incidencia de diabetes, niveles de vitamina D, PTH, calcio y fósforo.	22,8 ng/ml.	58,3 ng/ml.	24 meses.	Incidencia de diabetes: 8 de 58 (13,79%) en intervención vs. 20 de 58 (34,48%) en el grupo control; HR: 0,40 (IC 95%: 0,18-0,91).

Kawahara <i>et al.</i> , 2022. Japón, (56)	0,75 µg/día de eldecalcitol.	1256 participantes (edad promedio de 61 años, 52% mujeres, 48% hombres) con prediabetes.	Incidencia de diabetes tipo 2 y normogluceamia.	20,9 ng/ml.	Sin cambios significativos.	3 años.	HR ajustado para diabetes 0,69 (IC 95%: 0,51–0,95; p=0,02).	Al ajustar por edad, sexo y resistencia a la insulina, se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar DM2.
Johnson <i>et al.</i> , 2022, Estados Unidos, (97)	4000 UI/día de vitamina D3.	n = 2423 adultos con prediabetes. IMC promedio de 32,1 kg/m ² , edad promedio de 60 años, incluidos en 22 centros académicos de Estados Unidos.	Incidencia de efectos adversos graves (SAE, según sus siglas en inglés) y de seguridad (hipercalcemia, nefrolitiasis, hipercalcemia, etc.).	28 ng/ml.	54,3 ng/ml.	3 años.	– Progresión a DM2: 22,7% en el grupo de vitamina D vs. 25% en el grupo placebo (p = 0,12; no significativo) – HbA1c: no hubo diferencias significativas entre los grupos durante el seguimiento (p = 0,44).	Suplementación bien tolerada y sin efectos adversos serios.
Zaromytidou <i>et al.</i> , 2022. Grecia, (98)	25 000 UI semanales de vitamina D3.	90 adultos mayores de 60 años con diagnóstico de prediabetes, según los criterios de la American Diabetes Association.	Marcadores glucémicos y concentración de 25(OH)D.	19,98 ± 6,73 ng/ml.	28,71 ± 9,03 ng/ml	12 meses.	Glucosa en ayunas: de 103,40 ± 12,05 mg/dl a 96,12 ± 5,51 mg/dl (p<0,01) a los 6 meses. La HbA1c disminuyó de 5,87 ± 0,21% a 5,82 ± 0,21% (p=0,004) y a 5,80 ± 0,23% (p<0,001) a los 12 meses.	La suplementación con vitamina D podría complementar cambios en el estilo de vida para el manejo de la prediabetes en ancianos.

Nota: 2hPG: glucosa plasmática a las 2 horas de la prueba; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; FPG: glucosa plasmática en ayunas; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HOMA: homeostasis model assessment; HOMA-B: homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA-IR: homeostatic model assessment for insulin resistance; IFG: impaired fasting glucose; IGT: impaired glucose tolerance; IR: insulin resistance; OGIS: oral glucose insulin sensitivity index; PTH: hormona paratiroidea; OGTT: oral glucose tolerance test; FBG: fasting blood glucose; PG: plasma glucose.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 20. Resultados de las iteraciones, relacionando vitamina D con prediabetes y diabetes *mellitus* tipo 2

Pregunta	Iteración 1 (mediana)	Iteración 2 (mediana)	Participación expertos
Se debe tener cuidado al suplementar "universalmente" vitamina D en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, a menos que se presente otra condición asociada que requiera dicha suplementación.	4	3,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de prediabetes.	6,5	6,5	100%
La suplementación con vitamina D mejora la tolerancia a la glucosa en individuos con prediabetes.	8	6,5	100%
Los niveles séricos bajos de vitamina D se asocian con una mayor prevalencia de pie diabético en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6,5	7	100%
Las personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 y pie diabético tiene un mayor riesgo de tener insuficiencia o deficiencia de vitamina D.	7	6	100%
En personas con prediabetes, la suplementación con vitamina D en dosis altas o moderadas (>1000 UI al día) reduce significativamente el riesgo de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	5,5	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con niveles de resistencia a la insulina en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, independientemente de la edad o el género.	7	7	100%
La suplementación con vitamina D mejora los índices de control glicémico (glucemia en ayunas, HbA1c) en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6,5	6	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con complicaciones de salud mental, como la depresión, en personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	6	3	100%
La insuficiencia o deficiencia de vitamina D está relacionada con el síndrome metabólico que usualmente acompaña a las personas con diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.	7	7	100%

Fuente: elaboración propia.

Recomendación 6. No se recomienda la suplementación “universal” con vitamina D en personas con cáncer (tabla 21)

Justificación

La evidencia científica actual no justifica el uso generalizado de la suplementación con vitamina D para prevenir el cáncer. Aunque algunos estudios han mostrado una reducción en la mortalidad por cáncer en ciertos subgrupos, la suplementación con vitamina D no ha demostrado una disminución significativa en la incidencia general de cáncer, limitando así su aplicabilidad universal.

En el estudio VITAL (3), que incluyó a 25 871 participantes, no se encontró una reducción significativa en la incidencia de cáncer invasivo con la suplementación de vitamina D (*HR*: 0,96 [IC 95%: 0,88–1,06]); no obstante, se observó una disminución en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,83 [IC 95%: 0,67–1,02]) y aunque este resultado no fue estadísticamente significativo, los efectos beneficiosos fueron más pronunciados en el análisis a largo plazo. En el primer año de seguimiento, la mortalidad fue significativamente menor (*HR*: 0,79 [IC 95%: 0,63–0,99]) y la reducción persistió durante los dos primeros años (*HR*: 0,75 [IC 95%: 0,59–0,96]). A partir del cuarto año, las curvas de mortalidad se separaron significativamente, sugiriendo que los beneficios de la suplementación pueden tardar más tiempo en manifestarse, sin embargo, no se observaron diferencias importantes en tipos de cáncer específicos, como el de mama, próstata o colorrectal (3).

El estudio Women’s Health Initiative (WHI), que incluyó a más de 36 000 mujeres posmenopáusicas, reportó resultados similares. No se encontró una reducción significativa en la incidencia de cáncer (*HR*: 0,98 [IC 95%: 0,91–1,05]), aunque se observó una ligera disminución en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,89 [IC 95%: 0,77–1,03]). Asimismo, el estudio RECORD del año 2012, que incluyó a 5292 adultos mayores, indicó una posible reducción en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,85 [IC 95%: 0,68–1,06]), aunque no se observaron cambios en la incidencia de

cáncer (*HR*: 1,07 [IC 95%: 0,92–1,25]). Estos hallazgos sugieren un posible efecto protector en términos de mortalidad, aunque no en la prevención primaria del cáncer (99).

Un análisis más reciente, el estudio D-Health (61), investigó los efectos de una dosis mensual de 60 000 UI de vitamina D en 21 315 adultos mayores de 60 años. Tras un seguimiento de cinco años, no se encontró una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (*HR*: 1,15 [IC 95%: 0,96–1,39]). Es importante destacar que algunos análisis exploratorios del estudio sugieren un aumento en el riesgo de mortalidad por cáncer en individuos con niveles suficientes de vitamina D al inicio del estudio (*HR*: 1,24 [IC 95%: 1,01–1,54]), esto subraya la complejidad de los efectos de la vitamina D y la importancia de no extrapolar sus beneficios a todos los grupos de pacientes sin un análisis adecuado y cuidadoso (61).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 26 ensayos clínicos aleatorizados, confirmó que la suplementación con vitamina D no reduce significativamente la incidencia total de cáncer (*HR*: 0,98 [IC 95%: 0,94–1,02]; $I^2=0\%$); sin embargo, se observó una reducción significativa en la mortalidad por cáncer (*HR*: 0,88 [IC 95%: 0,80–0,96]; $I^2=0\%$). Los beneficios fueron más evidentes en ciertos subgrupos de pacientes, como aquellos con niveles basales de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (*RR*: 0,88 [IC 95%: 0,78–0,99]) y en aquellos que recibieron dosis moderadas (<2000 UI/día) de vitamina D, lo que sugiere que los beneficios de la suplementación pueden depender de los niveles de vitamina D antes del tratamiento (100).

Además, los estudios D2dCA del año 2021 y FIND del año 2022, que evaluaron la suplementación con vitamina D en 2495 y 5110 participantes, respectivamente, tampoco encontraron efectos significativos en la incidencia de cáncer. El estudio FIND reportó una *HR* de 1,14 [IC 95%: 0,75–1,72] con dosis de 1600 UI/día y una *HR* de 0,95 [IC 95%: 0,61–1,47] con dosis de 3200 UI/día, lo que reafirma la falta de un efecto preventivo claro en la incidencia de cáncer (73, 76).

Finalmente, la evidencia sobre tipos específicos de cáncer sigue siendo limitada. En el caso del cáncer de mama, por ejemplo, un análisis de 17 cohortes prospectivas no encontró una asociación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama invasivo (HR por cada incremento de 25 nmol/l: 0,99 [IC 95%: 0,95–1,03]; $p = 0,64$) (99). Asimismo, un estudio de aleatorización mendeliana con más de 73 000 participantes tampoco encontró una relación causal entre los niveles de vitamina D en sangre y el riesgo de cáncer de mama o próstata (73).

Conclusión

Aunque algunos estudios sugieren un beneficio modesto en la reducción de la mortalidad

por cáncer en ciertos subgrupos de pacientes (particularmente aquellos con niveles bajos de vitamina D), la suplementación no ha demostrado un impacto significativo en la incidencia general de cáncer (56). Los beneficios parecen estar limitados a poblaciones con deficiencia de vitamina D o con condiciones específicas, como la combinación de vitamina D y calcio, por lo tanto, no se recomienda la suplementación universal de vitamina D en personas con cáncer, ya que la evidencia no respalda su eficacia como intervención preventiva o terapéutica en términos de incidencia de cáncer.

