

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 13, número 1, 2026

En esta edición

Integrando evidencia, consenso y práctica clínica real en enfermedad ocular tiroidea: una agenda colaborativa desde Colombia

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana

Experiencia en enfermedad de Cushing en el Hospital de San José: reporte de una serie de casos entre 2010 y 2023

Prevalencia y factores de riesgo del pie diabético en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia, en 2020

Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa

Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso

Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo

Elevación de los valores de tirotrófina (TSH) sérica por el uso de suplementos multivitamínicos con biotina durante la gestación

Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso de glucocorticoides: caso clínico

Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa

Antonio Ucrós Cuéllar y el desarrollo de la Endocrinología en Colombia

Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method



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

sanofi



Toujeo[®]

insulina glargina 300U/mL

10 AÑOS:

ELEVANDO EL ESTÁNDAR BASAL

Llevando control glucémico con menos hipoglucemias a millones de pacientes en más de 60 países



**Concentración
300 UI/mL**

Menor volumen de inyección, mayor comodidad ¹



**Perfil PK/PD
más plano**

Liberación más estable por + de 24 horas ¹



**Menor riesgo
de hipoglucemias**

Especialmente en titulación

- **-23% hipoglucemias en titulación (p<0.05)**
- **Reducción numérica de hasta -43% hipoglucemias severas vs Glargina U100**



**Flexibilidad de dosificación
Ventana de + de 3 horas**

Sin comprometer control glucémico, ni seguridad

¿Quieres aprender más?

No olvides ser parte de



TOUJEO® Principios Activos Insulina glargina 300 U/MI. Información para prescribir escaneando el Código QR.



Este material está dirigido exclusivamente a Profesionales de la Salud, con el propósito de brindar información científica y educativa. El contenido de este documento/presentación representa un análisis, revisión bibliográfica y síntesis editorial. Las opiniones y conclusiones expresadas corresponden a los autores y no necesariamente reflejan la postura de SANOFI. La información puede ser preliminar y estar sujeta a cambios. Para más información médica 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 y para reporte de eventos adversos: Farmacovigilancia.colombia@sanofi.com infomedica.colombia@sanofi.com MAT-CO-2600532 (Marzo, 2026)

Referencias:

1. Becker RHA, et al. Diabetes Obes Metab. 2015;17(9):859-867.
2. Riddle MC, et al. Diabetes Care. 2014;37(10):2755-2762. (EDITION 1)
3. Meta-análisis: Ritzel R, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(6):1399-1408.
4. Bergenstal RM, et al. JAMA. 2017;317(4):371-378. (EDITION JP 2)

Tabla de contenidos

Editorial

- Integrando evidencia, consenso y práctica clínica real en enfermedad ocular tiroidea: una agenda colaborativa desde Colombia
Natalia Aristizábal-Henao, Carlos E. Builes-Montaño 2
- Integrating evidence, consensus, and real-world practice in thyroid eye disease: A collaborative research agenda from Colombia
Natalia Aristizábal-Henao, Carlos E. Builes-Montaño 6

Artículos originales

- Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana
Myriam Vanessa Rueda Galvis, Carlos Alfonso Builes Barrera, Jorge Hernando Donado Gómez 12
- Experiencia en enfermedad de Cushing en el Hospital de San José: reporte de una serie de casos entre 2010 y 2023
Sebastián Camilo Tabares Rodríguez, William Rojas García 28
- Prevalencia y factores de riesgo del pie diabético en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia, en 2020
Juan Andrés Galvis-Sanabria, Andrés Eloy Galvis-Jaimes, Yeraldine Lotero-Londoño, Dario Mendoza-Romero 38

Revisión

- Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa
Franklin José Espitia de la Hoz 55
- Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso
Juan Felipe Morantes Rubiano, Salome Lopera Cardona, Santiago Saldarriaga Betancur, Alex Ramirez Rincon 75

Caso clínico

- Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo
Silvana Jiménez Salazar, Santiago Gómez, Santiago Saldarriaga Betancur, Nathalia Buitrago Gómez, Carolina Aguilar Londoño, José Luis Torres, Natalia Aristizábal Henao 92
- Elevación de los valores de tirotrófina (TSH) sérica por el uso de suplementos multivitamínicos con biotina durante la gestación
Angélica María González Clavijo, Santiago Quintana Navas, Lina María Ruiz Salcedo1, José Gabriel Zabala Quintero 100
- Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso de glucocorticoides: caso clínico
Doly Pantoja Guerrero, Luisa Maria Ruano Chamat 110

Página del residente

- Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa
Néstor Andrés Díaz, Salomón Andrés Daquer, Santiago Escalante-Perez, Salomé Lopera-Cardona, Laura Restrepo-Álvarez 116

Historia de la Endocrinología

- Antonio Ucrós Cuéllar y el desarrollo de la Endocrinología en Colombia
Agaph Stella Acosta Prada 132

Consensus

- Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method
María Del S. Cabarcas-Solano, Alejandro Román-González, Marta L. Muñoz-Cardona, María G. Mejía-López, Natalia Aristizábal-Henao, Katherine Restrepo-Erazo, Jennifer Camargo González, Hernando Vargas-Uricoechea, Henry M. Arenas-Quintero, Alejandro A. Castellanos-Pinedo, Carlos E. Builes-Montaño 138

- Política editorial 168

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 2025 – 2027

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Presidente: José Luis Torres, MD. (Medellín, Colombia)
Vicepresidente: Luis Felipe Fierro, MD. (Bogotá, Colombia)
Secretario: Alejandro Marín, MD. (Pereira, Colombia)

Capítulo Bolívar Grande: Eugenia León, MD. (Cartagena, Colombia)
Capítulo Caribe: Carlos Cure, MD. (Barranquilla, Colombia)
Capítulo Central: Andrés Jaramillo, MD. (Bogotá, Colombia)
Capítulo Eje Cafetero: Manuel Pérez, MD. (Pereira, Colombia)
Capítulo Noroccidente: Karen Palacios, MD. (Medellín, Colombia)
Capítulo Nororiente: Lina Pradilla, MD. (Bucaramanga, Colombia)
Capítulo Suroccidente: Hernando Vargas-Uricoechea, 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

Integrando evidencia, consenso y práctica clínica real en enfermedad ocular tiroidea: una agenda colaborativa desde Colombia

Natalia Aristizábal-Henao ^{1,2}, Carlos E. Builes-Montaño  ^{3,4}

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia

³Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁴Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Cómo citar: Aristizábal-Henao N, Builes-Montaño CE. Integrando evidencia, consenso y práctica clínica real en enfermedad ocular tiroidea: una agenda colaborativa desde Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1): e789. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.789>

Recibido: 25/Marzo/2026

Aceptado: 31/Marzo/2026


Publicado: 10/Abril/2026

La enfermedad ocular tiroidea (EOT), u orbitopatía de Graves, representa un desafío clínico característico dentro del espectro de enfermedades autoinmunes poco frecuentes. Su relativa baja incidencia en formas moderadas a severas, la heterogeneidad en su presentación clínica y la complejidad de las decisiones terapéuticas limitan la generación de evidencia robusta y directamente aplicable en diversos contextos sanitarios (1-3). En este escenario, el desarrollo de herramientas científicas estructuradas y progresivamente integradas se convierte en una necesidad prioritaria.

El presente trabajo es el resultado de un esfuerzo colaborativo sostenido entre miembros de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) y médicos oftalmólogos, orientado a fortalecer las capacidades científicas disponibles para el estudio y manejo

de la EOT en nuestro medio. Este esfuerzo no se limita a un producto aislado, sino que se enmarca en una estrategia escalonada de generación de conocimiento que integra la síntesis de evidencia, el consenso estructurado y la producción de datos en vida real.

Como punto de partida, la revisión sistemática desarrollada por el grupo proporciona una síntesis integral del panorama terapéutico actual en EOT activa, moderada a severa (4). Este trabajo consolida la evidencia disponible sobre glucocorticoides, terapias biológicas e inmunosupresoras, y permite identificar patrones consistentes en la evidencia, como el rol central de los glucocorticoides intravenosos, así como áreas de incertidumbre, particularmente en la comparación entre terapias emergentes (4-5). Además, pone en evidencia limitaciones relevantes del campo, incluyendo la

 **Correspondencia:** Carlos E. Builes-Montaño, Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B #69 – 240, Medellín, Colombia. Correo-e: esteban.builes@udea.edu.co

heterogeneidad en los desenlaces reportados, la escasez de estudios comparativos directos y la limitada representación de poblaciones latinoamericanas.

Sobre esta base, el desarrollo de recomendaciones mediante la metodología RAND/UCLA constituye un avance significativo hacia la estandarización de la toma de decisiones clínicas en escenarios de incertidumbre (6). Este enfoque, que integra la evidencia científica con el juicio experto, permite evaluar la adecuación y necesidad de intervenciones en contextos clínicos específicos, particularmente en relación con el uso de terapias biológicas y estrategias de segunda línea. La relevancia de este consenso radica no solo en sus recomendaciones, sino en su contextualización dentro de un sistema de salud con restricciones de acceso, lo que incrementa su aplicabilidad en entornos similares al colombiano. Además, refleja un proceso colaborativo multidisciplinario que reconoce la naturaleza compleja de la enfermedad.

No obstante, la construcción de herramientas basadas en evidencia secundaria y consenso requiere ser complementada con datos provenientes de la práctica clínica real. En este sentido, el desarrollo de un estudio observacional multicéntrico colombiano representa un componente fundamental dentro de esta agenda de investigación. Este trabajo, diseñado con base en principios metodológicos comparables a los del Grupo Europeo sobre la Orbitopatía de Graves (EUGOGO, por sus siglas en inglés), tiene como objetivo caracterizar la evolución clínica, los patrones terapéuticos y los factores asociados a desenlaces en pacientes con EOT en un contexto de vida real. Su enfoque multicéntrico y longitudinal permitirá generar evidencia local, hasta ahora limitada, y facilitar la comparación con cohortes internacionales.

La inspiración metodológica en los estudios PREGO del grupo EUGOGO resulta particularmente pertinente. Estas iniciativas han demostrado que los estudios observacionales multicéntricos son esenciales para comprender la evolución temporal de la enfermedad, los cambios en los patrones de referencia y las estrategias terapéuticas (7-9). De manera consistente, estos estudios han evidenciado una tendencia hacia diagnósticos más tempranos y

formas menos severas, posiblemente asociadas a una mayor capacidad de sospecha clínica y a mejoras en los sistemas de referencia (8-9). Asimismo, han resaltado la importancia de utilizar herramientas estandarizadas de recolección de datos para garantizar la comparabilidad entre centros.

En este contexto, la implementación de un estudio multicéntrico colombiano basado en esquemas comparables a EUGOGO no solo fortalece la validez interna de los datos generados, sino que también abre la posibilidad de su integración futura en redes internacionales de investigación. La estandarización de variables clínicas, como el Clinical Activity Score (CAS) y las medidas de severidad, así como el uso de formularios estructurados, constituye un elemento clave para este propósito (7, 10).

Desde una perspectiva más amplia, este trabajo pone de relieve un principio fundamental en la investigación de enfermedades raras: la necesidad de una colaboración estructurada. La experiencia del grupo EUGOGO ha demostrado que la generación de evidencia significativa en orbitopatía de Graves depende de la agregación de datos multicéntricos y de la armonización de criterios clínicos y metodológicos (10); en ausencia de estas estrategias, los esfuerzos individuales tienden a fragmentarse, limitando su impacto científico y clínico.

Así, el valor de este proyecto no radica únicamente en sus componentes individuales, como la revisión sistemática, el consenso y el estudio observacional, sino en la coherencia de la estrategia que los articula. Se trata de un modelo de producción de conocimiento que transita desde la síntesis de la evidencia hacia la formulación de recomendaciones y, finalmente, hacia su evaluación en escenarios de práctica clínica real.

En términos prospectivos, esta aproximación ofrece múltiples oportunidades. Permitirá evaluar la adherencia a recomendaciones consensuadas, identificar variaciones en la práctica clínica y explorar barreras de acceso a terapias, particularmente en relación con agentes biológicos. Asimismo, contribuirá a posicionar la experiencia colombiana en el contexto internacional, aportando datos que reflejen realidades distintas a aquellas donde se ha generado la mayor parte de la evidencia disponible.

En conclusión, este trabajo representa un esfuerzo colaborativo orientado a ampliar y a fortalecer las herramientas científicas disponibles para el manejo de la EOT. La integración de evidencia, consenso y datos en vida real constituye una estrategia robusta y necesaria para avanzar en el entendimiento de esta enfermedad compleja. Más que un punto de llegada, este proyecto debe interpretarse como el inicio de una agenda de investigación sostenida, con potencial de impacto tanto a nivel regional como global.

Contribuciones de los autores

Natalia Aristizábal–Henao: conceptualización; redacción del borrador original; revisión y edición del manuscrito; Carlos E. Builes–Montaño: conceptualización; redacción del borrador original; revisión y edición del manuscrito.

Declaración de ética

Dado que este manuscrito corresponde a una editorial académica y no involucra investigación con seres humanos, animales ni datos sensibles, no se requirió la aprobación de un comité de ética. Las opiniones y consideraciones presentadas se fundamentan en una evaluación crítica de la evidencia científica actualmente disponible.

Financiación

El trabajo en el que se basa este editorial contó con el apoyo financiero de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés: Natalia Aristizábal ha recibido honorarios por consultoría académica de Amgen; Carlos E. Builes–Montaño ha recibido honorarios por consultoría y conferencias de Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Recordati Rare Diseases, Valentech, Janssen, Abbott y Boehringer Ingelheim, y es accionista de Festina Lente.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de inteligencia artificial en la preparación de este manuscrito.

Disponibilidad de datos

No se generaron ni analizaron datos en la elaboración de este manuscrito.