Tabla 21. Incidencia de cáncer y mortalidad en ensayos clínicos controlados de vitamina D vs. placebo

Estudio, año, país y referencia	Intervención (Dosis de vitamina D)	Características de los participantes	Desenlace evaluado	Niveles de vitamina D basales	Niveles de vitamina D postratamiento	Seguimiento	HR (IC95 %), nivel de p	Comentarios
Trivedi et al., 2003, Reino Unido, (62)	100 000 UI cada cuatro meses.	2686 adultos ≥ 65 años, 85% hombres, la mayoría sin patologías graves, pero con riesgo de fracturas.	Mortalidad por cáncer, por cáncer de colon y respiratorio.	21,2 ng/ml.	29,6 ng/ml.	5 años.	Mortalidad por cáncer: 0,86 (0,61-1,20) p=0,37; mortalidad por cáncer de colon: 0,62 (0,24-1,60) p=0,33; mortalidad por cáncer respiratorio: 0,89 (0,38-2,09) p=0,78.	
Wactawski-Wende et al., 2006, Estados Unidos, (101)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas, entre 50-79 años.	Incidencia de cáncer colorrectal.	No reportada.	Aumento del 28% postratamiento.	7,0 \pm 1,4 años.	Cáncer colorrectal: 1,08 (0,86-1,34); cáncer de colon: 1,00 (0,78-1,28) y cáncer rectal: 1,46 (0,92-2,32).	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
LaCroix et al., 2009, Estados Unidos, (102)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas (edades 50-79 años). Se excluyeron mujeres con hipercalcemia, uso de esteroides o suplementos de vitamina D (>600 UI diarias).	Mortalidad por cáncer.	No reportada.	No reportada.	7 años.	0,89 (0,77-1,03), p=0,12.	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
Brunner et al., 2011, Estados Unidos, (99)	400 UI de vitamina D3 diarias.	36 282 mujeres posmenopáusicas, 50-79 años de edad.	Incidencia y mortalidad por cáncer invasivo.	No reportada.	No reportada.	7 años.	Incidencia de cáncer: 0,98 (0,90-1,05) p=0,54; mortalidad por cáncer: 0,90 (0,77, 1,05) p=0,17.	Coformulación con 1000 mg de calcio diarios.
Avenell et al., 2012, Reino Unido, (103)	800 UI de vitamina D3 diarias.	5292 participantes (edad media de 77 años), con fractura por trauma mínimo, 85% mujeres. Se excluyeron pacientes con expectativa de vida menor a seis meses.	Mortalidad por cáncer e incidencia de cáncer.	No reportada.	No reportada.	6,2 años.	Mortalidad por cáncer: 0,85 (0,68-1,06) p=0,157; incidencia de cáncer: 1,07 (0,92-1,25) p=0,376.	

Scragg <i>et al.</i> , 2018, Nueva Zelanda, (74)	Dosis inicial de 200000 UI de vitamina D3, seguida de 100000 UI mensuales.	5110 participantes; edad media de 65,9 años; 58,1% hombres; la mayoría de origen europeo y la minoría de Polinesia o del sur de Asia.	Incidencia y mortalidad por cáncer invasivo e in situ.	26,5 ng/ml.	>46 ng/ml.	Mediana de 3,3 años (rango 2,5-4,2 años).	1,01 (0,81-1,25) p=0,95.	Al estratificar por niveles basales de 25(OH)D <20 ng/ml y ≥20 ng/ml, no se observó reducción de la incidencia de cáncer (HR: 1,01 [0,65-1,58] p=0,96 y HR: 1,04 [0,81-1,33] p=0,79, respectivamente).
Manson <i>et al.</i> , 2019 Estados Unidos, (3)	2000 UI de vitamina D3 diarias.	25871 participantes, edad media de 67,1 años, 51% mujeres, 71% no hispanos blancos, 20% negros y 13,7% con diabetes.	Incidencia de cáncer invasivo.	30,8 ng/ml.	41,8 ng/ml.	5,3 años (rango de 3,8 a 6,1 años).	0,96 (IC 95%: 0,88-1,06) p=0,47.	En el análisis de subgrupos se encuentra menor incidencia de cáncer invasivo en individuos con IMC <25 kg/m ² [0,76 (0,63-0,90)]; afroamericanos [0,77 (0,59-1,01)], con divergencia de las curvas de mortalidad luego de cuatro años de seguimiento.
Chatterjee <i>et al.</i> , 2021, Estados Unidos, (76)	4000 UI de vitamina D3 diarias.	2385 participantes (44,5% mujeres), con prediabetes y sobrepeso/obesidad. Edad media de 60 años, 25,2% afroamericanos. Excluidos aquellos con cáncer en los últimos cinco años.	Incidencia de cáncer.	28 ng/ml.	54 ng/ml.	2,9 años.	Incidencia de cáncer: 1,07 (IC 95%: 0,70-1,62) p=0,96.	Al estratificar por niveles basales de 25(OH)D <12 ng/ml y ≥12 ng/ml, no se observó reducción de la incidencia de cáncer (HR: 12,66 [0,46-15,42] y HR: 1,04 [0,65-1,67], respectivamente).
Virtanen <i>et al.</i> , 2022, Finlandia, (73)	1600 UI/día y 3200 UI/día.	2495 adultos ≥60 años y mujeres posmenopáusicas ≥65 años, sin antecedente de cáncer.	Cáncer invasivo.	30 ng/ml.	40 ng/ml (1600 UI), 48 ng/ml (3200 UI).	5 años.	Grupo de 1600 UI diarias: HR: 1,14 (0,75-1,72) p=0,55; grupo de 3200 UI diarias HR: 0,95 (0,61-1,47) p=0,81	
Neale <i>et al.</i> , 2023, Australia, (61)	60000 UI cada mes.	21315 participantes ≥60 años.	Mortalidad por cáncer.	No reportada	No reportada	5 años.	1,15 (0,96-1,39) p=0,13.	

Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones del grupo de consenso sobre vitamina D y desenlaces secundarios

La recomendación de la suplementación con vitamina D no puede generalizarse para todas las patologías evaluadas en este consenso, debido a la variabilidad en la evidencia científica disponible y a los resultados obtenidos en diferentes estudios, por ello, el consenso discutió los desenlaces secundarios plasmados en la tabla 22.

Los hallazgos indican que los efectos de la vitamina D son específicos para cada condición y deben ser considerados de manera individualizada. A continuación, se detallan estos efectos.

- **Síndrome de ovario poliquístico (SOP):** aunque algunos estudios indican que la vitamina D puede mejorar los índices endocrinos y metabólicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), como la reducción en el índice HOMA-IR y la mejora del perfil lipídico, los beneficios parecen estar limitados a pacientes con niveles séricos bajos de 25(OH)D. Esto sugiere que no todas las pacientes con SOP podrían beneficiarse de la suplementación y que el tratamiento debe ser personalizado, según sus niveles de vitamina D y comorbilidades (104-106).
- **Asma:** la evidencia sobre la suplencia con vitamina D en pacientes con asma es contradictoria. Algunos estudios no encuentran mejoras significativas en la

prevención de exacerbaciones graves ni en el control general del asma. Dado que los efectos beneficiosos observados son limitados y no universales, no es recomendable generalizar la suplementación para todos los pacientes con asma (107-109).

- **COVID-19:** los resultados sobre la eficacia de la vitamina D en la mejora de los desenlaces relacionados con COVID-19 son diversos. Mientras que algunos estudios indican una mejora en la mortalidad con la administración temprana de dosis altas de vitamina D en ciertos grupos de pacientes, otros no muestran diferencias significativas en los resultados clínicos. Esto resalta la importancia de una evaluación individual antes de considerar la suplementación con vitamina D en pacientes con COVID-19 (110-112).
- **Enfermedades autoinmunes:** aunque la suplementación prolongada con vitamina D ha mostrado algunas reducciones en la incidencia de enfermedades autoinmunes, los resultados no siempre son estadísticamente significativos y presentan una considerable heterogeneidad entre los estudios. Esto sugiere que la respuesta a la vitamina D puede variar según cada individuo y la enfermedad específica, por lo que es importante ajustar la suplementación de acuerdo con las características individuales del paciente (113-115).

Tabla 22. Evidencia de la suplementación con vitamina D sobre algunos desenlaces secundarios

Desenlaces	Número de estudios hallados en la búsqueda	Resultados
Síndrome de ovario poliquístico	21	<p>La coadministración de vitamina D y probióticos durante 12 semanas a mujeres con SOP tuvo efectos beneficiosos sobre los parámetros de la salud mental, la testosterona total sérica, el hirsutismo, la PCR-hs y otros marcadores en mujeres con niveles séricos <12ng/ml (104).</p> <p>Otro estudio demostró que las mujeres con SOP tienen niveles séricos de 25(OH)D significativamente más bajos (en comparación con controles fértiles). Un estado de vitamina D comprometido en mujeres con SOP se asocia con un puntaje de <i>HOMA-IR</i> más alto y un perfil lipídico desfavorable (105).</p> <p>La vitamina D puede ser útil para mejorar algunos factores endocrinos y metabólicos en pacientes con SOP (106).</p>
Asma	23	<p>Entre los niños con asma persistente y los niveles bajos de vitamina D, la suplementación con vitamina D no mejoró significativamente en el tiempo hasta la exacerbación grave del asma, en comparación con el placebo. Los hallazgos no respaldan el uso de la suplementación con vitamina D para prevenir las exacerbaciones graves del asma en este grupo de pacientes (107).</p> <p>La suplementación con vitamina D mejoró los indicadores de asma y EPOC, especialmente la función pulmonar, las puntuaciones SGRQ, IL-5 (Interleucina 5) e IgE (inmunoglobulina E) (108).</p> <p>En esta revisión no se encontró evidencia que respalde el papel de la suplementación con vitamina D o sus metabolitos hidroxilados para reducir el riesgo de exacerbaciones del asma o mejorar su control (109).</p>
COVID-19	26	<p>No se observaron diferencias significativas en los principales resultados relacionados con la salud en COVID-19 con la suplementación de vitamina D (110).</p> <p>En estos RCT se observó que la administración temprana de vitamina D, en dosis altas (frente a dosis estándar) a pacientes mayores en riesgo con COVID-19, mejoró la mortalidad general al día 14; sin embargo, este efecto ya no se observó después de 28 días (112).</p>

Enfermedades autoinmunes	9	<p>La suplementación con vitamina D durante cinco años, con o sin ácidos grasos omega 3, redujo el riesgo de enfermedades autoinmunes en un 22%, mientras que la suplementación con ácidos grasos omega 3 con o sin vitamina D redujo la tasa de enfermedades autoinmunes en un 15% (aunque no fue estadísticamente significativo). Ambos grupos de tratamiento mostraron mayores efectos que en el grupo de referencia (113).</p> <p>En resumen, no se demostró evidencia de asociación entre los niveles de 25(OH)D y el riesgo de enfermedades autoinmunes (especialmente en artritis reumatoide), con un posible efecto beneficioso sobre el riesgo de enfermedad tiroidea autoinmune; aunque se observó una notable heterogeneidad entre los estudios y una falta de precisión de los resultados (114).</p> <p>Es necesario investigar más a fondo los efectos sobre las dosis más comunes de vitamina D, así como las consecuencias clínicas de esta respuesta alterada (115).</p>
--------------------------	---	--

Fuente: elaboración propia.

Recomendaciones del panel de expertos

El consenso para la unificación de criterios sobre la deficiencia de vitamina D en Colombia ha producido recomendaciones que se consideran de gran relevancia para mejorar la atención médica en el país. A continuación, se detallan los principales enfoques y su impacto previsto en la práctica clínica.

Definición de deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D se determina cuando los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) son inferiores a 20 ng/ml.

Tamización

Población general: la tamización rutinaria de vitamina D no es recomendada, incluyendo a las mujeres embarazadas, con el objetivo de evitar el sobretamización.

Pacientes oncológicos: la detección de deficiencia de vitamina D debe enfocarse en aquellos pacientes con pronósticos favorables que

presentan antecedentes de cirugía gastrointestinal y una exposición solar limitada.

Indicaciones de suplementación de vitamina D

- La suplementación no debe ser universal, ya que no se recomienda para la población general, ni para mujeres embarazadas o personas diagnosticadas con prediabetes/diabetes *mellitus* tipo 2, pacientes oncológicos, ni para la prevención de eventos cardiovasculares. Tampoco se ha demostrado su eficacia en la reducción de la incidencia de diabetes *mellitus* tipo 2, ni hay evidencia suficiente que respalde el uso de vitamina D en condiciones como el SOP o personas con asma, COVID-19 o en enfermedades autoinmunes.
- Los siguientes subgrupos de pacientes con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml son los que más se benefician de la suplementación: pacientes oncológicos con cánceres de buen pronóstico, adultos

mayores con sarcopenia de leve a moderada (quienes pueden experimentar mejoras en la masa muscular y la fuerza), mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia y personas con alto riesgo cardiovascular o que están bajo tratamiento para afecciones cardiacas.

- Para personas mayores de 70 años, institucionalizadas y con niveles de 25(OH)D inferiores a 12 ng/ml, se recomienda la combinación de vitamina D y calcio para la prevención de fracturas. No se ha demostrado una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas en otros subgrupos de pacientes.

Regímenes de tratamiento

La dosificación de suplementación debe individualizarse conforme a los niveles específicos

de vitamina D y las particularidades del paciente. Es aconsejable realizar monitoreos periódicos de los niveles de vitamina D en individuos con enfermedades crónicas para optimizar el manejo terapéutico y minimizar el riesgo de efectos adversos.

Discusión

El manejo de la vitamina D en la práctica clínica ha suscitado un debate global, especialmente en lo que respecta a la tamización y la suplementación. Estas controversias se reflejan en las diferencias entre el consenso colombiano del año 2025 y otras guías y consensos nacionales e internacionales, como la de la Endocrine Society del 2011 (116) y del 2024 (117), el Choosing Wisely ACE (118) y el consenso de expertos del año 2017 (119), resumidas en la tabla 23.

Tabla 23. Comparación con estudios previos

Criterio	Consenso colombiano de expertos, 2017 (119)	Endocrine Society, 2011 (116)	Endocrine Society, 2024 (117)	Choosing Wisely ACE, 2024 (118)	Consenso colombiano de la ACE, 2025 (actual)
Tamización	Indicada en: – Menopausia – Obesidad – Osteoporosis – Síndromes de malabsorción – Insuficiencia hepática – Enfermedad renal crónica – Pacientes oncológicos – Pacientes con sarcopenia.	No recomendada en población general. Indicada en grupos de riesgo: – Osteoporosis – Malabsorción – Enfermedades renales crónicas.	No recomendada en población general.	No recomendada en población general.	No recomendada en población general. Podría indicarse (y de manera individualizada, en el contexto clínico del paciente) en algunos grupos poblacionales, tales como: – Pacientes oncológicos de buen pronóstico, con cirugías gastrointestinales y con baja exposición solar. – Pacientes con diagnóstico de osteoporosis. – Para otras indicaciones, ver el texto (especialmente, las páginas 130 a la 132).

Definición de deficiencia e insuficiencia	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia: <20 ng/ml - Insuficiencia: 20–30 ng/ml (estos niveles también se suplementan si hay riesgo). 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia: <20 ng/ml - Insuficiencia: 21–29 ng/ml (se recomienda suplementación en pacientes con factores de riesgo adicionales). 	No definen niveles específicos para deficiencia ni insuficiencia, abandonan los puntos de corte claros por falta de evidencia.	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia clínicamente relevante: <12 ng/ml. La suplementación se dirige a pacientes con deficiencia comprobada y factores de riesgo clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia: <20 ng/ml - Deficiencia clínicamente relevante (o severa): <12 ng/ml (para esta se sugiere suplementación intensiva combinada con calcio en algunos casos).
Grupos para suplementación	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres posmenopáusicas con deficiencia o insuficiencia - Adultos mayores con fractura de cadera/vertebral - Pacientes con osteoporosis comprobada - Mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia - Niños con raquitismo clínico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Niños y adolescentes para prevenir raquitismo - Mujeres embarazadas y lactantes - Adultos mayores para prevenir fracturas y caídas - Pacientes con malabsorción o enfermedades renales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Niños (1–18 años) para prevenir raquitismo y reducir infecciones respiratorias - Mayores de 75 años para reducir mortalidad - Gestantes para evitar complicaciones fetales - Prediabéticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con deficiencia clínicamente relevante (<12 ng/ml) - Osteomalacia - Hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D - Pacientes con osteoporosis en riesgo de hipocalcemia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Indicada en niveles <20 ng/ml en: - Pacientes oncológicos con buen pronóstico. - Adultos mayores con sarcopenia leve/moderada. - Mujeres embarazadas con riesgo de preeclampsia. - Personas con alto riesgo cardiovascular o con medicación cardiovascular. - Mayores de 70 años institucionalizados con niveles <12 ng/ml (con calcio para prevenir fracturas).
Dosis sugeridas	<ul style="list-style-type: none"> - Adultos: 800–2000 UI/día dependiendo del riesgo - Mujeres embarazadas: 2000 UI/día - Niños con insuficiencia: 1000–2000 UI/día. 	<ul style="list-style-type: none"> - 600–800 UI/día en adultos jóvenes - 400 UI/día en lactantes - Ajustar dosis según riesgo clínico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> - General: 600–800 UI/día - Dosis empírica diaria en mayores de 75 años, prediabéticos y gestantes (bajas diarias preferidas frente a intermitentes altas). 	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementación ajustada a niveles comprobados (<12 ng/ml). Evitar suplementación innecesaria en población general. 	<ul style="list-style-type: none"> - 400–1000 UI/día para mantenimiento (12–20 ng/ml) - 100 000 UI mensuales para deficiencia severa (<12 ng/ml) - Combinación con calcio para prevenir fracturas en mayores institucionalizados.
Población pediátrica	<ul style="list-style-type: none"> - Indicada en niños con signos de raquitismo o niveles <20 ng/ml. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementación preventiva para evitar raquitismo (400–600 UI/día). Ajustes según niveles. 	<ul style="list-style-type: none"> - En niños (1–18 años) para prevenir raquitismo y reducir infecciones respiratorias. Suplementación basada en evidencia empírica. 	<ul style="list-style-type: none"> - No mencionado. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suplementación solo en casos confirmados de deficiencia severa o raquitismo clínico. No se recomienda la suplementación empírica.

Fuente: elaboración propia.

El presente consenso colombiano del año 2025 destaca la importancia de evitar la tamización universal de vitamina D, en línea con las recomendaciones del Choosing Wisely ACE (118), que considera innecesario realizar esta medición de forma generalizada en la población; no obstante, el consenso colombiano define con mayor claridad los escenarios en los que medir vitamina D tiene relevancia clínica, como en pacientes con cáncer de buen pronóstico, con baja exposición solar y antecedentes de cirugía gastrointestinal que afecten la absorción. Estas recomendaciones se fundamentan en diversos estudios llevados a cabo en nuestra región, los cuales presentan diferencias en cuanto a la prevalencia de la deficiencia de vitamina D y el riesgo de sobrediagnóstico, aunque este último probablemente tenga un impacto clínico bajo (5, 10, 31-54, 56-65, 71-73, 76-79, 99, 104-112, 114-119). En este contexto, enfocar la medición en subgrupos de alto riesgo permite no solo optimizar recursos, sino también garantizar que las intervenciones sean dirigidas y clínicamente justificadas.

En cuanto a la suplementación, el presente consenso colombiano del año 2025 se fundamentó en una revisión exhaustiva de ensayos clínicos controlados, adoptando un enfoque más específico y dirigido, en contraposición a la estrategia empírica sugerida por la Endocrine Society en el año 2024 (117), que promueve la suplementación en grupos amplios, como niños, gestantes, personas >75 años y aquellos con prediabetes. En el contexto colombiano, esta estrategia implicaría suplementar al menos al 60% de la población, según datos del DANE y el atlas de la IDF (International Diabetes Federation), sin que la evidencia sólida respalde los beneficios clínicos relevantes para estos grupos. La revisión de los ensayos clínicos indica que la suplementación universal no mejora consistentemente los desenlaces clínicos, especialmente cuando los niveles de vitamina D superan los 20 ng/ml.

Por ello, este consenso recomienda la suplementación en subgrupos con niveles ≤ 20 ng/ml, respaldado por la evidencia que indica beneficios clínicos claros y medibles. Estos subgrupos incluyen:

- Gestantes con riesgo de preeclampsia.
- Pacientes con cánceres de buen pronóstico.
- Adultos mayores con sarcopenia leve/moderada.
- Personas con alto riesgo cardiovascular.
- En adultos mayores institucionalizados con niveles inferiores a 12 ng/ml, donde la combinación de vitamina D y calcio puede prevenir fracturas.

El consenso establece que los niveles < 20 ng/ml deben considerarse como un umbral práctico para orientar las intervenciones en los subgrupos identificados, ya que en estos casos el déficit de vitamina D podría tener un impacto clínico significativo. Por otro lado, los niveles inferiores a 12 ng/ml son relevantes en los ensayos clínicos debido a su impacto en la salud ósea y metabólica. Este rango es donde la suplementación ha demostrado generar los mayores beneficios clínicos, especialmente en términos de mejoramiento de la densidad ósea y de algunas funciones metabólicas.

Retos y líneas de acción

La implementación de las recomendaciones de este consenso colombiano del año 2025 enfrenta desafíos significativos, especialmente en un contexto donde las guías internacionales sobre vitamina D son diversas y, en ocasiones, contradictorias. Esta falta de uniformidad global dificulta la adopción de estrategias coherentes en la práctica clínica local y subraya la necesidad de generar directrices adaptadas al entorno colombiano.

Uno de los retos principales es el sobrediagnóstico, el sobreuso de pruebas diagnósticas, las sobredosis y la suplementación sin indicación. Estas prácticas a menudo no están respaldadas por evidencia sólida y desperdician recursos del sistema de salud, por lo que es crucial mejorar la formación de los profesionales para promover un manejo más racional y basado en la evidencia. Además, existe un número muy bajo de estudios regionales/locales llevados a cabo en poblaciones específicas, como niños y adolescentes, lo que limita la capacidad de ajustar las recomendaciones a las necesidades reales de estos grupos.