Referencias

- [1] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall–Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):273–285. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>
- [2] Wiersinga WM, Kahaly GJ. Graves' Orbitopathy: A multidisciplinary approach – questions and answers. 3rd ed. Basel: Karger; 2017. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06085-0>
- [3] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European group on graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–G67. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>
- [4] Builes–Montaño CE, Román–González A, Arenas–Quintero HM, Aristizabal–Henao N, Cabarcas–Solano MS, Camargo–González JC, et al. Pharmacologic therapies for active moderate–to–severe thyroid eye disease: A comprehensive systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2026;19:1–18. <https://doi.org/10.1177/11795514261426446>
- [5] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med.* 2020;382:341–352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>

- [6] Cabarcas-Solano MDS, Román-González A, Muñoz-Cardona ML, Mejía-López MG, Aristizábal-Henao N, Restrepo-Eraza K, et al. Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2026;13(1).
- [7] Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: The first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491-495. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480491>
- [8] Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartelena L, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: Changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1531-1535. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>
- [9] Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, Baretic M, Bechtold D, Boschi A, et al. Presentation of Graves' orbitopathy within EUGOGO centres from 2012 to 2019 (PREGO III). *Br J Ophthalmol.* 2024;108:294-300. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322442>
- [10] Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):387-389. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02230>

Editorial

Integrating evidence, consensus, and real-world practice in thyroid eye disease: A collaborative research agenda from Colombia

Natalia Aristizábal-Henao ^{1,2}, Carlos E. Builes-Montaño  ^{3,4}

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia

³Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

⁴Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

How to cite this article: Aristizábal-Henao N, Builes-Montaño CE. Integrating evidence, consensus, and real-world practice in thyroid eye disease: A collaborative research agenda from Colombia. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2026;13(1):e789. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.789>

Submitted: 25/Marzo/2026

Accepted: 31/Marzo/2026


Published: 10/Abril/2026

Thyroid eye disease (TED), also known as Graves' orbitopathy, represents a paradigmatic clinical challenge within the spectrum of rare autoimmune diseases. Its relatively low incidence in moderate-to-severe forms, marked clinical heterogeneity, and the complexity of therapeutic decision-making limit the generation of robust and broadly applicable evidence across healthcare settings (1-3). In this context, the development of structured, context-adapted, and progressively integrated scientific tools becomes a priority.

This work is the result of a sustained collaborative effort among members of the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism (ACE, by its Spanish acronym), together with ophthalmologists and endocrinologists, aimed at strengthening the scientific framework available for the study and management of TED in our setting. Importantly, this

initiative does not represent an isolated academic product, but rather forms part of a structured research strategy that integrates evidence synthesis, formal consensus, and real-world data generation.

As a foundational step, the group conducted a comprehensive systematic review that synthesizes the current therapeutic landscape for active moderate-to-severe TED (4). This work consolidates available evidence on glucocorticoids, biologic therapies, and immunosuppressive agents, confirming consistent patterns—such as the central role of intravenous glucocorticoids—while also identifying areas of uncertainty, particularly regarding the comparative effectiveness of emerging therapies (4-5). Moreover, it highlights key limitations in the field, including heterogeneity in reported outcomes, the lack of head-to-head trials, and the underrepresentation of Latin American populations.

 **Corresponding author:** Carlos E. Builes-Montaño. Hospital Pablo Tobón Uribe, Calle 78B # 69-240, Medellín, Colombia. E-mail: esteban.builes@udea.edu.co

Building upon this evidence base, the development of consensus recommendations using the RAND/UCLA Appropriateness Method represents a significant step toward standardizing clinical decision-making in areas of uncertainty (6). By integrating scientific evidence with expert judgment, this methodology allows for the assessment of the appropriateness and necessity of therapeutic interventions across clinically relevant scenarios. Notably, the value of this consensus lies not only in its recommendations but also in its contextual adaptation to healthcare systems with limited access to advanced therapies, thereby enhancing its applicability in settings such as Colombia. Furthermore, it reflects a multidisciplinary collaborative process that is aligned with the complexity of TED management.

However, tools based on secondary evidence and expert consensus must ultimately be complemented by real-world clinical data. In this regard, the development of a multicenter Colombian observational study represents a critical component of this research agenda. This study, designed using methodological principles comparable to those of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), aims to characterize the clinical evolution, therapeutic patterns, and factors associated with outcomes in patients with TED in routine clinical practice. Its multicenter and longitudinal design will generate locally relevant evidence and enable meaningful comparisons with international cohorts.

The methodological inspiration derived from the PREGO studies conducted by EUGOGO is particularly relevant. These studies have demonstrated that multicenter observational research is essential to understand temporal changes in disease presentation, referral patterns, and therapeutic strategies (7-9). Consistently, they have shown trends toward earlier diagnosis and less severe disease at presentation, likely reflecting increased clinical awareness and improved referral systems (8-9). Additionally, they underscore the importance of standardized data collection tools to ensure comparability across centers.

In this context, implementing a Colombian multicenter study aligned with EUGOGO

frameworks strengthens not only the internal validity of the generated data but also its potential for integration into international research networks. The standardization of clinical variables, including the Clinical Activity Score and severity classifications, as well as the use of structured case report forms, is an essential element in this process (7, 10).

More broadly, this initiative highlights a fundamental principle in rare disease research: The necessity of structured collaboration. The experience of EUGOGO has demonstrated that meaningful advances in Graves' orbitopathy depend on multicenter data aggregation and the harmonization of clinical and methodological criteria (10). Without such strategies, individual efforts remain fragmented and limited in impact.

Thus, the value of this project lies not only in its individual components—a systematic review, consensus, and an observational study—but also in the coherence of the strategy that integrates them. It represents a model of knowledge generation that moves from evidence synthesis to the development of recommendations and ultimately to validation in real-world clinical settings.

Looking forward, this approach offers several opportunities. It will allow the evaluation of adherence to consensus-based recommendations, the identification of variations in clinical practice, and the exploration of barriers to access, particularly regarding biologic therapies. Furthermore, it will contribute to positioning the Latin American experience within the global context, providing data that reflect healthcare realities distinct from those in which most current evidence has been generated.

In conclusion, this work represents a collaborative effort aimed at expanding and strengthening the scientific tools available for the management of TED. The integration of evidence, consensus, and real-world data constitutes a robust and necessary strategy to advance the understanding of this complex disease. Rather than a final endpoint, this initiative should be viewed as the beginning of a sustained research agenda with the potential for regional and global impact.

Authors' Contributions

Natalia Aristizábal-Henao: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing; Carlos E. Builes-Montaño: Conceptualization, Writing – original draft, Writing – review & editing.

Ethics statement

As this manuscript is an academic editorial and does not involve research involving human participants, animals, or sensitive data, ethics committee approval was not required. The opinions and considerations presented are based on a critical appraisal of the currently available scientific evidence.

Funding

The study on which this editorial is based received financial support from the Colombian Association of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism.

Conflicts of interest

The authors declare the following conflicts of interest: Natalia Aristizábal-Henao has received academic consulting fees from Amgen; Carlos E. Builes-Montaño has received consulting and speaking fees from Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Recordati Rare Diseases, Valentech, Janssen, Abbott, and Boehringer Ingelheim, and is a shareholder of Festina Lente.

Use of artificial intelligence (AI)

The authors declare that no artificial intelligence tools were used in the preparation of this manuscript.

Data statement

No data was collected in the development of this manuscript.

References

- [1] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2008;158(3):273–285. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>
- [2] Wiersinga WM, Kahaly GJ. *Graves' Orbitopathy: A multidisciplinary approach – questions and answers.* 3rd ed. Basel: Karger; 2017. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06085-0>
- [3] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European group on graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–G67. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>
- [4] Builes-Montaño CE, Román-González A, Arenas-Quintero HM, Aristizabal-Henao N, Cabarcas-Solano MS, Camargo-González JC, et al. Pharmacologic therapies for active moderate-to-severe thyroid eye disease: A comprehensive systematic review. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2026;19:1–18. <https://doi.org/10.1177/11795514261426446>
- [5] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med.* 2020;382:341–352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>
- [6] Cabarcas-Solano MDS, Román-González A, Muñoz-Cardona ML, Mejía-López MG, Aristizábal-Henao N, Restrepo-Erazo K, et al. Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2026;13(1).

- [7] Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, Baldeschi L, Mourits MP, Kendall-Taylor P, et al. Multi-center study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: The first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):491–495. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480491>
- [8] Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartelena L, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: Changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1531–1535. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733>
- [9] Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, Baretic M, Bechtold D, Boschi A, et al. Presentation of Graves' orbitopathy within EUGOGO centres from 2012 to 2019 (PREGO III). *Br J Ophthalmol.* 2024;108:294–300. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322442>
- [10] Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, Boboridis K, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: The European Group on Graves' Orbitopathy recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(3):387–389. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02230>



La evolución del manejo de la diabetes ya está aquí.



Y ahora puede ser un experto con la nueva plataforma **Glucosa en Rango**.

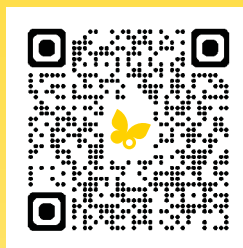
Glucosa en Rango reúne el conocimiento esencial para interpretar y aplicar el Monitoreo Continuo de Glucosa, integrar la evidencia reciente y fortalecer la toma de decisiones clínicas, todo en una experiencia educativa inmersiva.

Incluye certificación académica de la:



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

Acceda al curso aquí:



<https://curso-ace-glucosaenrango.igloosuite.co>

Esto es progreso.



MATERIAL DIRIGIDO AL TALENTO HUMANO EN SALUD. Con su participación, usted confirma que: 1. El evento está alineado a su área de especialidad, conocimiento, experiencia y desarrollo profesional. 2. Su institución empleadora se encuentra informada de su asistencia. 3. (Si aplica) las transferencias de valor realizadas en este evento serán incluidas en el reporte al MinSalud.

La cubierta del sensor, FreeStyle, Libre, y las marcas relacionadas son marcas de Abbott. Sistema Flash de monitoreo de glucosa FreeStyle Libre 2. Registro sanitario INVIMA 2023DM-0027537. ADC-130534 V1.0 03/26

Artículo original

Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana

Myriam Vanessa Rueda Galvis  ¹, Carlos Alfonso Builes Barrera ¹,
Jorge Hernando Donado Gómez ²

¹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Cómo citar: Rueda Galvis MV, Builes Barrera CA, Donado Gómez JH. Intervalo de referencia de hormona estimulante de tiroides y tiroxina libre en gestantes en una muestra de población colombiana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e945. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.945>

Recibido: 30/Marzo/2025

Aceptado: 25/Septiembre/2025

Publicado: 27/Febrero/2026

Resumen

Introducción: durante el embarazo, se producen múltiples cambios hormonales en el eje tiroideo, lo que puede predisponer a trastornos hormonales y asociarse con desenlaces materno-fetales adversos. Las asociaciones internacionales indican que los niveles normales de *TSH* son entre 0,1 y 4,0 mUI/L; sin embargo, estos valores pueden variar según la raza, la ubicación geográfica y la suficiencia de yodo, entre otros factores,

Objetivo: determinar los intervalos de referencia de la hormona tiroestimulante (*TSH*) y la tiroxina libre (T4L) en gestantes colombianas.

Materiales y métodos: estudio observacional de corte transversal. Se analizaron los registros de 729 gestantes colombianas con mediciones concurrentes de *TSH* y T4L. Se excluyeron aquellas con antecedentes de enfermedad tiroidea, tratamiento con hormona tiroidea o presencia de anticuerpos a-TPO positivos. Los intervalos de referencia se calcularon siguiendo las recomendaciones del CLSI/IFCC C28-A3 (de noviembre de 2008) para el primer trimestre y el segundo/tercer trimestre de gestación.


Resultados: la mediana de edad de la población estudiada fue de 32,3 años (DE = 5,58). Los intervalos de referencia obtenidos fueron: primer trimestre: *TSH* = 0,37–4,84 mUI/L; T4L = 0,64–1,11 ng/dL; segundo y tercer trimestre: *TSH* = 0,33–4,56 mUI/L; T4L = 0,60–1,12 ng/dL. No se encontraron diferencias significativas entre los trimestres.

Conclusiones: este es el primer estudio que establece los intervalos de referencia de *TSH* y T4L en gestantes colombianas. Los valores encontrados son superiores a los recomendados por guías internacionales, lo que sugiere un posible sobrediagnóstico y tratamiento innecesario del hipotiroidismo en esta población.

Palabras clave: embarazo, hipotiroidismo, valores de referencia, tiroxina, tirotrópica, tiroides.

Destacados

- Primer estudio en Colombia que establece los intervalos de referencia de *TSH* y T4L en gestantes.
- Los niveles hallados son más altos que los recomendados por guías internacionales.
- Estos resultados sugieren un posible sobrediagnóstico y sobretreatmento del hipotiroidismo gestacional en el país.
- Es fundamental considerar valores de referencia locales para optimizar el tamizaje y tratamiento en gestantes colombianas.

 **Correspondencia:** Myriam Vanessa Rueda Galvis, calle 66 # 15-41, Bogotá, Colombia.
Correo-e: mrueda13@unab.edu.co

Reference interval of thyroid stimulating hormone and free t4, in pregnant women in a sample of the Colombian population

Abstract

Background: Pregnancy induces multiple hormonal changes in the thyroid axis, potentially leading to hormonal disorders associated with adverse maternal-fetal outcomes. International associations recommend normal TSH levels between 0.1 and 4 mIU/L; however, these values may vary depending on ethnicity, geographic location, and iodine sufficiency, among other factors.

Purpose: To determine the reference intervals for TSH and free T4 in pregnant Colombian women.

Materials and methods: A cross-sectional observational study was conducted using records from 729 Colombian pregnant women with concurrent measurements of β -hCG, TSH, and free T4. Women with a history of thyroid disease, thyroid hormone replacement therapy, or positive a-TPO antibodies were excluded. Reference intervals were calculated following CLSI/IFCC C28-A3 (Nov 2008) recommendations for the first and second/third trimesters of pregnancy.

Results: The median age of the study population was 32.3 years (SD 5.58). The reference intervals obtained were: First trimester: TSH 0.37–4.84 mIU/L; free T4 0.64–1.11 ng/dL; Second and third trimesters: TSH 0.33–4.56 mIU/L; free T4 0.60–1.12 ng/dL. No significant differences were found between trimesters.

Conclusions: This is the first study to establish reference intervals for TSH and free T4 in pregnant women in Colombia. The values found are higher than those recommended by international guidelines, suggesting a potential overdiagnosis and unnecessary treatment of hypothyroidism in this population.