Otro desafío clave es la evaluación de la rentabilidad de las estrategias propuestas. Si bien optimizar los recursos es esencial, el enfoque principal debe garantizar que las intervenciones estén fundamentadas en evidencia clínica robusta y dirigidas a subgrupos que realmente se beneficien de ellas. La generación de estudios adicionales que analicen los desenlaces clínicos y económicos de estas recomendaciones será crucial para validar y perfeccionar el modelo colombiano (5).

Un esfuerzo colaborativo será necesario para integrar estas recomendaciones de manera efectiva en la práctica clínica. Entre las acciones propuestas se incluyen:

1. **Ampliar la investigación local:** priorizar estudios de rentabilidad y análisis de impacto en subgrupos clave como población pediátrica, adolescentes, adultos mayores, gestantes con riesgo de preeclampsia, pacientes con comorbilidades metabólicas (como diabetes *mellitus* tipo 2 o enfermedad cardiovascular) y personas con condiciones que afecten la absorción de vitamina D. Estos estudios permitirán adaptar las intervenciones a las necesidades específicas de cada grupo, maximizando su impacto clínico y asegurando un uso eficiente de los recursos disponibles.
2. **Capacitar a los profesionales de la salud:** implementar programas educativos basados en evidencia sobre el manejo de niveles séricos de vitamina D y la identificación de pacientes que necesiten suplementación.
3. **Promover la educación del paciente:** diseñar materiales educativos que expliquen claramente los riesgos y beneficios de la suplementación para fomentar decisiones informadas y un uso racional de la vitamina D.
4. **Fortalecer la política pública:** incorporar estas recomendaciones en guías nacionales adaptadas al contexto colombiano, con herramientas de seguimiento y evaluación, que aseguren su implementación efectiva. Estos esfuerzos no solo asegurarán un manejo más racional de la vitamina D en

Colombia, sino que también establecerán las bases para una práctica clínica más eficiente y basada en la evidencia, con beneficios tanto para los pacientes como para el sistema de salud en general.

Limitantes

Se identifican tres limitaciones relevantes en la aplicación de este consenso:

Limitaciones del método Delphi: la homogeneidad del grupo de expertos, conformado mayoritariamente por integrantes de la ACE, puede restringir la diversidad de enfoques. Esta falta de diversidad podría afectar la aplicabilidad de las recomendaciones en diferentes contextos clínicos dentro de Colombia.

Variabilidad en la evidencia: la inconsistencia en los estudios sobre la suplementación de vitamina D, derivada de diferencias en poblaciones, regímenes de dosificación y métodos de medición, puede llevar a conclusiones cambiantes. Esto resalta la necesidad de realizar más investigaciones específicas en el contexto colombiano para proporcionar recomendaciones más sólidas.

Sesgos en la revisión de la literatura: la revisión sistemática puede verse afectada por sesgos de publicación, donde los estudios con resultados positivos son más visibles. Esto puede sobreestimar la efectividad de la suplementación de vitamina D y afectar las recomendaciones para ciertos subgrupos.

Conclusiones

Este consenso ha establecido un enfoque integral y basado en la evidencia para el manejo de la deficiencia de vitamina D en Colombia, adaptado al contexto local. Tras una exhaustiva revisión de la literatura y ensayos clínicos, se definieron directrices claras para la tamización y suplementación, priorizando aquellos subgrupos de pacientes con evidencia sólida que justifique la intervención, tales como gestantes con riesgo de preeclampsia, pacientes oncológicos de buen pronóstico y adultos mayores institucionalizados con deficiencia severa. Esta estrategia contrasta con la recomendación de suplementación

universal propuesta en otras guías, abordando de manera más precisa y racional los casos donde los beneficios clínicos son claros y relevantes.

Aunque la suplementación generalizada sigue siendo un tema controversial debido a la falta de evidencia concluyente sobre su impacto en la población general, este consenso subraya la importancia de evitar prácticas de sobrediagnóstico y de sobreuso, entre otras. Este enfoque es particularmente relevante en un contexto de recursos limitados. Los siguientes desafíos incluyen la ampliación de la investigación en grupos específicos como niños, adolescentes y pacientes con comorbilidades, así como la evaluación de la rentabilidad de las intervenciones para garantizar que los recursos se utilicen de manera eficiente y equitativa.

Finalmente, la implementación exitosa de estas recomendaciones dependerá de un esfuerzo continuo en educación médica y en la creación de políticas públicas que respalden un manejo basado en la evidencia, garantizando que las intervenciones sean tanto sostenibles como accesibles para los pacientes que más lo necesitan.

Contribución de los autores

Hernando Vargas-Uricoechea: conceptualización, adquisición de recursos, metodología, administración del proyecto, supervisión, análisis formal, investigación y escritura del borrador original; Karen Lorena Palacios-Bayona: análisis formal, investigación, validación y escritura del borrador original; Alejandro Castellanos-Pinedo: análisis formal, investigación, validación y escritura del borrador original; Carlos Alfonso Builes-Barrera: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección;

Adriana Medina-Orjuela: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Mónica Alexandra Terront-Lozano: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Gustavo Adolfo Parra-Serrano: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Geraldine Altamar-Canales: análisis formal, validación, escritura, revisión

del borrador y revisión/corrección; Katherine Restrepo-Erazo: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección; Jorge Alejandro Castillo-Barcias: análisis formal, validación, escritura, revisión del borrador y revisión/corrección.

Implicaciones éticas

Este consenso fue clasificado como sin riesgo, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y se desarrolló en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki.

Declaración de fuentes de financiación

La Asociación Colombiana de Endocrinología financió la búsqueda sistemática de literatura y ofreció orientación metodológica para la realización del panel Delphi.

Conflictos de interés

Hernando Vargas-Uricoechea ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Abbott, Merck, Faes Farma y Adium.

Karen Lorena Palacios-Bayona ha recibido honorarios como conferencista de Merck, Sanofi, Novo Nordisk, Adium, Abbott, Amgen y AstraZeneca.

Carlos Alfonso Builes-Barrera ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Abbott, Merck, Boehringer, Siegfried, Lilly, Bayer y Novo Nordisk.

Katherine Restrepo-Erazo ha participado como conferencista y en Advisory Boards de la industria farmacéutica, incluyendo Eli Lilly, AstraZeneca, Boehringer, Sanofi, Merck y Bayer.

Jorge Alejandro Castillo-Barcias ha recibido honorarios como conferencista de Sanofi, Eli Lilly y Diabetic.

Alejandro Castellanos-Pinedo, Adriana Medina-Orjuela, Mónica Alexandra Terront-Lozano, Gustavo Adolfo Parra-Serrano y Geraldine Altamar-Canales declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, por su invaluable y constante apoyo en la búsqueda de la integración y la excelencia académica.

Referencias

- [1] Lopes Marques CD, Tavares Dantas A, Sotero Fragoso T, Pinto Duarte ALB. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67–80. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>
- [2] Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, *et al.* Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a central and eastern european expert consensus statement. *Nutrients.* 2022;14(7):1483. <https://doi.org/10.3390/nu14071483>
- [3] Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.* Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33–44. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809944>
- [4] Moslehi N, Shab-Bidar S, Mirmiran P, Hosseinpanah F, Azizi F. Determinants of parathyroid hormone response to vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114(9):1360–74. <https://doi.org/10.1017/s0007114515003189>
- [5] Vargas-Uricoechea H, Mera-Mamián A, Pinzón-Fernández MV, Agredo V. Vitamin D nutritional status in the adult population in Colombia – An analytical cross-sectional study. *Heliyon.* 2020;6(2):e03479. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03479>
- [6] Narvaez J, Maldonado G, Guerrero R, Messina OD, Ríos C. Vitamin D megadose: definition, efficacy in bone metabolism, risk of falls and fractures. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:105–15. <https://doi.org/10.2147/oarr.s252245>
- [7] Ruggiero C, Baroni M, Bini V, Brozzetti A, Parretti L, Zengarini E, *et al.* Effects of weekly supplementation of cholecalciferol and calcifediol among the oldest-old people: findings from a randomized pragmatic clinical trial. *Nutrients.* 2019;11(11):2778. <https://doi.org/10.3390/nu11112778>
- [8] Owczarek B, Ziomkiewicz A, Łukowska-Chojnacka E. Has a high dose of vitamin D3 impacted health conditions in older adults? A systematic review and meta-analysis focusing on dose 100,000 IU. *Nutrients.* 2024;16(2):252. <https://doi.org/10.3390/nu16020252>
- [9] Menger J, Lee ZY, Notz Q, Wallqvist J, Hasan MS, Elke G, *et al.* Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2022;26(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04139-1>
- [10] Sosa Henríquez M, Gómez De Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or calcifediol in the management of vitamin D deficiency. *Nutrients.* 2020;12(6):1617. <https://doi.org/10.3390/nu12061617>
- [11] Pérez-Castrillon JL, Usategui-Martín R, Pludowski P. Treatment of vitamin D deficiency with calcifediol: efficacy and safety profile and predictability of efficacy. *Nutrients.* 2022;14(9):1943. <https://doi.org/10.3390/nu14091943>
- [12] Vande Griend JP, McQueen RB, Linnebur SA, Vondracek SF. Prescription ergocalciferol dosing for vitamin D repletion: a retrospective evaluation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(2):135–41. <https://doi.org/10.1002/phar.1052>
- [13] Martineau AR, Thummel KE, Wang Z, Jolliffe DA, Boucher BJ, Griffin SJ, *et al.* Differential effects of oral boluses of vitamin D2 versus vitamin D3 on vitamin D metabolism: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(12):5831–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00207>

- [14] Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3328. <https://doi.org/10.3390/nu13103328>
- [15] Webb A, Kazantzidis A, Kift R, Farrar M, Wilkinson J, Rhodes L. Colour counts: sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutrients*. 2018;10(4):457. <https://doi.org/10.3390/nu10040457>
- [16] Kahwati LC, LeBlanc E, Palmieri Weber R, Giger K, Clark R, Suvada K, *et al.* Screening for vitamin D deficiency in adults: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2021;325(14):1443–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.26498>
- [17] Alkan A, Berna K ksoy E. Vitamin D deficiency in cancer patients and predictors for screening (D-ONC study). *Curr Probl Cancer*. 2019;43(5):421–8. <https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.12.008>
- [18] Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, Desoye G, Adelantado JM, Chico A, *et al.* The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clin Nutr*. 2020;39(3):976–84. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.04.006>
- [19] Huang YL, Pham TTM, Chen YC, Chang JS, Chao JC, Bai CH. Effects of climate, sun exposure, and dietary intake on vitamin D concentrations in pregnant women: a population-based study. *Nutrients*. 2023;15(5):1182. <https://doi.org/10.3390/nu15051182>
- [20] Yu CKH, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2009;70(5):685–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03403.x>
- [21] Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, *et al.* Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin Endocrinol*. 2015;83(4):536–41. <https://doi.org/10.1111/cen.12751>
- [22] Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The effects of vitamin D supplement on prevention of recurrence of preeclampsia in pregnant women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2017;2017:8249264. <https://doi.org/10.1155/2017/8249264>
- [23] Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, *et al.* Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;280(6216):751–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6216.751>
- [24] Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1987;24(1):38–42. <https://doi.org/10.1159/000298772>
- [25] Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Nutr J*. 2013;12(1):47. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-47>
- [26] Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, *et al.* Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):2448–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3491>
- [27] Naghshineh E, Sheikhalian S. Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women. *Adv Biomed Res*. 2016;5:7. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.175239>
- [28] Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, *et al.* Vitamin D supplementation in pregnancy and

- lactation and infant growth. *N Engl J Med.* 2018;379(6):535–46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800927>
- [29] Cagiran FT, Kali Z. Role of vitamin D on gestational hypertension, diabetes mellitus, timing and mode of delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(2):511–6. https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_31051
- [30] Kabuyanga RK, Tugirimana PL, Sifa B, Balezi M, Dikete ME, Mitangala PN, *et al.* Effect of early vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia in primigravid women: a randomised clinical trial in Eastern Democratic Republic of the Congo. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):107. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06277-6>
- [31] Builes Barrera CA. Comportamiento de los niveles de 25 hidroxí-vitamina D, calcio y paratohormona en una población de 20 a 60 años en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2017;4(3):14–9. <https://doi.org/10.53853/encr.4.3.131>
- [32] Linden MA, Borges de Oliveira Nascimento Freitas RG, Hessel G, Barbieri Marmo D, Bellomo-Brandão MÂ. Definition of vitamin D deficiency in schoolchildren: systematic review with meta-analysis. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(4):425–30. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-64>
- [33] Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, *et al.* EMAS position statement: vitamin D and menopausal health. *Maturitas.* 2023;169:2–9. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.12.006>
- [34] Máčková L, Bičíková M. Vitamin D: current challenges between the laboratory and clinical practice. *Nutrients.* 2021;13(6):1758. <https://doi.org/10.3390/nu13061758>
- [35] Zhuang Y, Zhu Z, Chi P, Zhou H, Peng Z, Cheng H, *et al.* Efficacy of intermittent versus daily vitamin D supplementation on improving circulating 25(OH)D concentration: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Nutr.* 2023;10:1168115. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1168115>
- [36] Nalbantoğlu Ö, Acar S, Arslan G, Köprülü Ö, Özkan B. Investigating the Efficiency of vitamin D administration with buccal spray in the treatment of vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021;13(4):426–32. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0047>
- [37] Brustad N, Yousef S, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Safety of high-dose vitamin D supplementation among children aged 0 to 6 years: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(4):e227410. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.7410>
- [38] Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, McColl E, Stamp E, Prentice A, *et al.* Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(1):207–17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy280>
- [39] Lhilali I, Zouine N, Menouni A, Godderis L, Kestemont MP, El Midaoui A, *et al.* Sun exposure score and vitamin D levels in moroccan women of childbearing age. *Nutrients.* 2023;15(3):688. <https://doi.org/10.3390/nu15030688>
- [40] Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, *et al.* Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916–31. <https://doi.org/10.1111/bjd.17992>
- [41] Mendes MM, Hart KH, Williams EL, Mendis J, Lanham-New SA, Botelho PB. Vitamin D Supplementation and sunlight exposure on serum vitamin D concentrations in 2 parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *J Nutr.* 2021;151(10):3137–50. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab209>
- [42] Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, *et al.* Effects of a vitamin D and leucine-enriched

- whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):740–7. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>
- [43] Bo Y, Liu C, Ji Z, Yang R, An Q, Zhang X, *et al.* A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(1):159–64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.12.020>
- [44] Mendes Cangussu L, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Ferreira Poloni P, Boteon Schmitt E, Almeida-Filho B, *et al.* Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2016;23(3):267–74. <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000525>
- [45] Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND, Struthers AD, McMurdo MET. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail.* 2010;3(2):195–201. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.109.907899>
- [46] Kukuljan S, Nowson CA, Sanders K, Daly RM. Effects of resistance exercise and fortified milk on skeletal muscle mass, muscle size, and functional performance in middle-aged and older men: an 18-month randomized controlled trial. *J Appl Physiol (1985).* 2009;107(6):1864–73. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00392.2009>
- [47] El Hajj C, Fares S, Chardigny JM, Boirie Y, Walrand S. Vitamin D supplementation and muscle strength in pre-sarcopenic elderly Lebanese people: a randomized controlled trial. *Arch Osteoporos.* 2018;14(1):4. <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0553-2>
- [48] Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(12):1762–7. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51561.x>
- [49] Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID, *et al.* A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):291–9. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51101.x>
- [50] Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Muscle strength and mobility in vitamin D-insufficient female geriatric patients: a randomized controlled trial on vitamin D and calcium supplementation. *Aging Clin Exp Res.* 2010;22(1):78–84. <https://doi.org/10.1007/bf03324819>
- [51] Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(4):985–91. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28113>
- [52] Verschuere SM, Bogaerts A, Delecluse C, Claessens AL, Haentjens P, Vanderschuere D, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):42–9. <https://doi.org/10.1002/jbmr.181>
- [53] Cangussu LM, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Bueloni-Dias FN, Nahas EAP. Effect of vitamin D supplementation alone on muscle function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(10):2413–21. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3151-9>

- [54] Takeuchi I, Yoshimura Y, Shimazu S, Jeong S, Yamaga M, Koga H. Effects of branched-chain amino acids and vitamin D supplementation on physical function, muscle mass and strength, and nutritional status in sarcopenic older adults undergoing hospital-based rehabilitation: a multicenter randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19(1):12-7. <https://doi.org/10.1111/ggi.13547>
- [55] Nasimi N, Sohrabi Z, Dabbaghmanesh MH, Eskandari MH, Bedeltavana A, Famouri M, *et al.* A Novel fortified dairy product and sarcopenia measures in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2021;22(4):809-15. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.08.035>
- [56] Kawahara T, Suzuki G, Mizuno S, Inazu T, Kasagi F, Kawahara C, *et al.* Effect of active vitamin D treatment on development of type 2 diabetes: DPVD randomised controlled trial in Japanese population. *BMJ.* 2022;377:e066222. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066222>
- [57] Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, Ajjour S, Assaad M, Jabbour Y, *et al.* Vitamin D supplementation and fractures in adults: a systematic umbrella review of meta-analyses of controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(3):882-98. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab742>
- [58] Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Camargo CA, *et al.* Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):438-47. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30103-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30103-1)
- [59] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, *et al.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327(23):1637-42. <https://doi.org/10.1056/nejm199212033272305>
- [60] Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, *et al.* Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalyos II study. *Osteoporos Int.* 2002;13(3):257-64. <https://doi.org/10.1007/s001980200023>
- [61] Neale RE, Baxter C, Duarte Romero B, McLeod DSA, English DR, Armstrong BK, *et al.* The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(2):120-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00345-4)
- [62] Trivedi DP, Doll R, Tee Khaw K. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003;326(7387):469. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7387.469>
- [63] Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, *et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.594>
- [64] Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology.* 2007;46(12):1852-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem240>
- [65] Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, *et al.* Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Osteoporos Int. 2007;18(6):811–8. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0309-5>
- [66] Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer D, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):400–6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00003>
- [67] Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002;17(4):709–15. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.4.709>
- [68] Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, *et al.* Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (randomised evaluation of calcium or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9471):1621–8. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)63013-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)63013-9)
- [69] Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, *et al.* Effect of vitamin D supplementation, Omega-3 fatty acid supplementation, or a strength-training exercise program on clinical outcomes in older adults: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(18):1855–68. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16909>
- [70] LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, *et al.* Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med.* 2022;387(4):299–309. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202106>
- [71] Guang Bi W, Nuyt AM, Weiler H, Leduc L, Santamaria C, Wei SQ. Association between vitamin D supplementation during pregnancy and offspring growth, morbidity, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635–45. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.0302>
- [72] Paresh Shah V, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, *et al.* A systematic review supporting the endocrine society clinical practice guidelines on vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1961–74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae312>
- [73] Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, *et al.* Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115(5):1300–10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab419>
- [74] Scragg R, Khaw KT, Toop L, Sluyter J, Lawes CMM, Waayer D, *et al.* Monthly high-dose vitamin D supplementation and cancer risk: a post hoc analysis of the vitamin D assessment randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e182178. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.2178>
- [75] Thompson B, Waterhouse M, English DR, McLeod DS, Armstrong BK, Baxter C, *et al.* Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ.* 2023;381:e075230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>
- [76] Chatterjee R, Fuss P, Vickery EM, LeBlanc ES, Sheehan PR, Lewis MR, *et al.* Vitamin D supplementation for prevention of cancer: the D2d cancer outcomes (D2dCA) ancillary study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):2767–78. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab153>
- [77] Barengolts E, Manickam B, Eisenberg Y, Akbar A, Kukreja S, Ciubotaru I. Effect of high-dose vitamin D repletion on glycemic control in African-American males with prediabetes and hypovitaminosis D. *Endocr Pract.* 2015;21(6):604–12. <https://doi.org/10.4158/ep14548.or>
- [78] Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR,