Keywords: Pregnancy, Hypothyroidism, Reference values, Thyroxine, Thyrotropin, Thyroid.

Highlights

- First Colombian study to establish reference intervals for TSH and free T4 in pregnant women.
- Measured levels were higher than those recommended by international guidelines.
- These findings suggest a potential overdiagnosis and overtreatment of gestational hypothyroidism.
- Considering local reference values could improve screening and treatment strategies for pregnant women in Colombia.

Introducción

El embarazo condiciona cambios fisiológicos en la glándula tiroidea materna, aumentando los requerimientos de yodo y la producción de hormonas tiroideas. Durante el primer trimestre, la β -hCG ejerce un efecto cruzado sobre el receptor de la hormona tiroestimulante (*TSH*, según sus siglas en inglés), debido a la similitud estructural de su subunidad α , lo que resulta en una supresión transitoria de la *TSH*; este efecto es máximo alrededor de la semana 11 (1-3).

El desconocimiento de la fisiología y el comportamiento de la función tiroidea durante el embarazo plantea múltiples retos en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Las alteraciones en la función tiroidea durante el embarazo se han asociado con complicaciones obstétricas y

perinatales, tales como parto prematuro, aborto espontáneo, restricción del crecimiento fetal y anomalías en el desarrollo neurológico (1-3).

Si bien las asociaciones internacionales recomiendan valores normales de *TSH* entre 0,1 y 4,0 mUI/L, estos rangos pueden variar según factores geográficos y étnicos. Tanto la *American Thyroid Association (ATA)* como la *European Thyroid Association (ETA)* enfatizan la necesidad de definir rangos específicos por trimestre y adaptados a cada población (4-5). En sus actualizaciones, la *ATA* ha resaltado la importancia de establecer valores propios basados en estudios poblacionales, en lugar de aplicar un único valor universal.

Estudios en Brasil, Suiza e India han reportado intervalos de referencia específicos, superiores a los recomendados por la *ATA* (4, 6-8), sin embargo,

en Colombia no existen datos previos en gestantes, lo que obliga a utilizar rangos internacionales que podrían no reflejar la realidad local.

El presente estudio tiene como objetivo establecer los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en mujeres embarazadas sanas en Colombia, proporcionando datos que permitan optimizar el diagnóstico y tratamiento de las disfunciones tiroideas en el embarazo.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional de corte transversal basado en el análisis de 950 registros de mujeres embarazadas, provenientes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga, que abarcan diversas regiones del país. Los registros corresponden al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020, y fueron obtenidos del laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, con aprobación del comité de ética de dicha institución.

Se realizó un estudio censal que incluyó a todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, definidos como aquellas gestantes con registro simultáneo de β -hCG positiva, *TSH* y *T4L* medidos de manera concurrente.

Fueron excluidos registros de pacientes con antecedente pregestacional de enfermedad tiroidea, hipotiroidismo o hipertiroidismo. Registros de pacientes duplicados, en diferentes trimestres, o registro de pacientes con medición de niveles de anticuerpos anti-tiroperoxidasa positivo (*a-TPO*). El trimestre fue calculado según la fecha de la última menstruación y el registro al momento de la toma, siendo definido el primer trimestre como menor de 12 semanas y el segundo/tercer trimestre mayor de 12 semanas.

El suero fue obtenido en el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA en las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga. Se procesaron 2 mL de suero centrifugado, el cual es centrifugado y almacenado a 2–8 °C. La β -hCG se analizó por un inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (*CMIA*, según sus siglas en inglés), β -hCG *Elecsys– Roche Diagnostics GmbH*, con límite de detección de 0,200 mU/mL, con un valor <1,0 mUI para el 97,5% de mujeres sanas no

embarazadas, premenopáusicas, con reactividad cruzada con hormona foliculoestimulante (*FSH*, según sus siglas en inglés) del 0,1% y precisión intraensayo del 3,5–6,3%. La *TSH* es un *CMIA*, *Alinity i TSH Reagent Kit – Abbott laboratories*, con límite de detección de 0,0083–100000 mUI/L, con un intervalo de referencia de 0,35–4,94 mUI/L, con especificidad analítica de reactividad cruzada <10% y coeficiente de correlación de 0,99. La *T4L* (tiroxina libre) fue medida con un *CMIA*, *Alinity i Free T4: – Abbott laboratories*, con intervalo de referencia de 0,60–1,48 ng/dL, con imprecisión intraprueba del 2,5–3,1%, con especificidad analítica <0,0035% de reactividad cruzada. Los *a-TPO* se realizaron por *CMIA*, *Alinity i a-TPO – Abbott laboratories* con un límite inferior de medida de 0,0 UI/mL, con imprecisión intramuestra del 3,1–5,2%.

Se emplearon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico), por trimestre del embarazo, previa verificación del supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro–Wilk.

Los resultados se analizaron para todos los pacientes y según el trimestre del embarazo. En forma exploratoria se analizó si existían diferencias entre los trimestres por la prueba U de Mann Whitney o t Student, según fuese la distribución de los datos.

Los valores de referencia se calcularon de manera indirecta, basados en la variación biológica, a partir de datos aportados por el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, según recomendaciones (CLSI/IFCC) C28 A3–Nov 2008, asumiendo que las pruebas de laboratorios provienen de población no enferma, basados en la ecuación de distancia de Bhattacharya, donde se analiza y reporta el límite de referencia poblacional entre el percentil 2,5% y el 97,5% de las variables de interés (9–10), con intervalo de confianza del 90%. Se excluyeron del análisis valores atípicos mediante el algoritmo de Dixon, aquellos que suponían población enferma con *TSH* <0,01 o >6,0 mUI/L. Cuando el análisis presentó distribución no paramétrica, se estimó el intervalo de referencia usando el sistema de transformación de dos etapas para la normalización de distribuciones de los valores evaluados (11).

El análisis se realizó en el paquete estadístico *Ref Val 4.11 IFCC, statical treatment of reference values*, que es un programa de libre distribución desarrollado por la Federación Internacional de Clínica Química y Medicina de Laboratorio (*IFCC*, según sus siglas en inglés).

Se definió como individuos de referencia a las gestantes de las ciudades de Bogotá, Medellín y Bucaramanga (Colombia), con medición concurrente de los niveles de *TSH*, *T4L* y β -hCG, sin historia conocida de enfermedad tiroidea ni tratamiento de reemplazo hormonal tiroideo, y con niveles de a-TPO negativos, en los casos en que se midieron. Se consideró que la población evaluada tenía suficiencia de yodo, según los reportes de estudios poblacionales previos en Colombia (12). Se incluyó en población de referencia a todos los registros de mujeres gestantes con muestras procesadas en Ayudas Diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga, Colombia, entre los años 2019 y 2020.

Los valores de referencia fueron definidos como el resultado puntual del límite de distribución de referencia superior e inferior de *TSH* y *T4L*.

Los intervalos de referencia incluyeron el 95% de los valores centrales medidos de la *TSH* y *T4L* en primer y segundo/tercer trimestre de gestación respectivamente, con límites de referencia dados por los percentiles 2,5 y 97,5.

Finalmente, se definieron valores de referencia como aquel que incluyó los dos límites de referencia superior e inferior, tanto para la *TSH* como para la *T4L*, en primer y segundo/tercer trimestre de la gestación (13-14).

Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, versión 2013, las Pautas CIOMS y la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; esta investigación se consideró como de riesgo mínimo y tuvo la aprobación del Comité de Ética en investigación del laboratorio de Ayudas Diagnósticas SURA, Acta #19 del 30 marzo de 2022.

Resultados

Se analizaron 729 registros incluidos en la base de datos aportada por el laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA de las ciudades de Medellín, Bogotá y Bucaramanga (Colombia), entre los años 2019 y 2020.

Características de base

Las características de base de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 1. La media de edad de toda la muestra fue de 32,3 años (DE = 5,58); rango de edad de 15 a 45 años al momento de la toma de la muestra.

El 68,3% de las gestantes se encontraban en el primer trimestre, con una edad media de 31,83 años (DE = 5,79). El 31,7% correspondía al segundo/tercer trimestre, del cual el 16% (n = 37) pertenecía al tercer trimestre. La edad media para el segundo/tercer trimestre fue de 33,3 años (DE = 4,96).

El 68,6% (n = 500) de la muestra provenía de la ciudad de Bogotá, distrito capital. Las restantes provenían de la ciudad de Medellín (25%) y Bucaramanga (6,4%).

Tabla 1. Características de base de la muestra de gestantes

	Primer trimestre n = 498 (68,3 %)	Segundo/tercer trimestre n = 231 (31,7 %)	Global (n = 729)
Edad (DE)	31,83 (5,79)	33,30 (4,96)	32,29 (5,58)
TSH media (DE)	2,11 (1,17)	2,10 (1,10)	2,11 (1,15)
Límite de referencia inferior de TSH (mUI/L)	0,37	0,33	NA
Límite de referencia superior de TSH (mUI/L)	4,84	4,56	NA
T4L media (DE)	0,88 (0,13)	0,85 (0,14)	0,87 (0,13)
Límite de referencia inferior de T4L (ng/dL)	0,64	0,60	NA
Límite de referencia superior de T4L (ng/dL)	1,11	1,12	NA
Ciudad			
Bogotá	332 (66,7%)	168 (72,7%)	500 (68,6%)
Medellín	129 (25,9%)	53 (22,9%)	182 (25%)
Bucaramanga	37 (7,4%)	10 (4,3%)	47 (6,4%)

Nota. Los datos son n (%) o media (DE). DE: desviación estándar; NA: no aplica, T4L: tiroxina libre, TSH: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Hormona estimulante de tiroides (*TSH*, según sus siglas en inglés)

En el primer trimestre del embarazo, la *TSH* tuvo una media de 2,11 (DE = 1,17), una mediana de 1,91 (p25 = 1,27; p75 = 2,78) y mostró una distribución asimétrica (prueba de Shapiro-Wilk, $p < 0,001$). No se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de la *TSH* en el primer trimestre fue de 0,37 mUI/L (límite inferior, IC 90% = 0,29–0,46) a 4,84 mUI/L (límite superior, IC 90% = 4,54–5,16).

En el segundo/tercer trimestre, la *TSH* tuvo una media de 2,10 mUI/L (DE = 1,10) y mediana de 2,01 mUI/L (p25 = 1,34; p75 = 2,63). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p \leq 0,001$) y no se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de *TSH* en el segundo/tercer trimestre en su límite inferior fue de 0,33 mUI/L (IC 90% = 0,19–0,48), hasta su límite superior de 4,56 mUI/L. (IC 90% = 4,20–4,93).

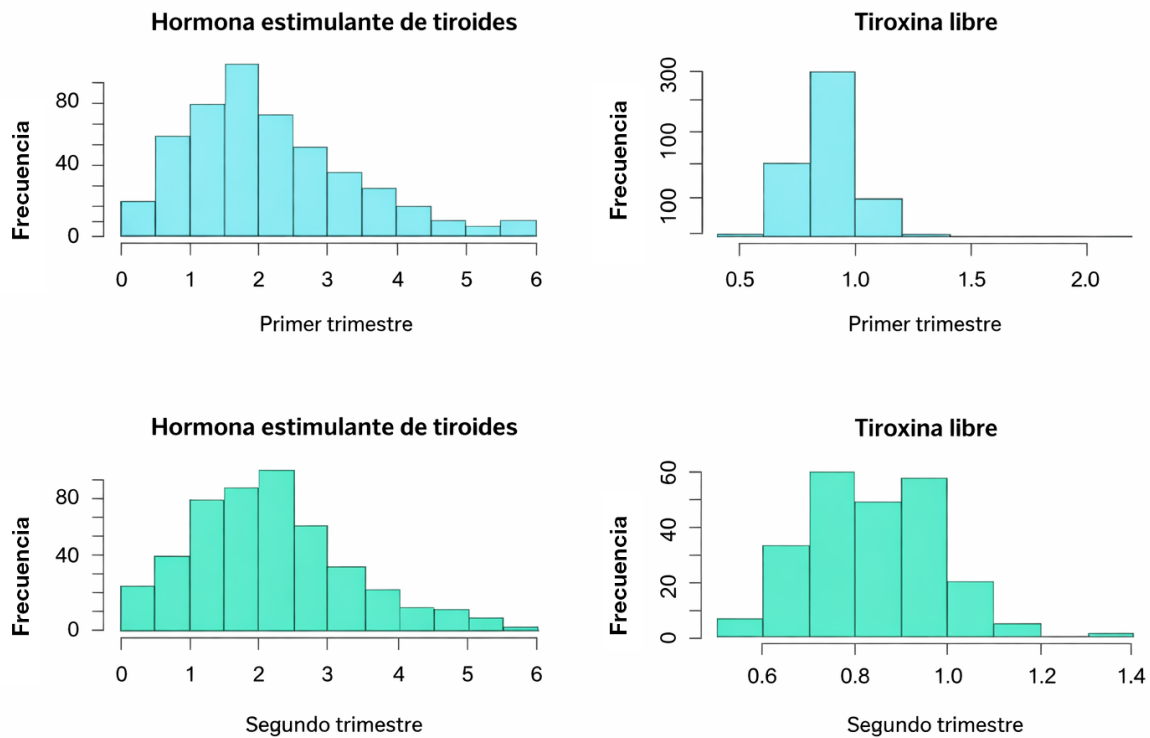


Figura 1. Comportamiento de la distribución de valores de *TSH* y tiroxina libre según el trimestre

Nota. *TSH*: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Tiroxina libre (T4L)

En el primer trimestre del embarazo, la T4L tuvo una media de 0,88 ng/dL (DE = 0,13), una mediana de 0,88 ng/dL ($p_{25} = 0,79$; $p_{75} = 0,96$) y mostró una distribución asimétrica (prueba de Shapiro-Wilk, $p < 0,006759$). Se detectó y eliminó un valor extremo mediante el algoritmo de Dixon (figura 1).

El intervalo de referencia de la T4L para el primer trimestre fue de 0,64 ng/dL (límite inferior, IC 90% = 0,62–0,66) a 1,11 ng/dL (límite superior, IC 90% = 1,09–1,13).