- et al.* Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520–30. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1900906>
- [79] Tuomainen TP, Virtanen JK, Voutilainen S, Nurmi T, Mursu J, de Mello VDF, *et al.* Glucose metabolism effects of vitamin D in prediabetes: the VitDmet randomized placebo-controlled supplementation study. *J Diabetes Res.* 2015;2015:672653. <https://doi.org/10.1155/2015/672653>
- [80] Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017–29. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>
- [81] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):486–94. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.011684>
- [82] Iraj B, Aminorroaya A, Amini M. Does the intramuscular injection of vitamin D increase insulin resistance? *J Res Pharm Pract.* 2012;1(2):60–5. <https://doi.org/10.4103/2279-042x.108372>
- [83] Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(9):789–94. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01605.x>
- [84] Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care.* 2013;36(2):260–6. <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>
- [85] Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, Maisnam I, Hasanoor Reza AH, Bhattacharya B, *et al.* Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):e18–23. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.044>
- [86] Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJP, Nanayakkara P, Meijnen R, *et al.* Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(1):152–60. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.069260>
- [87] Sollid ST, Hutchinson MYS, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, *et al.* No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2123–31. <https://doi.org/10.2337/dc14-0218>
- [88] Kuchay MS, Laway BA, Bashir MI, Wani AI, Misgar RA, Shah ZA. Effect of vitamin D supplementation on glycemic parameters and progression of prediabetes to diabetes: a 1-year, open-label randomized study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(3):387–92. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.152783>
- [89] Forouhi NG, Menon RK, Sharp SJ, Mannan N, Timms PM, Martineau AR, *et al.* Effects of vitamin D2 or D3 supplementation on glycaemic control and cardiometabolic risk among people at risk of type 2 diabetes: results of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(4):392–400. <https://doi.org/10.1111/dom.12625>
- [90] Jorde R, Sollid ST, Svartberg J, Schirmer H, Joakimsen RM, Njølstad I, *et al.* Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2016;101(4):1647–55. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4013>
- [91] Zarrin R, Ayremlou P, Ghassemi F. The effect of vitamin D supplementation on the glycemic status and the percentage of body fat mass in adults with prediabetes: a randomized clinical trial. *Iran Red Crescent Med J.* 2017;19(3):1–8. <https://doi.org/10.5812/ircmj.41718>
- [92] Moreira–Lucas TS, Duncan AM, Rabasa–Lhoret R, Vieth R, Gibbs AL, Badawi A, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): a double–blind, randomized, placebo–controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(1):133–41. <https://doi.org/10.1111/dom.12794>
- [93] Larsen AU, Grimnes G, Jorde R. The effect of high–dose vitamin D3 supplementation on bone mineral density in subjects with prediabetes. *Osteoporos Int.* 2018;29(1):171–80. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4222-x>
- [94] Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high–dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre–diabetes? A double–blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;148:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.12.008>
- [95] Bhatt SP, Misra A, Pandey RM, Upadhyay AD, Gulati S, Singh N. Vitamin D supplementation in overweight/obese Asian Indian women with prediabetes reduces glycemic measures and truncal subcutaneous fat: a 78 weeks randomized placebo–controlled trial (PREVENT–WIN Trial). *Sci Rep.* 2020;10(1):220. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56904-y>
- [96] Misra P, Kant S, Misra A, Jha S, Kardam P, Thakur N, *et al.* A community based randomized controlled trial to see the effect of vitamin D supplementation on development of diabetes among women with prediabetes residing in a rural community of Northern India. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(8):3122–9. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_311_21
- [97] Johnson KC, Pittas AG, Margolis KL, Peters AL, Phillips LS, Vickery EM, *et al.* Safety and tolerability of high–dose daily vitamin D3 supplementation in the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study – a randomized trial in persons with prediabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(8):1117–24. <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01068-8>
- [98] Zaromytidou E, Koufakis T, Dimakopoulos G, Drivakou D, Konstantinidou S, Rakitzi P, *et al.* Vitamin D alleviates anxiety and depression in elderly people with prediabetes: a randomized controlled study. *Metabolites.* 2022;12(10):884. <https://doi.org/10.3390/metabo12100884>
- [99] Brunner RL, Wactawski–Wende J, Caan BJ, Cochrane BB, Chlebowski RT, Gass MLS, *et al.* The effect of calcium plus vitamin D on risk for invasive cancer: results of the Women’s Health Initiative (WHI) calcium plus vitamin D randomized clinical trial. *Nutr Cancer.* 2011;63(6):827–41. <https://doi.org/10.1080/01635581.2011.594208>
- [100] Guo Z, Huang M, Fan D, Hong Y, Zhao M, Ding R, *et al.* Association between vitamin D supplementation and cancer incidence and mortality: a trial sequential meta–analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63(26):8428–42. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2056574>
- [101] Wactawski–Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O’Sullivan MJ, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(7):684–96. <https://doi.org/10.1056/nejmoa055222>
- [102] LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, Brzyski R, Cauley JA, Cummings SR, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: The

- Women's Health Initiative Calcium-Vitamin D Randomized Controlled Trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(5):559-67. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp006>
- [103] Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, *et al.* Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):614-22. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1309>
- [104] Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):5. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>
- [105] Krul-Poel YHM, Koenders PP, Steegers-Theunissen RP, Ten Boekel E, Ter Wee MM, Louwers Y, *et al.* Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0204748. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204748>
- [106] Zhang B, Yao X, Zhong X, Hu Y, Xu J. Vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon.* 2023;9(3):e14291. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14291>
- [107] Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, *et al.* Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(8):752-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12384>
- [108] Wang Y, Wang J, Chen L, Zhang H, Yu L, Chi Y, *et al.* Efficacy of vitamin D supplementation on COPD and asthma control: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2022;12:04100. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04100>
- [109] Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD011511. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011511.pub3>
- [110] Rawat D, Roy A, Maitra S, Shankar V, Khanna P, Baidya DK. Vitamin D supplementation and COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(4):102189. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102189>
- [111] ALSafar H, Grant WB, Hijazi R, Uddin M, Alkaabi N, Tay G, *et al.* COVID-19 disease severity and death in relation to vitamin d status among SARS-CoV-2-Positive UAE residents. *Nutrients.* 2021;13(5):1714. <https://doi.org/10.3390/nu13051714>
- [112] Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, *et al.* High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with COVID-19 (COVIT-TRIAL): a multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med.* 2022;19(5):e1003999. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003999>
- [113] Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, *et al.* Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022;376:e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- [114] Clasen JL, Cole R, Aune D, Sellon E, Heath AK. Vitamin D status and risk of rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2023;7(1):3. <https://doi.org/10.1186/s41927-023-00325-y>
- [115] Mimpfen M, Rolf L, Poelmans G, van den Ouweland J, Hupperts R, Damoiseaux J, *et al.* Vitamin D related genetic polymorphisms affect serological response to high-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis. *PLoS ONE.*

- 2021;16(12):e0261097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261097>
- [116] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- [11] Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, *et al.* Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907-47. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290>
- [118] Palacios Bayona KL, Castaño Ceballos PA, Restrepo Giraldo LM, Builes Montaña CE, Ramirez Rincón A, Tovar Cortes H, *et al.* Decisiones acertadas en Endocrinología: recomendaciones de un panel de expertos de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11(2). <http://doi.org/10.53853/encr.11.2.862>
- [119] Vásquez-Awad D, Cano-Gutiérrez CA, Gómez-Ortiz A, González MÁ, Guzmán-Moreno R, Martínez-Reyes JI, *et al.* Vitamina D. Consenso colombiano de expertos. *Med.* 2017;39(2):140-57.

Política editorial

Enfoque y alcance

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* se dedica a la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión y casos clínicos del interés de la comunidad científica y de profesionales de la salud, especialistas y residentes de Endocrinología y de otras especialidades médicas que se sirven de las investigaciones en esta área. Algunos temas de interés principal para la revista son:

- Diabetes
- Osteoporosis
- Obesidad y nutrición
- Dislipidemias
- Endocrinología pediátrica
- Disforia de género
- Biología molecular y Endocrinología
- Tecnologías endocrinas
- Educación en Endocrinología
- Historia de la Endocrinología

La frecuencia de publicación de la revista es continua, en formato digital, con cuatro números publicados en cada volumen. La revista funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", con un licenciamiento de Creative Commons "de atribución, no comercial y sin obras derivadas" (BY-NC-ND). La Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE) financia en su totalidad la revista pues no cobra costos de sometimiento ni de publicación a sus autores.

Los manuscritos que recibe la revista son arbitrados por pares y para ello adopta el sistema "doble ciego", con el fin de garantizar la mayor independencia posible e integridad científica en la selección de sus contenidos. Igualmente, en lo relacionado con la aceptación del sometimiento de manuscritos y como columna vertebral de la gestión de sus procesos, la revista se adhiere a las recomendaciones del International Committee of

Medical Journal Editors (ICMJE) y a las directrices de transparencia y buenas prácticas en la edición científica del Committee on Publication Ethics (COPE).

Generalidades del proceso de publicación

Originalidad y exclusividad. Los manuscritos que se sometan a la Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo deben ser originales, no publicados, ni pueden estar siendo considerados para publicación en otros medios. La postulación simultánea a otras revistas será considerada como una falta grave y será motivo de rechazo de un manuscrito.

Ética. La revista sigue las indicaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Para cualquier dilema ético o mala práctica que se identifique, se seguirán los procedimientos recomendados por estas organizaciones.

Sistema de evaluación. La revista sigue el sistema de evaluación "doble ciego" para seleccionar los manuscritos que publica. Es decir, reserva la identidad tanto de evaluadores como de autores para propiciar la mayor independencia posible en la toma de decisiones.

Edición profesional. Los artículos aprobados serán sometidos a un proceso de edición profesional (corrección de estilo, diseño y diagramación, cotejo, marcación de archivos finales) y de normalización para adaptarse a todas las convenciones editoriales necesarias para su publicación en distintos formatos (PDF, HTML, XML).

Acceso y Creative Commons. La revista es de acceso abierto inmediato, con una licencia Creative Commons de "atribución, no comercial, sin derivadas" (BY-NC-ND) y funciona bajo el modelo "diamante". También permite el

autoarchivo en la versión final de los artículos publicados, no obstante, se recomienda siempre incluir la referencia completa en el repositorio que se archive, con el respectivo doi del artículo.

Cesión y derechos. La revista pide la cesión de los derechos de los artículos para poder formalizar su publicación. No obstante, se permite el uso o la reproducción de los artículos para fines educativos, académicos o científicos, siempre y cuando se conceda la referencia completa a la publicación original.

Costos para autores. La revista no tiene ningún costo para los autores, ni de sometimiento ni de publicación. Se sostiene con recursos de la Asociación Colombiana de Endocrinología.

Preservación digital. La revista tiene política de preservación digital y suscribe sus contenidos al proyecto de Portico.

Ética

La Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo orienta su política de ética e integridad científica con base en las recomendaciones del Committee of Publication Ethics (COPE) y del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

En lo que corresponde a las buenas prácticas en edición y a los criterios de transparencia, se adoptan las recomendaciones de los 16 principios del COPE; a continuación, se describe cómo la revista refleja tales principios en su día a día:

1. **Sitio web:** la revista funciona en una plataforma de Open Journal Systems e incluye toda la información veraz y actualizada sobre su enfoque, alcance, espectro temático, estructura editorial, política y procedimientos.
2. **Nombre de la revista:** la revista ha sido consistente en su nombre, desde su creación, y no da lugar a equívocos con otras publicaciones.
3. **Proceso de revisión por pares:** la revista describe de manera minuciosa su proceso de evaluación por pares, bajo el sistema "doble ciego".
4. **Propiedad y gestión:** la revista es auspiciada por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE).
5. **Órgano rector:** la revista tiene una estructura editorial que es pública en su sitio web y que está compuesta por: un editor jefe, editores científicos asociados y un comité editorial y científico. También tiene un área de coordinación editorial y producción, encargada de apoyar la gestión de la revista y todos sus procesos técnicos y profesionales de publicación.
6. **Equipo editorial/Información de contacto:** la revista incluye la información completa de su estructura editorial, perfiles, Orcid o información a CV en línea de sus integrantes.
7. **Derechos de autor y licencias:** la revista declara cuál es la relación con sus autores en cuanto a los derechos de los manuscritos aprobados y la relación que establece con sus lectores, a través de una licencia Creative Commons.
8. **Cargos al autor:** la revista declara de manera explícita que funciona bajo el modelo de acceso abierto "diamante", es decir, que no tiene costos de sometimiento ni de publicación para sus autores.
9. **Proceso para identificar y tratar las denuncias de mala conducta en la investigación:** la revista declara que sigue los flujogramas (procedimientos) del COPE para tratar los potenciales casos de dilemas éticos o de malas prácticas en la investigación y publicación científica.
10. **Ética en la publicación:** la revista tiene una política de ética que promueve la integridad científica y que se traduce en procedimientos para propiciar y verificar la calidad de los manuscritos.
11. **Periodicidad de la publicación:** la frecuencia de la revista está indicada, claramente, en las políticas de la revista.
12. **Acceso:** la tarifa especifica cómo es el acceso a sus contenidos. No tiene costos de suscripción y su acceso es abierto, bajo una licencia Creative Commons.

13. **Archivamiento:** la revista tiene política de preservación y lo declara en sus pautas.
14. **Fuentes de ingresos:** la revista es subvencionada, completamente, por la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE); su propósito, además, es científico; busca contribuir al avance del conocimiento en Endocrinología y a las particularidades del contexto latinoamericano en el ejercicio profesional de la Endocrinología.
15. **Publicidad:** la revista hace pauta publicitaria, pero tiene una nota legal en la que se aclara que ninguno de los anunciantes tiene influencia en la selección o publicación de los contenidos de la revista. El proceso de aprobación de manuscritos está cimentado en la evaluación por pares externos.
16. **Marketing directo:** la revista no realiza estrategias de marketing directo ni tiene fines comerciales; no tiene ningún interés en ese sentido ni cobros para los autores. Su intención está en crear una comunidad de colaboradores (autores, evaluadores, editores) y una audiencia de lectores diversa e incluyente, dentro de las particularidades de su área y de su espectro temático.

Con respecto a la presentación de los manuscritos y siguiendo las recomendaciones del ICMJE, los autores deben tener en cuenta tres aspectos esenciales:

- a) *Criterios que definen la autoría o coautoría:*
 1. Un autor es aquel que hace contribuciones sustanciales a la concepción o diseño de un manuscrito o a la adquisición, análisis o interpretación de los datos que contiene un manuscrito.
 2. Un autor participa en la escritura del manuscrito o en una revisión crítica de los contenidos del manuscrito.
 3. Un autor participa en la aprobación de la versión definitiva de un manuscrito.

4. Un autor es el que está de acuerdo con todas las partes de un manuscrito y responde por la precisión o por la integridad de cualquier parte de un manuscrito, de manera que se aclare o se resuelva cualquier duda que surja al respecto.

b) *Declaración de conflicto de intereses:*

Los autores deben declarar cualquier conflicto de intereses que pueda, potencialmente, afectar las repercusiones o la interpretación de los resultados de su manuscrito. De tal manera, los autores deberán cumplimentar y enviar, junto con la postulación de su manuscrito, un formato de declaración de conflicto de intereses que proporciona la revista, de acuerdo con las directrices del ICMJE.

c) *Implicaciones éticas de las investigaciones:*

Los autores cuyas investigaciones hayan sido sometidas a valoración del comité de ética de su respectiva institución u organización financiadora, deben presentar ese aval a la revista, junto con el sometimiento del manuscrito.

Así mismo, se debe declarar de manera directa, en el manuscrito y en su metodología, cuáles son las implicaciones éticas de la investigación que se ha llevado a cabo. La revista también podrá pedir revisiones adicionales sobre el manuscrito presentado y la investigación que se presenta, si se identifica alguna preocupación ética de parte del editor jefe, del editor responsable del proceso o del comité editorial y científico de la revista.

Por otro lado, se espera que todos aquellos que colaboran en la revista desde diferentes roles (autores, revisores, editores o equipo editorial), actúen bajo una perspectiva de integridad científica y que su comportamiento y decisiones correspondan a un enfoque científico, siempre buscando la transparencia y la generación o validación del conocimiento, en este caso, para el avance de la Endocrinología y de las áreas afines a la revista.

En cuanto a los roles principales de aquellos que participan en la revista, en resumen, debemos señalar lo siguiente:

Autores. Se espera que los autores de la revista no incurran en comportamientos como el plagio, la fabricación de datos o la manipulación de resultados, el reciclaje de textos o la postulación simultánea a otras revistas o medios de publicación (para enumerar algunos de los problemas éticos más frecuentes). También es importante que los autores que someten trabajos a la revista tengan un interés genuino por publicar y que mantengan su participación a lo largo de todo el proceso: evaluación por pares, correcciones, producción editorial y pospublicación. La calidad final del trabajo y el impacto que pueda tener el mismo, en el tiempo, depende en buena parte del interés de los autores.

Revisores. Los revisores deben tener un enfoque científico, académico, en todo momento, al evaluar los manuscritos. La revista evalúa manuscritos, no personas y los conceptos deben elaborarse bajo ese principio, evitando los ataques personales a los autores. También los revisores deben evitar usos indebidos tanto de los manuscritos como de los datos de las investigaciones que se les ha confiado. La suplantación es igualmente una mala práctica; la revista selecciona y convoca a sus revisores con base en su formación académica, experiencia y publicaciones, así que transferir la responsabilidad de evaluar un manuscrito a una tercera parte (estudiante, residente, colega), sin consultar las razones para ello al editor jefe de la revista, es inaceptable y debe evitarse.

Editores o equipo editorial. Los editores y el equipo editorial de la revista deben velar porque los principios de transparencia y los procesos y procedimientos de la revista se realicen de la mejor forma posible, procurando un trato justo para todas las partes involucradas. Más que ejercer como "guardianes" (*gatekeepers*) del

conocimiento, los editores (y su equipo) han ser "colaboradores discretos" de los autores. Su intención debe concentrarse en que la revista sea un repositorio confiable de conocimiento en Endocrinología y que cada manuscrito llegue, en la mejor versión posible, a un lector especializado.

Con respecto a las correcciones o retractaciones de los artículos publicados en la revista, lo siguiente:

Correcciones. Las correcciones sobre un artículo publicado se harán siempre y cuando el error que se identifique en el artículo pueda llevar a equívocos importantes (un error en la filiación de un autor, de un Orcid, error en nombres, entre otras cosas) o que afecte su interpretación, por una omisión o error no intencional, de redacción o de formato.

Retracciones. Si se detecta que un artículo tiene problemas serios que afectan la veracidad de sus resultados, que comprometen su calidad científica o si se ha identificado algún problema ético de gravedad (plagio, fabricación de datos, manipulación, entre otros), la revista podrá declarar una retractación e impedir el acceso al texto completo del manuscrito, con la correspondiente noticia de las razones de la retractación. Tales casos serán analizados por el Comité editorial y científico de la revista y por el editor jefe, antes de llegar a una decisión final sobre una retractación.

Sistema de evaluación

La *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo* tiene un sistema de evaluación "doble ciego" que se desarrolla a través de las siguientes etapas:

Revisión de documentos para formalizar sometimiento. Los trabajos sometidos a la revista deben venir acompañados de dos documentos que solicita la revista: un formato de conflictos de interés, debidamente cumplimentado por todos los autores, y una carta de

sometimiento y compromiso, en la que se presenta el manuscrito y se reafirma la original y se previene la postulación simultánea.

Revisión editorial (antiplagio y permisos). Si los manuscritos cumplen con los documentos para formalizar su sometimiento a la revista, serán verificados a través de un *software* antiplagio para corroborar su originalidad y buen uso de textos o de contenidos protegidos por derechos de autor.

Igualmente, se pide a los autores que eviten el uso, reproducción o adaptación de figuras, imágenes o tablas que provengan de otras fuentes, sin la debida autorización; es preferible que los autores elaboren su propio material gráfico. En el caso de que sea necesario reproducir alguna figura, imagen o tabla de otra fuente, los autores deben enviar los permisos necesarios a la revista, de parte del titular de derechos de autor (persona, revista, editorial u organización). La revista no realizará ningún trámite de permisos en nombre de los autores pues esta es su responsabilidad. El no tramitar estos permisos o enviar un manuscrito con reproducción de contenidos no autorizados, será motivo de rechazo.

Finalmente, en esta fase, el manuscrito será revisado en cuanto a su estructura y de ser necesario, el editor jefe o el editor responsable del proceso, solicitará ajustes a los autores o incluso, podrá descartar su publicación por asuntos de calidad, correspondencia con el espectro temático de la revista o algún tipo de consideración ética.

Evaluación por pares. Una vez los manuscritos superen la fase de formalización de la postulación y revisión editorial, comenzarán su proceso de evaluación por pares. La revista localizará pares expertos en el tema de cada manuscrito y los invitará a hacer una lectura concienzuda para establecer sus condiciones de calidad científica. Los resultados posibles de esta intervención de los pares son:

1) manuscrito aprobado sin modificaciones;

2) manuscrito aprobado con modificaciones de forma; 3) manuscrito con aprobación condicionada a realizar ajustes de fondo (sujeto a verificación de las correcciones); 4) manuscrito rechazado.

En el caso de que se presenten conceptos contradictorios, en los que un revisor aprueba y otro rechaza, se someterá a la revisión de un tercer par o a una revisión y decisión del editor jefe o del editor responsable del proceso.

Correcciones y verificación de correcciones. La solicitud de correcciones, ajustes y aclaraciones por parte de los autores de los manuscritos es un proceso completamente usual en la revisión por pares. Los tiempos de entrega de las correcciones serán establecidas por el editor de la revista o por la coordinación editorial y de acuerdo con la complejidad de las mismas.

En el caso de que un autor no pueda cumplir con el cronograma sugerido para hacer las correcciones, se debe informar al editor, con la respectiva explicación. Si se presenta una falla repetida en el cumplimiento de los plazos de entrega de correcciones, el manuscrito será rechazado y el autor no podrá volver a presentarlo a la revista.

Por otro lado, los autores a los que se les solicite correcciones de fondo, solo tendrán una única oportunidad de rectificar sus correcciones, en el caso de que el editor responsable o los revisores consideren que el artículo no ha solucionado completamente sus problemas. Ante una rectificación fallida de parte de los autores, el caso pasará a manos del editor jefe o del comité editorial y científico, quienes podrán dar por cerrado el proceso de un manuscrito, ante la insatisfacción en los ajustes.