En el segundo/tercer trimestre, la T4L tuvo una media de 0,85 ng/dL (DE = 0,14) y una mediana de 0,83 ng/dL ($p_{25} = 0,75$; $p_{75} = 0,94$). Se identificó una distribución asimétrica de esta variable (Shapiro test $p \leq 0,001$) y no se detectaron valores extremos (figura 1).

El intervalo de referencia de T4L para el segundo/tercer trimestre en su límite inferior fue de 0,60 ng/dL (IC 90% = 0,58–0,63), hasta su límite superior de 1,12 ng/dL (IC 90% = 1,09–1,15).

Análisis exploratorio

No se observó una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de *TSH* entre el primer y el segundo/tercer trimestre ($p = 0,9334$) (figura 2).

Se identificaron valores de T4L significativamente menores en el segundo/tercer trimestre en comparación con el primero ($p = 0,0014$) (figura 3).

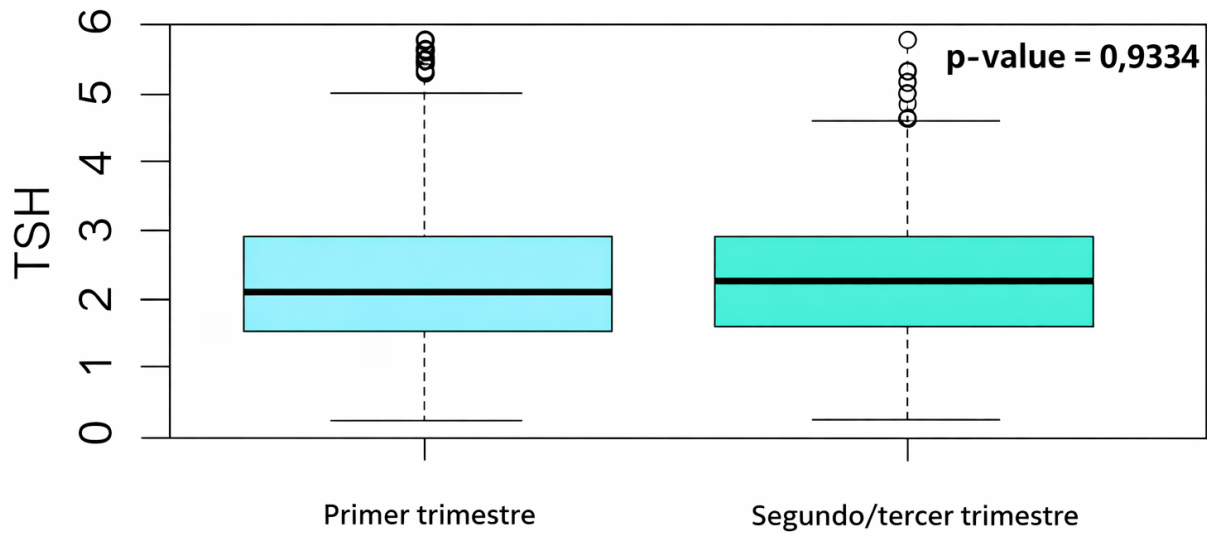


Figura 2. Comparación de medias de *TSH* del primer trimestre respecto al segundo/tercer trimestre

Nota. Se documenta una diferencia que no es estadísticamente significativa. *TSH*: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

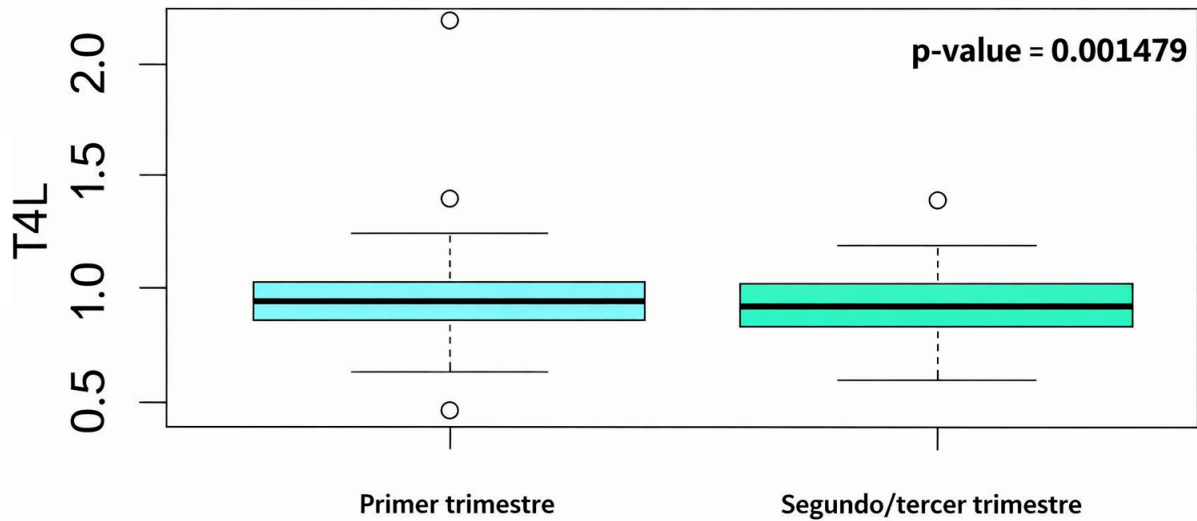


Figura 3. Comparación de medias de *T4L* del primer trimestre respecto al segundo/tercer trimestre

Nota. Se documenta una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001479$).

T4L: hormona tiroxina libre.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Se presenta el primer reporte que calcula los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en una muestra de población gestante colombiana, en el primer y el segundo/tercer trimestre de gestación.

Las recomendaciones actuales sugieren calcular los intervalos de referencia específicos para cada población (4, 15), sin embargo, en Colombia no existen estudios de este tipo, por lo que las decisiones clínicas se basan en las recomendaciones generales de la *ATA* y la *ETA*, que consideran niveles normales de *TSH* entre 0,1 y 4,0 mUI/L en mujeres con embarazos espontáneos.

En la población estudiada, el rango entre el percentil 2,5 y el percentil 97,5 es más amplio que el propuesto en las guías mencionadas (4, 16), pero similar al encontrado en India (7). Esto podría llevar a un sobrediagnóstico de hipotiroidismo primario gestacional, con los consiguientes costos y seguimientos innecesarios.

Al comparar estos resultados con estudios prospectivos poblacionales más amplios, como los realizados en Italia y Estados Unidos (17-18), se encontró un intervalo de referencia muy similar al del presente estudio, con una ligera diferencia en el límite superior de *TSH*, que es ligeramente menor en la población colombiana (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de estudios poblacionales que han calculado intervalos de referencia de *TSH* y *T4L*

Autor	País o región	Año	N	Semana gestacional	Intervalo <i>TSH</i> (mUI/L)	Intervalo <i>T4L</i> (ng/dL)	Suficiencia de yodo
Rosario <i>et al.</i> (6)	Brasil	2015	660	<12	0,04-2,68	ND	Sí
Bestwick <i>et al.</i> (17)	Italia	2014	5505	<16	0,04-3,19	0,58-0,95	Déficit leve
Bestwick <i>et al.</i> (17)	Reino Unido	2014	16334	<16	0,06-3,5	0,85-1,4	Déficit leve
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> (18)	Estados Unidos	2008	8351	T1	0,12-3,37	0,81-1,38	Déficit leve
Lambert-Messerlian <i>et al.</i> (18)	Estados Unidos	2008	8415	T2	0,35-3,35	0,72-1,26	Déficit leve
Castillo <i>et al.</i> (19)	Chile	2018	670	T1	0,13-5,37	ND	Sí
Mosso <i>et al.</i> (20)	Chile	2016	647	T1	0,11-5,96	0,91-3,3	ND
Männistö <i>et al.</i> (21)	Finlandia	2011	4333	T1	0,08-3,54	0,86-1,58	Sí
Quinn <i>et al.</i> (22)	México	2014	660	T1	0,04-3,46	0,75-1,39	ND
Quinn <i>et al.</i> (22)	México	2014	660	T2	0,06-4,22	0,74-1,3	ND
Sheng <i>et al.</i> (23)	China	2018	819	T1	0,02-3,28	0,89-1,51	Sí
Sheng <i>et al.</i> (23)	China	2018	1009	T2	0,03-3,22	0,78-1,47	Sí
La'ulu y Roberts (24)	Estados Unidos	2011	2172	T2	0,02-2,69	0,89-1,45	Déficit leve
Gilbert <i>et al.</i> (25)	Australia	2008	1817	9-13	0,02-2,15	0,81-1,39	Limítrofe

Bocos-Terraz <i>et al.</i> (26)	España	2009	481	<14	0,41–2,63	0,84–1,38	Déficit leve
Springer <i>et al.</i> (27)	República Checa	2009	4337	9–11	0,06–3,67	ND	Déficit leve
Vaidya <i>et al.</i> (28)	Reino Unido	2009	1089	<12	0,14–3,19	0,83–1,59	Déficit leve
Medici <i>et al.</i> (29)	Holanda	2013	5186	8–18	0,03–4,04	0,81–1,72	Sí
Li <i>et al.</i> (30)	China	2014	640	7–12	0,1–4,34	0,96–1,63	Sí
Johnson <i>et al.</i> (31)	Jamaica y el Caribe	2014	749	T1	0,03–3,17	0,68–1,32	ND
Stricker <i>et al.</i> (32)	Suiza	2007	575	6–12	0,07–2,82	0,82–1,44	Sí
Pearce <i>et al.</i> (33)	Estados Unidos	2008	585	<14	0,04–3,6	ND	Limítrofe

Nota. Los estudios se seleccionaron si $n > 500$ y con acceso al manuscrito completo.
 ND: no disponible; T4L: tiroxina libre; TSH: siglas en inglés para hormona tiroestimulante.

Fuente: elaboración propia.

Al comparar los hallazgos del presente estudio con los intervalos de referencia de *TSH* reportados en población más cercana a la colombiana, estudios realizados entre 2016 y 2018 de México, Brasil y Chile reportaron límites inferiores *TSH* que iban desde 0,04 hasta 0,13 mUI/L (6, 19–20), datos inferiores a los hallados en la presente muestra de 0,37 mUI/L (dato que se atribuye a una mayor edad de las gestantes), mientras que el límite superior de referencia es similar al de la población estudiada (entre 4,22 y hasta 5,37 mUI/L) (tabla 2). Se pueden atribuir las diferencias en el límite inferior, en primera instancia, al diseño del estudio, ya que se excluyeron pacientes que suponían población enferma (con niveles muy bajos de *TSH* <0,01), por otro lado, puede ser el reflejo de cambios sutiles en la alimentación, la suficiencia de yodo (no comprobada en varios de esos estudios), respecto a las otras poblaciones estudiadas. La mayoría de los estudios concuerdan en demostrar que el límite inferior de *TSH* es menor en la población gestante versus la no embarazada, concordante con lo encontrado en la población estudiada (4, 20).

Se sugiere que la suficiencia de yodo, la edad, la raza y la ubicación geográfica influyen en el nivel de *TSH*, esto hace necesaria la definición de intervalos específicos para cada población de interés. Además, utilizar rangos de otras poblaciones para guiar el abordaje clínico de la patología de tiroides en gestantes podría generar errores en el diagnóstico y el tratamiento.

Existen menos publicaciones que intenten calcular el rango de *TSH* en el segundo/tercer trimestre, posiblemente con relación a un menor interés en estos trimestres de la gestación, dado que sus niveles durante este periodo tienden acercarse a los valores de la población no gestante, asimismo se consideran que las diferencias en la función tiroidea entre estos periodos son mínimas y que, adicionalmente, en esta etapa madura el eje tiroideo fetal se vuelve autosuficiente e independiente de su madre, pero no por esto deja de ser importante conocer el intervalo de referencia de la *TSH*. El presente intervalo de referencia es similar al calculado en otros grupos de Finlandia, Estados Unidos y México (18, 21–22), con un

comportamiento similar a los intervalos del primer trimestre.

Se debe resaltar que, aunque hubo discretas diferencias en el valor de la *TSH* entre los trimestres evaluados, no se encontraron diferencias significativas en la media de *TSH*, lo que sugiere que se podría usar un intervalo de referencia similar durante toda la gestación, al menos en la población de Colombia.

De acuerdo con lo anterior, se podría sugerir una reducción del límite inferior en 0,4mUI/L y superior de 0,5mUI/L en el primer trimestre, con retorno a niveles pregestacionales hacia el final del embarazo (4–5).

Aunque no se recomienda la medición sistemática de los valores de T4L en gestantes, se analizaron para comparar el comportamiento con el de otras poblaciones y a lo largo de la gestación. Los valores de T4L para el primer trimestre fueron ligeramente inferiores, pero similares a los documentados en otros estudios de Reino Unido, Finlandia, China y Chile, que reportaron rangos de T4L de 0,85–1,40 / 0,86–1,58 / 0,89–1,51 / 0,91–3,30 ng/dL, respectivamente (17, 19, 21, 23). Esto podría deberse al cambio en el ensayo de inmunoanálisis *Alinity i Free T4 Abbott laboratories*, utilizado en nuestra muestra, que, al ser más específico, arrojó valores ligeramente menores que los descritos en otras poblaciones.

En concordancia con la literatura, se documentó una disminución significativa de la T4L ($p=0,003$) a medida que avanzaba la gestación (17–20, 24), atribuida principalmente al cambio en la expresión de desyodinasas, especialmente hacia la mitad y el final del embarazo, así como a la reducción y estabilización de los niveles de β -hCG a partir de la semana 12, alcanzando una meseta durante el resto de la gestación (34–35), esto sugiere la necesidad de ajustar los límites de referencia de la T4L a medida que avanza el embarazo, para evitar un diagnóstico erróneo de hipotiroxinemia aislada del embarazo.

Entre las fortalezas de este estudio se encontró que el tamaño de la muestra fue significativamente mayor que el recomendado por entidades como el *CLSI/IFCC* para el cálculo de intervalos de referencia, y resultó comparable al de estudios realizados a nivel global.

Además, estos son los primeros datos disponibles para la población colombiana, lo que aumenta la confianza en el diagnóstico y tratamiento de la patología tiroidea durante el embarazo. Se incluyó población del oriente, centro y occidente del país, en ciudades que son puntos de referencia para otras regiones de Colombia. Todos los resultados de laboratorio se analizaron con la misma calidad preanalítica y se procesaron en el mismo laboratorio, lo que minimiza el sesgo de medición. Entre las limitaciones, se reconoce que el diseño retrospectivo del estudio reduce la capacidad de controlar múltiples variables, sin embargo, se intentaron controlar aquellas que podrían influir en los resultados, buscando incluir una población estrictamente sana, por lo cual se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad tiroidea (como hipotiroidismo, hipertiroidismo, cáncer de tiroides o con a-TPO positivos), mayores de 50 años y valores extremos (por análisis estadístico).

La medición de a-TPO no se realiza de manera rutinaria en la población gestante en Colombia, sin embargo, es relevante excluir a las gestantes con resultados positivos del análisis, ya que estos resultados pueden influir en los valores de referencia.

No se midieron los niveles de yoduria en la población evaluada, aunque estudios como el realizado por el grupo de Vargas Uricoechea *et al.* (12) han demostrado suficiencia e incluso exceso de suplementación de yodo en Colombia, por lo que se asumió una población yodo suficiente para el estudio.

No se controlaron factores como el embarazo gemelar, molar o asistido por técnicas de reproducción *in vitro* (TRI), ya que no se tuvo acceso a la historia clínica de los registros, sin embargo, la incidencia de este tipo de embarazos es de aproximadamente de 30 por cada 1000 embarazos, lo que correspondería a menos de 20 registros en la presente muestra. La no inclusión de estos factores es una limitante del estudio, pero es poco probable que afecten de forma significativa los resultados, dada su baja incidencia. Además, el impacto en la media y mediana de *TSH* sería más relevante para embarazos gemelares o con TRI, pero no necesariamente alteraría el rango general de *TSH* de manera crítica.

Se incluyó a la población con medición concurrente de *TSH* y *T4L*, aunque las guías colombianas actuales de control prenatal indican que estas mediciones deben realizarse en pacientes con factores de riesgo para alteraciones tiroideas durante el embarazo.

Finalmente, los resultados obtenidos abren la puerta a la realización de estudios prospectivos que permitan determinar el impacto clínico en la población gestante colombiana y la relevancia de los niveles de *TSH* encontrados en este estudio.

La literatura sugiere que factores como la paridad y el índice de masa corporal (IMC) no influyen significativamente en los niveles de hormonas tiroideas en mujeres embarazadas, pero el presente estudio no realizó un análisis estratificado o multivariado para confirmar esta hipótesis en la población colombiana. La inclusión de estos análisis en futuras investigaciones podría fortalecer los hallazgos e identificar subgrupos con características particulares. Debido a las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela, no obstante, estos hallazgos son consistentes con resultados de estudios previos en otras poblaciones, lo que sugiere una tendencia general en la población gestante.

Se presenta así el primer estudio en población colombiana que calcula los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en gestantes. Los intervalos de referencia de *TSH* y *T4L* en mujeres embarazadas colombianas difieren de los rangos internacionales, lo que subraya la importancia de establecer valores específicos para la población colombiana y la metodología usada. Estos hallazgos sugieren un riesgo potencial de sobrediagnóstico y sobretratamiento del hipotiroidismo gestacional. Además, se recomienda la realización de estudios longitudinales que evalúen la relación entre estos valores hormonales y los desenlaces obstétricos, con el objetivo de optimizar el diagnóstico y el manejo de las disfunciones tiroideas durante el embarazo.

Contribución de los autores

Myriam Vanessa Rueda Galvis: conceptualización, metodología, investigación,

análisis formal, redacción del borrador original, revisión, edición, obtención de financiación, recursos y administración del proyecto; Carlos Alfonso Builes Barrera: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción, correcciones del arbitraje y de edición, y administración del proyecto; Jorge Hernando Donado Gómez: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción del borrador original y administración del proyecto.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron recursos de personas o instituciones, diferentes a los aportados por los autores del manuscrito, para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con este artículo.

Implicaciones éticas

Los registros corresponden al periodo comprendido entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2020 y fueron obtenidos del laboratorio Ayudas Diagnósticas SURA, con aprobación del comité de ética de dicha institución. Los autores también declaran que este manuscrito es un registro honesto, preciso y transparente del estudio reportado, que no se han omitido aspectos importantes del estudio y se han explicado y registrado todas las discrepancias o divergencias del estudio originalmente planeado. Los datos generados o analizados durante el estudio actual están disponibles en la institución patrocinadora previa solicitud razonable.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1993;81:349–53.
- [2] Moleti M, Trimarchi F, Vermiglio F. Thyroid physiology in pregnancy. *Endocr Pract.* 2014;20(6):589–96. <https://doi.org/10.4158/ep13341.ra>
- [3] Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(4):824–31. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-4-824>
- [4] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [5] Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: a comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines “The Italian Way”. *Thyroid.* 2018;28(5):551–5. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0424>
- [6] Rosario PW, Carvalho M, Calsolari MR. TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric and neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(4):314–8. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000132>
- [7] Marwaha R, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar R, Sastry A, *et al.* Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women. *BJOG.* 2008;115(5):602–6. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01673.x>
- [8] de Oliveira E Silva de Morais NA, Almeida de Assis AS, Martins Corcino C, Saraiva DA, Benvenuto Louro Barbara TM, Donner de Drummond Ventura C, *et al.* Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):386–91. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000064>
- [9] Solberg HE. The theory of reference values Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983;21(11):749–60.
- [10] Dybkaer R. International federation of clinical chemistry (IFCC) the theory of reference values. Part 6. Presentation of observed values related to reference values. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1982;20(11):841–5.
- [11] Linnet K. Two-stage transformation systems for normalization of reference distributions evaluated. *Clin Chem.* 1987;33(3):381–6.
- [12] Vargas Uricoechea H, Murillo Palacios J, Ramírez Bejarano LE. Análisis del estado poblacional del yodo en Colombia y la necesidad de modificar los niveles de yodación universal de la sal. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2020;7(2):87–98. <https://doi.org/10.53853/encr.7.2.608>
- [13] Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:8–17. <https://doi.org/10.1258/acb.2008.008170>
- [14] Muñoz Andanon A. Los intervalos de referencia biológicos [trabajo de grado]. Universidad Zaragoza, España; 2017. <https://zagan.unizar.es/record/70507/files/TAZ-TFG-2017-921>

- [15] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, *et al.* Management of Thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–65. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2803>
- [16] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- [17] Bestwick JP, John R, Maina A, Guaraldo V, Joomun M, Wald NJ, *et al.* Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clin Chim Acta.* 2014;430:33–7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.12.030>
- [18] Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA, Cleary-Goldman J, *et al.* First- and second-trimester thyroid hormone reference data in pregnant women: a FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy) Research Consortium study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):62.e1–62.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.003>
- [19] Castillo C, Lustig N, Margozzini P, Gomez A, Rojas MP, Muzzo S, *et al.* Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country. *Endocrinol Metab.* 2018;33(4):466–72. <https://doi.org/10.3803/enm.2018.33.4.466>
- [20] Mosso L, Martínez A, Rojas MP, Latorre G, Margozzini P, Lyng T, *et al.* Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. *Clin Endocrinol.* 2016;85(6):942–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13127>
- [21] Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, Vääräsmäki M, Pouta A, Bloigu A, *et al.* Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population. *Thyroid.* 2011;21(3):291–8. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0337>
- [22] Quinn FA, Reyes-Mendez MA, Nicholson L, Puerto Compean L, Lugo Tavera M. Thyroid function and thyroid autoimmunity in apparently healthy pregnant and non-pregnant Mexican women. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(9):1305–11. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0350>
- [23] Sheng Y, Huang D, Liu S, Guo X, Chen J, Shao Y, *et al.* Reference intervals of thyroid hormones and correlation of BMI with thyroid function in healthy zhuang ethnic pregnant women. *Biomed Res Int.* 2018;18:2032413. <https://doi.org/10.1155/2018/2032413>
- [24] La'ulu SL, Roberts WL. Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals. *Clin Chem.* 2011;57(6):913–5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.161240>
- [25] Gilbert RM, Hadlow NC, Walsh JP, Fletcher SJ, Brown SJ, Stuckey BG, *et al.* Assessment of thyroid function during pregnancy: first-trimester (weeks 9–13) reference intervals derived from Western Australian women. *Med J Aust.* 2008;189(5):250–3. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb02015.x>
- [26] Bocos-Terraz J, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero-Flores J, Álvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, *et al.* Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-2-237>
- [27] Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(5):791–7. <https://doi.org/10.1530/eje-08-0890>
- [28] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case findings? *J Clin Endocrinol*

- Metab 92:203–207. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
- [29] Medici M, de Rijke YB, Peeters RP, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Jaddoe VVW, *et al.* Maternal early pregnancy and newborn thyroid hormone parameters: The Generation R Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):646–52. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2398>
- [30] Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, *et al.* Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in chinese pregnant women? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):73–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1674>
- [31] Johnson N, Chatrani V, Taylor-Christmas AK, Choo-Kang E, Smikle M, Wright-Pascoe R, *et al.* Population reference values and prevalence rates following universal screening for subclinical hypothyroidism during pregnancy of an Afro-Caribbean cohort. *Eur Thyroid J.* 2014;3(4):234–9. <https://doi.org/10.1159/000367654>
- [32] Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevaillier MC, Perez V, Quinn FA, *et al.* Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509–14. <https://doi.org/10.1530/eje-07-0249>
- [33] Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, *et al.* Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract.* 2008;14:33–9. <https://doi.org/10.4158/ep.14.1.33>
- [34] Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Med Clin North Am.* 2012;96(2):235–56. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004>
- [35] Kester MHA, Kaptein E, Van Dijk CH, Roest TJ, Tibboel D, Coughtrie MWH, *et al.* Characterization of iodothyronine sulfatase activities in human and rat liver and placenta. *Endocrinology.* 2002;143(3):814–9. <https://doi.org/10.1210/endo.143.3.8686>

10 años de evidencia que transformaron el manejo de la diabetes mellitus tipo 2

Una década de impacto y confianza clínica desde el estudio EMPA-REG OUTCOME®¹. En 2015, los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME® marcaron un antes y un después en la historia del tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

Por primera vez, un medicamento hipoglucemiante JARDIANCE® (empagliflozina) demostró reducir los desenlaces fatales asociados al 3P-MACE².

Criterios del estudio:

- 7.020 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida*.
- Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo*.
- Criterio principal: 3P-MACE (desenlaces fatales por enfermedad CV, infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal)^{1, †}.



Resultados del EMPA-REG OUTCOME® claves frente a placebo:

38 %

menos en muerte cardiovascular¹.

35 %

menos en hospitalización por insuficiencia cardíaca^{1, ‡}.

39 %

menos en progresión o inicio de nefropatía^{3, §}.

14 %

menos en eventos cardiovasculares mayores (3P-MACE)^{1, †}.

Abreviaturas

RRA: reducción del riesgo absoluto; **APC:** arteriopatía coronaria; **AAP:** arteriopatía periférica; **HR:** cociente de riesgos instantáneos; **IC:** intervalo de confianza; **CV:** cardiovascular; **TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimada; **3P-MACE:** eventos cardiovasculares adversos mayores de 3 puntos; **IM:** infarto de miocardio; **RRR:** reducción del riesgo relativo; **ISGLT2:** inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **ACV:** ataque cerebrovascular.

Notas

*En el estudio EMPEROR-Reduced®, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 7720 pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, la eficacia y seguridad de JARDIANCE® 10 mg o 25 mg (n=4867) fue evaluada vs placebo (n=2333). Los pacientes fueron adultos con DM2 insuficientemente controlada y APC, APP o un historial de IM o ACV. El criterio de valoración compuesto primario en el estudio EMPA-REG OUTCOME® fue el 3P-MACE compuesto por muerte por causas CV, IM no fatal o ACV no fatal, analizado en el grupo combinado de JARDIANCE® vs el grupo placebo. El resultado fue una RRR del 14% (1,6% RRA) en 3P-MACE (HR=0,86; IC 95%: 0,74, 0,99; p<0,001 para no inferioridad; p=0,04 para superioridad)^{1, ‡}. †La muerte CV era parte del criterio de valoración primario compuesto, el 3P-MACE, en el estudio EMPA-REG OUTCOME® (HR = 0,86; CI 95 %: 0,74-0,99; p < 0,001 para no inferioridad; p = 0,04 para superioridad) y se alcanzó una RRR 38% en la muerte CV en la población general de EMPA-REG OUTCOME® a lo largo de la duración del estudio (HR = 0,62; CI 95 %: 0,49-0,77; p < 0,001). No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos de placebo y de JARDIANCE® en términos de IM no fatal (HR = 0,87; CI 95 %: 0,70-1,09; p = 0,22) o ACV no fatal (HR= 1,24; CI 95 %: 0,92-1,67; p = 0,16)¹. ‡La hospitalización por insuficiencia cardíaca fue un desenlace CV secundario en el estudio EMPA-REG OUTCOME® (HR = 0,65; CI 95 %: 0,50-0,85)¹. §El inicio o progresión de la nefropatía se define como progresión a macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica y TFGe ≤45 ml/min/1,73 m²; inicio de terapia de reemplazo renal; muerte por enfermedad renal. La nefropatía incidente o agravada fue un componente preespecificado del resultado microvascular secundario en el estudio EMPA-REG OUTCOME®.³.



Boehringer
Ingelheim

Jardiance®

(empagliflozina)*

EMPA-REG OUTCOME® importa. Cada día:

Desde su publicación, JARDIANCE® un iSGLT2 ha respaldado su evidencia con nuevos estudios y resultados en la vida real, consolidándose como un aliado esencial para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y riesgo cardiovascular.

Beneficios para los pacientes:



Viven más tiempo y con menos eventos potencialmente mortales^{1, †}.



Menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca^{1, ‡}.



Enlentecimiento del deterioro compuesto de la función renal^{3, §}.

10 JARDIANCE® años de evidencia.

10 años cambiando vidas.
Confianza, ciencia y resultados reales.



**10 años salvando vidas,
10 años de JARDIANCE®.**

Las dosis de 10 mg y 25 mg de JARDIANCE® (empagliflozina) demostraron eficacia en la mejora de los resultados cardiovasculares y renales del paciente con DM².