Resultados. La revista emitirá un resultado oficial en dos momentos: primero, una vez se tengan consolidados los conceptos de los revisores y, segundo, una vez se reciban y se verifiquen las correcciones. En el caso del segundo resultado, este podrá ser positivo o negativo, de acuerdo con la calidad y minuciosidad de las correcciones que efectúen los autores. La decisión definitiva, entonces, se dará en este segundo resultado, luego de la verificación de los ajustes.

Tiempos. El proceso de evaluación de un manuscrito, entre su sometimiento y decisión final, tomará, en promedio, un trimestre. Algunos procesos podrán resolverse en menos tiempo, de acuerdo con los temas y la disponibilidad de los pares y otros, dilatarse un poco más.

De cualquier forma, la revista procurará ofrecer un resultado de evaluación lo más pronto posible a los autores, con el fin de que tengan certeza de su probable publicación o de que puedan disponer del manuscrito para someterlo a otra revista, en caso de que la respuesta sea negativa.

Presentación de manuscritos

Tipos de manuscritos

La revista acepta el sometimiento de los siguientes tipos de manuscritos para su proceso de publicación:

Artículos originales de investigación.

Estos artículos describen los resultados de investigaciones terminadas y siguen la siguiente estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Revisiones sistemáticas. Las revisiones son artículos que abordan la literatura específica de un tema, siguiendo un protocolo, y pueden tener un enfoque cualitativo (sin metaanálisis) o con (metaanálisis). La estructura de las revisiones sistemáticas será esta:

Título, resumen y palabras clave, introducción, métodos, resultados, discusión, declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT), agradecimientos y referencias.

También, se pide a los autores que sigan las instrucciones para la elaboración y escritura

de revisiones sistemáticas de PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>)

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Casos clínicos. Los casos clínicos deben buscar aportar conocimiento para la toma de decisiones en el diagnóstico, manejo de pacientes, dilemas éticos o para fortalecer las capacidades en la clínica o en el ejercicio médico profesional. Los casos seguirán la estructura sugerida para los casos o reportes clínicos de CARE (<https://www.care-statement.org/checklist>).

En cuanto a extensión, estos manuscritos no podrán superar las tres mil (3000) palabras, sin incluir referencias.

Historia de la Endocrinología. Los manuscritos sobre la historia de la Endocrinología abordan o recuperan un tema específico en la evolución, a través del tiempo, de la Endocrinología. Tales artículos deben tener siempre esta estructura:

Título, resumen y palabras clave, introducción, desarrollo de contenidos (con apartados libres, de acuerdo con los propósitos del autor y del tema) y conclusiones. También debe incluir un apartado de declaración de conflictos de interés y financiamiento, contribución de los autores (taxonomía de CRedIT, si el manuscrito está escrito en coautoría), agradecimientos (si el autor lo prefiere) y referencias.

La extensión máxima de esos manuscritos, será de seis mil (6000) palabras, sin incluir referencias.

Página del residente. La revista tiene destinado un espacio para publicar artículos originales, revisiones o casos clínicos, escritos por residentes. La estructura de tales manuscritos debe seguir la que le corresponda, de acuerdo con su tipología textual (originales, revisiones, casos).

Consensos, recomendaciones, guías y perspectivas. En esta sección la revista publicará documentos para el interés de los especialistas y de la práctica clínica en Endocrinología, bajo las tipologías textuales de consensos, recomendaciones y guías. También, se publicarán artículos, notas o ensayos de reflexión sobre temas coyunturales para la Endocrinología, bajo la tipología textual de perspectivas. Estos documentos no tendrán límites de extensión, salvo los que se definan en su proceso de arbitraje por pares o según el criterio del editor responsable o el editor jefe. En cuanto a su estructura, los documentos siempre tendrán título, resúmenes estructurados (descripción de su propósito, contenidos y contribuciones o conclusiones), palabras clave, una introducción, desarrollo de sus contenidos, un apartado de conclusiones y un apartado final de referencias.

Idiomas. La revista recibirá manuscritos escritos originalmente en español e inglés y, en caso de aprobarse, se publicarán en el idioma que corresponda. En el caso de los metadatos de los manuscritos (título, resumen y palabras clave), se presentarán en ambos idiomas. El autor debe presentar los metadatos en ambos idiomas, con la postulación inicial de su manuscrito.

Estructura de los manuscritos

La estructura de los manuscritos depende del tipo al que corresponda. Sin embargo, hay algunos aspectos comunes que se deben tener en cuenta en la preparación de todos los manuscritos:

Portadilla. Los manuscritos deben tener una portadilla que está compuesta por los siguientes elementos: título, información de los autores, resumen estructurado, palabras clave. En cuanto a la presentación de estos cuatro aspectos, hay que considerar algunas particularidades:

a) **Título.** El título debe ser conciso y reflejar de manera adecuada, precisa, el tema del manuscrito.

b) **Información de los autores.** Los autores deben usar su nombre bibliográfico (el nombre que usualmente emplean en sus publicaciones) y registrar su filiación institucional, la ciudad, el país y su correo electrónico. También es obligatorio que cada uno proporcione el enlace a su Orcid. En el caso de no tener Orcid, cada autor debe hacer el registro e incluir allí su filiación actual (*Employment*), sus grados académicos (*Education and qualifications*) y sus últimas publicaciones (*Works*). Todos los Orcid deben contener esta información mínima. Para el registro en el Orcid, se debe consultar aquí:

<https://orcid.org/register>

Para el caso de autores afiliados a instituciones colombianas, se sugiere que se tramite el registro de su hoja de vida en el CvLAC del Minciencias:

<https://scienti.minciencias.gov.co/cvlac/EnRecursoHumano/buscador.do>

Los autores que ya tienen CvLAC, deben revisar que esté actualizado, con su filiación vigente al último año.

Así mismo, en el manuscrito se debe designar claramente cuál será el autor de correspondencia, quien servirá de intermediario entre los demás autores y las comunicaciones que se tengan con la revista, a lo largo del proceso de publicación.

c) **Resumen estructurado.** Los resúmenes deben presentarse por ítems, de manera que reflejen la estructura de los manuscritos, de acuerdo con cada tipología, y no deben superar las 250 palabras. Por ejemplo, los resúmenes de los artículos de investigación deben tener: introducción, metodología, resultados, discusión, conclusiones.

d) **Palabras clave.** Todos los manuscritos, incluyendo los casos

clínicos, deben tener entre 6 a 12 palabras. Las palabras clave se deben seleccionar utilizando la siguiente herramienta de los descriptores en ciencias de la salud, DeCS/MeSH:

<https://decsfinder.bvsalud.org/dmfs>

Cuerpo del texto. Los manuscritos deben seguir la estructura que se ha señalado para la tipología textual a la que corresponda (ej. Artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y casos clínicos).

Con respecto a las figuras y tablas del manuscrito, siempre deben estar llamadas en algún apartado del texto y deben especificar su título y fuente.

Estilo de citación. La revista sigue el estilo de citación de Vancouver. Recomendamos que se consulten las instrucciones del siguiente manual, sobre el estilo Vancouver, en el capítulo 5, entre las páginas 79 a 98:

<https://ediciones.uniandes.edu.co/Documents/manual.pdf>

En el caso de los manuscritos presentados en inglés, se sugiere consultar los casos y estructura de las citas en:

https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Adicionalmente, se pide a los autores que verifiquen cuáles de las referencias que han usado tienen doi (*digital object identifier*) y que lo incluyan activo en cada caso. Para identificar los doi de las referencias, se debe incluir el bloque de referencias del manuscrito aquí y luego dar enviar (submit):

<https://apps.crossref.org/SimpleTextQuery>

Sometimiento

Cualquier autor que esté interesado en someter un manuscrito a la Revista Colombiana Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, debe tener en cuenta estos 4 aspectos:

1. **Política editorial.** Los autores deben conocer, antes de enviar un manuscrito a la revista, su política editorial. Allí es importante identificar las líneas temáticas de interés principal para la revista, los tipos de manuscrito que se aceptan (su estructura y condiciones), las consideraciones éticas que se deben tener en cuenta y la dinámica del proceso de evaluación.
2. **Carta de sometimiento.** Los autores deben presentar una carta de sometimiento en la que presentan el manuscrito, declaran que es original y que no ha sido enviado simultáneamente a otra revista.
3. **Declaración de conflictos de interés y aval del comité de ética.** Los autores del manuscrito deben diligenciar un formato de declaración de conflictos de interés. También, si la investigación de la que se deriva el manuscrito fue sometida a un aval del comité de ética de la institución financiadora, se debe enviar ese aval como soporte de la postulación.
4. **Normas de estilo.** Los manuscritos se pueden someter a la revista sin que se siga de manera estricta el estilo de citación de la revista o algunos aspectos menores de formato. Sin embargo, si el manuscrito resulta aprobado de la evaluación por pares, los autores tendrán que hacer las revisiones necesarias para ajustarlo al estilo.
5. **Envío.** Los manuscritos deben ser enviados a través de la plataforma de la revista, en el siguiente enlace:

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

Los manuscritos que no se postulen a través de la plataforma, no serán procesados. No obstante, si llega a experimentar algún inconveniente con el sometimiento, por favor, comuníquese al siguiente correo-e de la revista: revista@endocrino.org.co

Download here in English



[Authors Guidelines](#)

NUEVO

FreeStyle 
Libre 2 Plus

SENSOR



NUEVO SISTEMA FREESTYLE LIBRE 2



TIEMPO REAL:

Nivel de glucosa transmitida automáticamente cada minuto a tu celular*



ALARMAS OPCIONALES:

Conoce cuándo tu glucosa está muy baja o muy alta



15 DÍAS:

La confiabilidad y facilidad del sistema FreeStyle Libre ahora durante 15 días de sensor¹

Vive la **Diabetes**
con más **Confianza***



*Fokkert, M. BMJ Open Diabetes Research & Care (2019): <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000809>.

La aplicación FreeStyle LibreLink solo es compatible con ciertos dispositivos móviles y sistemas operativos. Por favor, consulte el sitio web para obtener más información sobre la compatibilidad del dispositivo antes de usar la aplicación. El uso de FreeStyle LibreLink puede requerir el registro con LibreView. La cubierta del sensor, FreeStyle Libre y las marcas comerciales relacionadas son marcas de Abbott. Sistema Flash de monitoreo de glucosa FreeStyle Libre 2. Registro sanitario INVIMA 2023DM-0027537. ADC-96647 V1.0 07/24

LILLY FOR BETTER LIVES

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

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

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