Referencias

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. (EMPA-REG OUTCOME® results and the publication's Supplementary Appendix.) 2. Información para prescribir JARDIANCE® en Colombia. 3. Wanner Ch. Inzucchi SE. Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1801-1802.

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-105431.

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



INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA ESCANEANDO EL CÓDIGO QR

Artículo original

Experiencia en enfermedad de Cushing en el Hospital de San José: reporte de una serie de casos entre 2010 y 2023

Sebastián Camilo Tabares Rodríguez ¹, William Rojas García ¹

¹Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Tabares Rodríguez SC, Rojas García W. Experiencia en enfermedad de Cushing en el Hospital de San José: reporte de una serie de casos entre 2010 y 2023. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e959. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.959>

Recibido: 12/Mayo/2025

Aceptado: 20/Septiembre/2025

Publicado: 08/Abril/2026

Resumen

Introducción: la enfermedad de Cushing es una enfermedad rara caracterizada por la producción hipofisaria de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), lo que conlleva una exposición crónica y sostenida a corticoides endógenos.

Objetivo: el objetivo de este trabajo fue caracterizar una serie de casos de enfermedad de Cushing en el Hospital San José de Bogotá.

Metodología: estudio descriptivo de pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios y enfermedad de Cushing asociada, atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital San José (Bogotá, Colombia) entre 2010 y 2023.


Resultados: se recolectó un total de 12 casos de tumores hipofisarios productores de ACTH, de los cuales 11 correspondían a mujeres, con una edad promedio de 39,5 años al momento del diagnóstico, con un 54,5 % (n = 6) de los casos siendo microadenomas y con la presencia de obesidad centrípeta (58,3 %), estrías violáceas (58,3 %) y acné esteroideo (58,3 %) como los principales síntomas documentados. Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía y 7 (58 %) requirieron terapia adicional para el control bioquímico, incluida reintervención (n = 3; 42 %), radioterapia (n = 4; 57 %), análogos de somatostatina (n = 5; 71 %) y ketoconazol (n = 2, 28 %).

Conclusiones: la presentación clínica y paraclínica de esta entidad es similar entre las diferentes poblaciones estudiadas y la de este estudio; sin embargo, la tasa de remisión total de la enfermedad es relativamente inferior en comparación con la descrita para la población internacional general.

Palabras clave: hipófisis, enfermedad de Cushing, hipercortisolismo, adenoma de hipófisis, informe de casos, hormona adrenocorticotrópica, hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica pituitaria, tumores neuroendocrinos.

Destacados

- El estudio caracteriza una serie de 12 pacientes diagnosticados con enfermedad de Cushing en el Hospital de San José (Bogotá) entre 2010 y 2023, en su mayoría mujeres (91,6 %) con una edad media de diagnóstico de 39,5 años.
- Los síntomas más comunes fueron obesidad centrípeta, estrías violáceas y acné esteroideo (58,3 %). El diagnóstico se realizó con niveles elevados de ACTH y cortisol urinario, complementados por resonancia magnética que reveló microadenomas en el 54,5 % de los casos.
- Todos los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, pero solo el 42 % alcanzó remisión bioquímica tras la primera cirugía.
- El 58 % requirió terapias adicionales como reintervención, radioterapia, análogos de somatostatina o ketoconazol.

 **Correspondencia:** Sebastián Camilo Tabares Rodríguez. Hospital de San José, Calle 10 # 18-75, Bogotá D.C., Colombia. Correo-e: sctabares@fucsulud.edu.co

Experience with Cushing's disease at San José Hospital: A case series from 2010 to 2023

Abstract

Introduction: Cushing's disease is a rare disorder characterized by pituitary overproduction of adrenocorticotropic hormone (ACTH), which leads to chronic and sustained exposure to endogenous corticosteroids.

Objective: The objective of this study was to characterize a series of Cushing's disease cases at San José Hospital in Bogotá.

Methodology: A descriptive study of patients with pituitary neuroendocrine tumors and associated Cushing's disease treated in the Endocrinology Department of San José Hospital (Bogotá, Colombia) between 2010 and 2023.

Results: A total of 12 cases of ACTH-producing pituitary tumors were identified. Eleven of these were women, with a mean age of 39.5 years at diagnosis. A total of 54.5% (n=6) of the cases were microadenomas, and the main documented symptoms were centripetal obesity (58.3%), violaceous striae (58.3%), and steroid acne (58.3%). All patients underwent surgery, and 7 (58%) required additional therapy for biochemical control, including reoperation (n = 3; 42%), radiotherapy (n = 4; 57%), somatostatin analogues (n = 5; 71%), and ketoconazole (n = 2; 28%).

Conclusions: The clinical and paraclinical presentation of this entity is similar among the different populations studied and the one in our study; however, the overall disease remission rate is relatively lower compared with that reported for the general international population.

Keywords: pituitary gland, Cushing's disease, hypercortisolism, pituitary adenoma, case series, adrenocorticotropic hormone, pituitary adrenocorticotropic hormone hypersecretion, neuroendocrine tumors.

Highlights

- The study describes a case series of 12 patients diagnosed with Cushing's disease at San José Hospital (Bogotá) from 2010 to 2023, mostly women (91.6%) with a mean diagnostic age of 39.5 years.
- The most common symptoms were centripetal obesity, violaceous striae, and steroid acne (58.3%). Diagnosis was based on elevated ACTH and urinary cortisol levels, complemented by MRI findings of microadenomas in 54.5% of cases.
- All patients underwent surgery, but only 42% achieved biochemical remission after the first intervention.
- About 58% required additional treatments such as reoperation, radiotherapy, somatostatin analogues, or ketoconazole.

Introducción

El síndrome de Cushing, también denominado hipercortisolismo, es un trastorno clínico que se desarrolla debido a una exposición prolongada a niveles elevados de glucocorticoides. Existen diversas causas que pueden originarlo, siendo la más habitual la administración exógena de estos fármacos (1, 2). El término enfermedad de Cushing se utiliza específicamente para referirse a la producción autónoma de ACTH por parte de la hipófisis, mientras que síndrome de Cushing comprende todas las etiologías, incluida la enfermedad de Cushing. La forma más frecuente, responsable del 60 % al 70 % de los casos, se debe a un adenoma hipofisario (3). Entre otras causas se incluyen los tumores o disfunciones de las glándulas suprarrenales y la secreción ectópica de ACTH (2).

El síndrome de Cushing tiene una incidencia estimada de 0,2 a 5,0 por millón de personas por año y una prevalencia de 39 a 79 por millón en diversas poblaciones. La edad media al momento del diagnóstico es de 41,4 años, con una relación mujer-hombre de 3:1. Los estudios sugieren una mayor prevalencia de complicaciones, aunque variable entre poblaciones, tales como diabetes tipo 2 no controlada, hipertensión y osteoporosis de aparición temprana (4,5).

En nuestra institución se han realizado varios estudios en pacientes con tumores neuroendocrinos hipofisarios (Pit-NET) productores de prolactina y acromegalia (6-10). Sin embargo, no se ha realizado un análisis específico con respecto a la enfermedad de Cushing, a pesar de que nuestra institución cuenta con una amplia muestra de pacientes con Pit-NET con controles a lo largo del tiempo. Por ende, es fundamental hacer seguimiento y actualizar

el conocimiento sobre el comportamiento de los pacientes con enfermedad de Cushing e incluir los casos de reciente diagnóstico.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir a los pacientes con síndrome de Cushing atendidos en el Hospital de San José durante los últimos 13 años, con el fin de describir y clasificar su comportamiento, presentación clínica y respuesta al tratamiento.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo que evaluó las historias clínicas de pacientes con diagnósticos relacionados con tumores hipofisarios atendidos en el Hospital de San José (HSJ) durante el periodo 2010–2023 y que fueron intervenidos quirúrgicamente. Posteriormente, se filtraron estos pacientes para identificar aquellos que presentaran hallazgos clínicos y bioquímicos de hipercortisolismo. Se excluyeron los pacientes fuera de la ventana de observación de diagnóstico (2010–2023), aquellos sin historia clínica electrónica y los que fueron intervenidos pero no contaban con reporte de patología o de paraclínicos al momento del diagnóstico. Se tomó como fecha de inicio de seguimiento la correspondiente a la primera intervención quirúrgica de resección tumoral y se realizó un seguimiento mínimo de 12 meses posteriores a la resección, siempre que los registros se encontraran dentro de la ventana de observación.

Para la selección de los pacientes, se tomaron todos los identificados en la base de datos del hospital seleccionados a través de los códigos CIE-10 relacionados con patología hipofisaria; posteriormente, se revisaron cada una de las historias clínicas en el sistema de historia clínica del hospital disponible desde el año 2010, y luego se seleccionaron aquellos que tenían diagnóstico de tumor hipofisario y enfermedad de Cushing.

Seguidamente, se realizó la revisión de cada historia clínica y se ingresaron los datos a un formulario de Google; debido a la heterogeneidad de los datos de seguimiento, se tomó como referencia para los paraclínicos iniciales y las ayudas diagnósticas (imágenes, campimetría, ecocardiograma, etc.) los estudios más cercanos al procedimiento quirúrgico, y como los de control, aquellos que cumplieran una ventana de seguimiento de mínimo 12 meses posteriores a la cirugía. En los casos en los que no se reportaba la manifestación clínica inicial, se evaluaron los datos reportados en el examen físico y la revisión por sistemas.

Con respecto al uso de medicamentos, se consideró cualquier momento de uso, la dosis máxima suministrada y el tiempo de uso; se tomó como límite superior de uso la ventana de observación de 12 meses. La radioterapia se incluyó como variable de manejo, pero no se evaluó su impacto en la respuesta general, debido a la ventana de observación definida de la cohorte.

Las variables numéricas se resumieron como medias con sus desviaciones estándar (\pm DE), mientras que las variables categóricas se presentan con frecuencias absolutas y relativas.

Resultados

Se encontró un total de 12 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing, observándose una mayor frecuencia en el sexo femenino ($n = 11$), con una edad media de diagnóstico de 39,5 años para ambos sexos.

Los síntomas y signos más frecuentes que se documentaron durante la consulta fueron cambios en la apariencia física dados principalmente por obesidad centrípeta ($n = 7$; 58,3 %), estrías violáceas ($n = 7$; 58,3 %) y acné esteroideo ($n = 7$; 58,3 %), seguidos de facies de luna llena ($n = 4$; 33 %), giba de búfalo ($n = 3$; 25 %) y trastornos visuales ($n = 3$; 25 %) (tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos clínicos, paraclínicos, imagenológicos y Ki-67 de los pacientes

Signos y síntomas	n (%)
Estrías violáceas	7 (58,3)
Obesidad	7 (58,3)
Acné esteroideo	7 (58,3)
Facies de luna llena	4 (33,3)
Giba de búfalo	3 (25)
Trastornos visuales	3 (25)
Fosas supraclaviculares llenas	2 (16,7)
Crecimiento acral	2 (16,7)
Hiperhidrosis	2 (16,7)
Amenorrea	2 (16,7)
Artralgias	2 (16,7)
Disminución de libido	1 (8,3)
Comorbilidades	
Prediabetes	4 (33,3)
Hipertensión arterial	2 (16,7)
Diabetes mellitus tipo 2	2 (16,7)
Dislipidemia	2 (16,7)
Enfermedad psiquiátrica	1 (8,3)
Paraclínicos al momento del diagnóstico	
ACTH (pg/mL – VR 10–60 pg/mL)*	79,1 (17,2)
Cortisol en orina de 24 horas (µg/24h)*	328,64 (157,3)
Paraclínicos al año de seguimiento	
ACTH (pg/mL – VR 10,90)*	24,6 (12,7)
Cortisol PM (µg/dL – VR 3–10 µg/dL)*	8,82 (3,1)

Cortisol AM ($\mu\text{g/dL}$ – VR 6,2-19,4)**	14,9 (10,12)
Tamaño tumoral al momento del diagnóstico	
Microadenoma	6 (54,55)
Macroadenoma	5 (45,45)
Tamaño tumoral al año de seguimiento	
Microadenoma	7 (70)
Macroadenoma	3 (30)
Ki-67	
< 3 %	7 (87,5)
> 3 %	1 (12,5)

Nota. *Las variables fueron reportadas con media y desviación estándar;

**Las variables fueron reportadas con media y rango intercuartílico.

Fuente: elaboración propia.

El diagnóstico bioquímico se realizó con la medición de niveles claramente elevados de ACTH y de cortisol libre en orina de 24 horas, junto con la medición de cortisol salival a las 11 p.m., aunque estos datos no se registran, dado que esta prueba no fue realizada o consignada en la historia clínica de todos los pacientes. También se cuenta con reporte de los paraclínicos de seguimiento realizados al año, evidenciándose una clara disminución en las concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol salival (tabla 1).

Con respecto al diagnóstico imagenológico, se realizó resonancia magnética nuclear en el 100 % de los pacientes, encontrándose adenomas hipofisarios, con una incidencia de microadenomas hipofisarios del 54,5 % ($n = 6$) y de macroadenomas en el 45,5 % restante de los casos.

Se realizó cirugía en el 100 % de los pacientes, todos con abordaje quirúrgico transesfenoidal, de los cuales se documentó en 10 de los 12 pacientes lesión residual al año de seguimiento, la cual fue

categorizada como resto menor a 1 cm en un 70 % ($n = 7$) y mayor a 1 cm en un 30 % de los casos. De los pacientes intervenidos, el 58 % requirieron terapia adicional para el control bioquímico, incluida reintervención ($n = 3$, 42 %), radioterapia ($n = 4$, 57 %), análogos de somatostatina ($n = 5$, 71 %) y ketoconazol ($n = 2$, 28 %).

La comorbilidad de mayor frecuencia fue la metabólica, dada por la intolerancia a los carbohidratos en un 33 % de los pacientes, seguida de la diabetes mellitus tipo 2 y la dislipidemia en un 17 % de los casos cada una. Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, la más frecuente fue la hipertensión arterial. Se documentó únicamente 1 caso de enfermedad psiquiátrica asociada al momento del diagnóstico.

Discusión

La enfermedad de Cushing es la causa más frecuente de hipercortisolismo endógeno ACTH-dependiente, aunque su incidencia y prevalencia en

la población general son bajas. La edad media de diagnóstico es de aproximadamente 40 años, con una mayor incidencia en mujeres que en hombres (11, 12), lo cual es concordante con los hallazgos de nuestro estudio y con el estudio de Abreu-Lomba *et al.* (13).

La presentación clínica es variable y depende del sexo y de la edad del paciente, así como de la gravedad y duración de la enfermedad; su característica más común es la obesidad central (14), hallazgo que se presentó en nuestra serie de casos. Adicionalmente, se evidenció la presencia de estrías violáceas y acné esteroideo, tal y como se reportó en la serie de Jiménez *et al.* (15) y en la de Puentes *et al.* (16).

Con respecto al diagnóstico bioquímico, se debe evaluar el estado de secreción de cortisol, lo cual se puede realizar por medio de la valoración de un ritmo circadiano anormal con cortisol salival nocturno (LNSC), la alteración de la retroalimentación de glucocorticoides con prueba de supresión con dexametasona (DST) con 1 mg durante la noche o la prueba de dexametasona de baja dosis durante 2 días (LDDT), y el aumento del cortisol biodisponible con la medición de cortisol libre en orina de 24 horas.

En la revisión de historias clínicas se encontraron valores reportados de cortisol libre urinario superiores a tres veces el límite superior de normalidad (17), con una media en nuestro estudio de 328 µg/día. Este valor fue ligeramente inferior al evidenciado en el estudio de Abreu-Lomba *et al.* (13), aunque cumplía con los criterios diagnósticos. Adicionalmente, se registraron valores de ACTH de 79,1 pmol/L, los cuales fueron similares entre ambos estudios. No se encontraron registros de pruebas de supresión con dexametasona en la revisión de las historias clínicas.

En relación con los hallazgos imagenológicos, se encontró una mayor prevalencia de microadenomas hipofisarios secretores de ACTH en nuestra serie de casos, hallazgo concordante con las series de casos reportadas en nuestro medio y referenciadas previamente (13, 16).

Con respecto a la histopatología, la proteína Ki-67 es un marcador de proliferación celular, pero no ha demostrado una correlación con el grado de secreción hormonal de estas lesiones

(18). Encontramos que la presencia de Ki-67 fue reportada en 8 de los 12 casos (67 %), siendo < 3 % en 7 pacientes (87.5 %) y > 3 % en tan solo un caso (12.5 %), lo cual es consistente con la literatura internacional disponible, donde aproximadamente el 52 % de los pacientes presentan un Ki-67 > 1 % (18).

La enfermedad de Cushing está relacionada con múltiples comorbilidades, incluyendo trastornos cardiovasculares, metabólicos, musculoesqueléticos, renales, psiquiátricos y cognitivos (19). En nuestro estudio, la proporción de enfermedades asociadas fue inferior a la descrita en otras series. La diabetes mellitus suele observarse cuando la enfermedad es diagnosticada, y en muchos casos su diagnóstico precede al reconocimiento de la enfermedad de Cushing en el paciente (19). Se ha descrito que hasta el 70 % de los casos presenta alteraciones del metabolismo de la glucosa (19), con una prevalencia de diabetes mellitus de entre el 20 % y el 47 % (19), frente al 33 % encontrado en nuestro estudio.

La hipertensión es una de las principales características del síndrome de Cushing endógeno, con una prevalencia que oscila entre el 55 % y el 85 % (19, 20), en contraste con nuestros hallazgos, donde afectó solo al 17 % de los pacientes. La prevalencia generalmente reconocida de complicaciones cardiovasculares se sitúa entre el 23 % y el 62 % (19), sin documentarse ninguna de estas complicaciones en nuestra serie. Lamentablemente, no se dispone de datos en nuestra serie de casos sobre osteoporosis, miopatías, hirsutismo o irregularidades menstruales que permitan realizar una comparación con la literatura actual.

Las tasas de respuesta al tratamiento de primera línea en nuestro estudio mostraron una tasa de remisión tras la cirugía inicial del 42 %, inferior a la descrita en otras series, donde oscila entre el 69 % y el 83 % (21) e incluso llega al 90 % (21). La tasa de recurrencia tras la primera cirugía también difiere, presentando nuestro estudio una tasa del 58 %, frente a otras publicaciones donde oscila entre el 10 % y el 25 % (21-23). Entre los pacientes que recibieron el tratamiento inicial, el 58 % requirió intervenciones adicionales para lograr respuesta bioquímica, entre las cuales se incluyó una segunda intervención quirúrgica en

el 42 % de los casos, la cual se realizó mediante abordaje transesfenoidal, en contraste con lo documentado en la literatura internacional, en la que la adrenalectomía bilateral y la radioterapia se consideran opciones de tratamiento de segunda línea (24). No se evaluaron tasas de recurrencia posteriores a la segunda intervención debido al periodo de seguimiento del estudio.

En cuanto al tratamiento médico, la literatura médica respalda el uso de inhibidores de la esteroidogénesis (ketoconazol o metirapona) como terapia farmacológica inicial (17, 25). El ketoconazol fue utilizado en un caso de nuestra serie; sin embargo, entre quienes continuaban recibiendo medicamentos y presentaron recurrencia o persistencia, el fármaco más prescrito fue el pasireótido, que constituye un análogo de los receptores de somatostatina, con uso en 5 de los casos con enfermedad persistente. Vale la pena resaltar que la mayoría de los pacientes realizaban seguimiento extrainstitucional o presentaban pérdida de seguimiento, por lo que se desconocen las terapias instauradas previamente.

Limitaciones

Al ser un estudio descriptivo y retrospectivo, el objetivo fue describir a la población con diagnóstico de enfermedad de Cushing, por lo que se tomó como muestra a aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión de esta enfermedad; en consecuencia, no es posible, ni fue el objetivo del estudio, determinar correlaciones o asociaciones entre los hallazgos descritos, ni establecer cuáles fueron las condiciones o motivaciones que llevaron a la toma de decisiones en la población.

Adicionalmente, la disponibilidad de datos aportados por las historias clínicas revisadas no fue óptima, ya que no se contaba con una estandarización en el registro de datos para su posterior análisis. Por otra parte, en algunos pacientes los seguimientos fueron esporádicos debido a limitaciones administrativas, lo que dificultó tanto el seguimiento clínico del paciente como la recolección de datos.

Conclusión

La presentación clínica y paraclínica de la enfermedad de Cushing es similar entre las diferentes poblaciones estudiadas y la observada en este estudio; sin embargo, la tasa de remisión total de la enfermedad es relativamente inferior a la descrita en la literatura internacional general. Al tratarse de una enfermedad de baja prevalencia, este tipo de estudios permite reconocer el comportamiento particular de esta patología a nivel local. Se requieren estudios adicionales que permitan establecer un registro nacional de esta enfermedad.

Contribución de los autores

Sebastián Tabares: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); William Rojas: conceptualización, metodología, escritura (borrador original).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores destacan no haber recibido financiación de ningún tipo para este proyecto.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés.

Implicaciones éticas

El estudio se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos comprendidos en la Declaración de Helsinki y el informe de Belmont. Consideramos que el estudio se puede catalogar como "sin riesgo" según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El proyecto fue aprobado por la división de ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS).

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Laugesen K, Jørgensen JOL, Petersen I, Sørensen HT. Fifteen-year nationwide trends in systemic glucocorticoid drug use in Denmark. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):267–273. <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0305>
- [2] Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, *et al*. The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1526–1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
- [3] Biller BMK, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, *et al*. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(7):2454–2462. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2734>
- [4] Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, *et al*. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5593–5602. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030871>
- [5] Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubæk K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl. 1):1–5. <https://doi.org/10.1159/000314297>
- [6] Henao DC, Rojas W. Manejo de pacientes con diagnóstico de adenoma hipofisario productor de prolactina. Experiencia del Hospital San José. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2017;1(1):20–26. <https://doi.org/10.53853/encr.1.1.57>
- [7] Rojas W. Actualización en acromegalia. *Repert Med Cir*. 2003;12(2):59–66. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v12.n2.2003.315>
- [8] Rojas W, Lancheros AH, Tapiero M. Descripción de las alteraciones cardíacas por ecocardiografía de los pacientes con acromegalia en el Hospital de San José, Bogotá. *Acta Med Colomb*. 2015;40(1):30–35. <https://doi.org/10.36104/amc.2015.332>
- [9] Tovar H, Rojas W. Experiencia en acromegalia en el Hospital de San José. *Acta Med Colomb*. 2019;35(2):48–52. <https://doi.org/10.36104/amc.2010.1568>
- [10] Durán Vargas E, Chacon-Aponte A, Moscote-Salazar L. Epidemiología de los adenomas hipofisarios: una vista de América latina y el mundo. *Neurosci J*. 2022;28(3):45–68. <https://doi.org/10.51437/nj.v28i3.256>
- [11] Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez-Gómez IA, Casanueva FF. Hiper cortisolismo de origen adrenal. *Medicine (Barc)*. 2016;12(14):781–786. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.011>
- [12] Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr*. 2009;56(1):32–39. [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70191-3](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70191-3)
- [13] Abreu-Lomba A, Salgado-Cifuentes CA, Muñoz-Lombo JP, Bedoya-Joaqui V, Osorio-Correa CV, Tabares-Burbano AA, *et al*. Cushing's syndrome, main characteristics, different treatments, and outcomes: A single-center study. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2021;8(2):65–72. <https://doi.org/10.24875/RME.20000022>
- [14] García Botina HD, Lara Botina DR, Mauricio Sánchez F, Román González A. Presentación de tres casos y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing. *Arch Med (Manizales)*. 2017;17(2):415–424. <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>

- [15] Jimenez–Canizales CE, Rojas W, Alonso D, Romero I, Tabares S, Veronesi Zuluaga LA, *et al.* Clinical presentation and recurrence of pituitary neuroendocrine tumors: Results from a single referral center in Colombia. *J Endocrinol Invest.* 2023;46(11):2275–2286. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02080-w>
- [16] Puentes M, Pinzón A. Síndrome de Cushing: últimos siete años de experiencia clínica en provincia . *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2018;5(2):88.
- [17] Abreu–Lomba A, Rojas García W, Guzmán Perlaza F, Tovar Cortés H, Pinzón Tovar A, Syro Moreno L, *et al.* Consenso nacional de expertos: definición de criterios diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento de la enfermedad de Cushing en pacientes colombianos. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2023;10(3):376–403. <https://doi.org/10.53853/encr.10.3.823>
- [18] Katznelson L, Bogan JS, Trob JR, Schoenfeld DA, Hedley–Whyte ET, Hsu DW, *et al.* Biochemical assessment of Cushing’s disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1619–1623. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.5.4845>
- [19] Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing’s disease. *Pituitary.* 2015;18(2):188–194. <https://doi.org/10.1007/s11102-015-0645-6>
- [20] Cicala MV, Mantero F. Hypertension in Cushing’s syndrome: From pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinology.* 2010;92(Suppl. 1):44–49. <https://doi.org/10.1159/000314315>
- [21] Tritos NA, Biller BMK, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):279–289. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.12>
- [22] Erem C, Algün E, Ozbey N, Azezli A, Aral F, Orhan Y, *et al.* Clinical laboratory findings and results of therapy in 55 patients with Cushing’s syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(1):65–72. <https://doi.org/10.1007/BF03345125>
- [23] Espinosa–de–los–Monteros AL, Sosa–Eroza E, Espinosa E, Mendoza V, Arreola R, Mercado M. Long–term outcome of the different treatment alternatives for recurrent and persistent Cushing disease. *Endocr Pract.* 2017;23(7):759–767. <https://doi.org/10.4158/EP171756.OR>
- [24] Feelders R, Sharma S, Nieman L. Cushing’s syndrome: Epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol.* 2015;7:281–293. <https://doi.org/10.2147/clep.s44336>
- [25] Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing’s disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):425–438. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3126>

LA ERA DE OZEMPIC®

El único arGLP-1 que protege corazones, riñones y vidas^{1,2}



**BENEFICIO
CARDIOVASCULAR Y
RENAL COMPROBADO** ^{1,2}



**CONTROL GLUCÉMICO
SUPERIOR**

vs. comparadores activos ³⁻¹²§



**PÉRDIDA DE
PESO SUPERIOR**

vs. comparadores activos ³⁻¹²§



Disponibilidad suficiente en todos los canales institucional y particular.



En sus dos presentaciones, a nivel nacional a **partir de Julio 2025**.

Reiteramos nuestro compromiso con los pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2.

*El modelo no es un paciente real y la situación mostrada no refleja la experiencia del modelo.

‡Los comparadores activos en los ensayos SUSTAIN de Ozempic® son: sitagliptina, dulaglutida, exenatida ER, insulina glargina, canagliflozina y liraglutida.

§Ozempic® está indicado como complemento a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han respondido satisfactoriamente a metformina.

Referencias






1. Marso SP, Bain SC, Conzoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. 2. Perkovic, Vlado, et al. "Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes." *New England Journal of Medicine* 391.2 (2024): 109-121. 3. Ozempic® información para prescribir aprobada para Colombia. 4. Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(11):834-844. doi:10.1016/S2213-8587(19)30311-0. 5. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100-109. doi:10.1016/j.diabet.2019.101117. 6. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. SUSTAIN 7 Investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275-286. doi:10.1016/S2213-8587(18)30024-X. 7. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):355-366. doi:10.1016/S2213-8587(17)30085-2. 8. Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(4):251-260. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X. 9. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):341-354. doi:10.1016/S2213587(17)30092-X. 10. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(2):258-266. doi:10.2337/dci17-0417. 11. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2291-2301. doi:10.1210/clinem.2018-00070. 12. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):356-367. doi:10.1016/S2213-8587(19)3006.

Información para prescribir a disposición del cuerpo médico en la Dirección Médica de Novo Nordisk Colombia S.A.S., Calle 125 No. 19-24, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia. Teléfono: 60-1-314 9999. Correo electrónico: INFOMEDICACOL@novonordisk.com. Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y de Asuntos Regulatorios de Novo Nordisk Colombia S.A.S. Derechos reservados 2025. CO25OZM00035. **Publmed: 2024007908.**



Artículo original

Prevalencia y factores de riesgo del pie diabético en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia, en 2020

Juan Andrés Galvis-Sanabria  ¹, Andrés Eloy Galvis-Jaimes ¹, Yeraldine Lotero-Londoño ¹,
Dario Mendoza-Romero ²

¹Universidad de Pamplona, Norte de Santander, Colombia

²Fundación Universitaria del Área Andina, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Galvis-Sanabria JA, Galvis-Jaimes AE, Lotero-Londoño Y, Mendoza-Romero D. Prevalencia y factores de riesgo del pie diabético en el Hospital Universitario Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia, en 2020. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e982. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.982>

Recibido: 19/Julio/2025

Aceptado: 02/Febrero/2026

Publicado: 10/Abril/2026

Resumen

Contexto: la diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica cuya descompensación puede provocar complicaciones graves como el pie diabético, siendo una de las principales causas de morbilidad, discapacidad y amputaciones en estos pacientes.

Objetivo: determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a las lesiones por pie diabético en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) durante el 2020.

Metodología: se realizó un estudio analítico, observacional, de tipo transversal y retrospectivo, a partir de una base de datos de 527 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tratados en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) durante el año 2020, donde fueron analizadas variables de tipo sociodemográficas, antropométricas, clínicas y hábitos de vida.


Resultados: la prevalencia de diabetes mellitus en el (HUEM) fue de 0,052 %. Se evidenciaron diferencias significativas en las variables clínicas y sociodemográficas entre los pacientes con amputaciones y aquellos que no la tuvieron. Se encontró una asociación significativa entre neuropatía (*odds ratio ajustado* (ORa) = 23,47; intervalo de confianza (IC) del 95 % = 6,22–85,39), vasculopatía (ORa = 12,98; IC del 95 % = 2,68–62,85), retinopatía (ORa = 2,58; IC del 95 % = 1,15–5,8) y la amputación de la extremidad. A diferencia de las úlceras, que no mostraron asociación (ORa = 0,56; valor p = 0,43).

Conclusiones: la neuropatía y la vasculopatía son predictores clave de la amputación. Se refleja la necesidad de políticas públicas adaptadas al contexto regional para mejorar la atención y reducir amputaciones en pacientes diabéticos.

Palabras clave: diabetes mellitus, factores de riesgo, pie diabético, prevalencia, amputación, neuropatía, vasculopatía.

Destacados

- La neuropatía y la vasculopatía periférica se identificaron como los factores de riesgo más fuertemente asociados a la amputación en pacientes con pie diabético, con OR de 23,47 y 12,98, respectivamente.
- La prevalencia de diabetes mellitus en el Hospital Universitario Erasmo Meoz durante el 2020 fue de 0,052 %.
- Las úlceras por sí solas no mostraron una asociación significativa con el riesgo de amputación, lo cual plantea hipótesis sobre el manejo oportuno en esta población.

 **Correspondencia:** Juan Andrés Galvis-Sanabria, Hospital de Los Patios, Calle 7 N° 9-59 Urb. Daniel Jordán Los Patios, Santander, Colombia. Correo-e: juangasa28@gmail.com

Prevalence and risk factors associated with diabetic foot at Erasmo Meoz University Hospital, Cúcuta, Colombia, in 2020

Abstract

Background: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease whose poor metabolic control can lead to severe complications, such as diabetic foot, which represents one of the main causes of morbidity, disability, and lower-limb amputations among these patients.

Objective: To determine the prevalence and risk factors associated with diabetic foot lesions in patients diagnosed with diabetes mellitus treated at the Erasmo Meoz University Hospital (HUEM, by its Spanish acronym) during 2020.

Methodology: An analytical, observational, cross-sectional, retrospective study was conducted using a database of 527 patients diagnosed with DM who were treated at HUEM during 2020. Sociodemographic, anthropometric, clinical, and lifestyle-related variables were analyzed.

Results: The prevalence of diabetes mellitus at HUEM was 0.052%. Significant differences were observed in clinical and sociodemographic variables between patients who underwent amputation and those who did not. A significant association was found between amputation and neuropathy (adjusted odds ratio [aOR] = 23.47; 95% confidence interval [CI] = 6.22–85.39), vasculopathy (aOR = 12.98; 95% CI = 2.68–62.85), and retinopathy (aOR = 2.58; 95% CI = 1.15–5.80). In contrast, the presence of ulcers did not show a significant association with amputation (aOR = 0.56; $p = 0.43$).

Conclusions: Neuropathy and vasculopathy are key predictors of lower-limb amputation in patients with diabetic foot. These findings highlight the need for public health policies tailored to the regional context to improve care and reduce the incidence of amputations among patients with diabetes.

Keywords: Diabetes mellitus, Risk factors, Diabetic foot, Prevalence, Amputation, Neuropathy, Vasculopathy.

Highlights

- Peripheral neuropathy and vasculopathy were identified as the strongest risk factors associated with amputation in patients with diabetic foot, with odds ratios (OR) of 23.47 and 12.98, respectively.
- The prevalence of diabetes mellitus at Erasmo Meoz University Hospital in 2020 was 0.052%.
- Ulcers alone did not show a significant association with the risk of amputation, raising hypotheses regarding the impact of timely management in this patient population.

Introducción

La diabetes *mellitus* (DM) es una enfermedad crónica grave que se origina cuando el páncreas no produce la cantidad suficiente de insulina o cuando el organismo no es capaz de utilizarla eficientemente, ya que esta se encarga de regular los niveles de glucosa en la sangre (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de pacientes en el mundo con esta patología se ha cuadruplicado desde la década de los 80 (2). Asimismo, según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID), se prevé que para el año 2050, 1 de cada 8 adultos tendrá DM, lo que significa un aumento de hasta el 46 % (3).

La hiperglicemia sostenida trae como consecuencia complicaciones microvasculares y macrovasculares, como la retinopatía, la enfermedad cardiovascular, la nefropatía y la neuropatía periférica, siendo esta última uno de los principales factores de riesgo para desarrollar pie diabético y constituyendo la causa más frecuente de amputaciones de extremidades inferiores (4).

El pie diabético es una complicación de la DM caracterizada por úlceras, infección y/o gangrena del pie, resultado de la interacción compleja de diferentes factores inducidos por una hiperglicemia sostenida, asociada a factores como mal control metabólico, procesos infecciosos o isquémicos y neuropatía (5, 1). Aproximadamente el 6,3 % de las

personas con diabetes desarrollan una úlcera en el pie en algún momento de su vida (IC 5,4–7,3 %) (6).

Se estima que el 50 % de las úlceras por pie diabético sufren algún tipo de infección y hasta el 20 % requerirá amputación de la extremidad (4), por lo que representa una alerta para las diferentes entidades de salud en Colombia y demás países en vía de desarrollo donde no hay suficiente información epidemiológica al respecto (7). Asimismo, representan una de las principales causas de morbilidad e incapacidad en las personas con esta patología y son la causa más frecuente de ingreso hospitalario en estos pacientes, generando una estancia hospitalaria prolongada y recurrente (8).

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados a las lesiones por pie diabético en pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* atendidos en el Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM) de la ciudad de Cúcuta, Colombia, durante el año 2020. De manera específica, se buscó estimar la prevalencia de las lesiones del pie diabético según sexo y grupo etario, describir los principales factores de riesgo registrados en las historias clínicas y analizar la asociación de variables como la neuropatía, la vasculopatía y el índice de masa corporal con la presencia de estas lesiones en la población estudiada.

Metodología

Se realizó un estudio analítico, observacional, de tipo transversal y retrospectivo, basado en la revisión de 527 historias clínicas de pacientes que consultaron en el HUEM entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2020. Este es el único hospital público de tercer nivel de atención en el departamento y representa un centro médico de referencia en el nororiente colombiano. La población incluyó pacientes mayores de 18 años, diagnosticados con diabetes *mellitus* tipo 1 o tipo 2, que presentaron complicaciones en el pie como úlceras, amputaciones, cambios ungueales, neuropatía sensorial o enfermedad vascular periférica.

Se incluyeron todos los casos que cumplieron con los siguientes criterios: edad mayor de 18 años, diagnóstico confirmado de diabetes *mellitus*

y pertenencia al área de influencia del HUEM. Se excluyeron pacientes diabéticos con ulceraciones de origen no relacionado con la diabetes o que consultaron solo de forma ocasional.

Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo), clínicas (neuropatía, vasculopatía, retinopatía, nefropatía, amputaciones) y factores de riesgo asociados (tabaquismo, consumo de alcohol, sedentarismo, índice de masa corporal (IMC)). La fuente de información fueron las historias clínicas, identificadas mediante los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10).

La presencia de neuropatía periférica diabética se estableció principalmente mediante evaluación médica documentada en la historia clínica, basada en un examen físico neurológico completo realizado por el médico tratante, que incluyó la valoración de la sensibilidad superficial y profunda, reflejos y signos clínicos compatibles, en algunos casos a través del uso de monofilamento de 10 g o diapasón de 128 Hz. La vasculopatía periférica se definió mediante métodos objetivos disponibles en la institución, incluyendo la medición del índice tobillo-brazo (ITB), considerándose patológico un valor < 0,9, y estudios de imagen vascular, tales como ecografía Doppler de vasos arteriales y venosos y pletismografías, los cuales fueron utilizados de manera sistemática para confirmar el compromiso vascular periférico.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics. Se aplicó inicialmente un análisis bivariado para identificar asociaciones significativas con el desenlace de amputación (OR; $p < 0,05$; IC 95 %). Posteriormente, se llevó a cabo una regresión logística multivariada para ajustar por variables de confusión y reducir sesgos.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Erasmo Meoz, bajo el número de aprobación 32-2021. Debido a que se trató de una investigación observacional de tipo retrospectivo, basada en la revisión de historias clínicas, no se requirió intervención directa ni se realizó contacto con los pacientes. Se garantizó la confidencialidad y el anonimato de los datos conforme a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y la normatividad colombiana vigente respecto al manejo y custodia

de las historias clínicas, así como la normativa interna de la institución. Todos los datos fueron tratados exclusivamente con fines investigativos y se respetaron los derechos y la dignidad de los participantes en todo momento.

Resultados

Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística de Colombia (DANE), la proyección de

población del departamento de Norte de Santander para el año 2020 ascendía a 1 131 765 habitantes (9), por lo que la prevalencia de DM en el HUEM entre los hombres fue de 0,058 %, mientras que en las mujeres fue de 0,047 %. Para ambos sexos, la prevalencia combinada fue de 0,052 %. En términos absolutos, el número de pacientes diagnosticados con diabetes que acudieron al HUEM fue de 527 personas, de las cuales 249 eran hombres y 278 eran mujeres (tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de diabetes en la población de Norte de Santander durante el año 2020, calculada a partir de los pacientes que consultaron al Hospital Universitario Erasmo Meoz (HUEM)

Detalle	Hombres	Mujeres	Total
Pacientes que consultaron al HUEM	249	278	527
Población estimada de Norte de Santander	548 019	583 746	1 131 765
Prevalencia	0,058	0,047	0,052

Fuente: elaboración propia.

Los resultados obtenidos mediante las pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t de Student para variables continuas revelaron diferencias significativas en algunas variables clínicas y sociodemográficas entre los pacientes con amputación y aquellos sin amputación. En cuanto a las variables continuas, el peso y el índice de masa corporal (IMC) mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes que sufrieron amputaciones presentaron un peso promedio menor (66 kg frente a 70 kg, $p = 0,03$) y un IMC reducido (24,4 frente a 26,1,

$p = 0,014$). Sin embargo, la edad no alcanzó significancia estadística ($p = 0,076$), aunque se observó una tendencia hacia una mayor edad en los pacientes con amputación.

Respecto a las variables categóricas, la neuropatía y la vasculopatía destacaron como factores de riesgo significativos asociados con la amputación. En el grupo de pacientes con amputación, el 92,2 % presentó neuropatía, en contraste con solo el 10,8 % de aquellos sin amputación ($p < 0,001$) (figura 1).

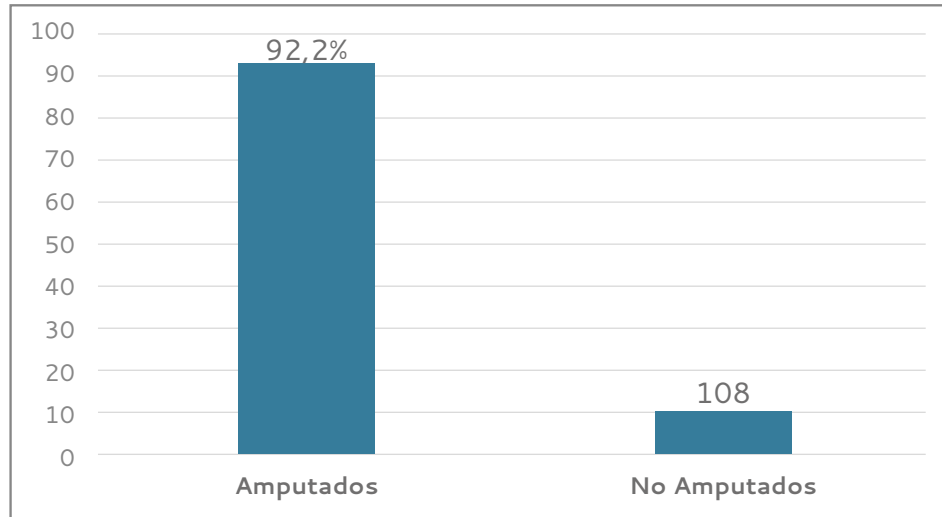


Figura 1. Presencia de neuropatía en los pacientes que consultaron al HUEM durante el año 2020

Fuente: elaboración propia.

De manera similar, la vasculopatía estuvo presente en el 92,2 % de los pacientes amputados, frente al 13,5 % de los pacientes no amputados ($p < 0,001$). La presencia de infección, úlceras y un diagnóstico avanzado, según la clasificación de Wagner, también se asociaron significativamente con la amputación. El 84,4 % de los pacientes amputados tenía antecedentes de infección, en comparación con el 17,5 % de los no amputados ($p < 0,001$), y un porcentaje similar presentó úlceras activas. Además, el 96,9 % de los pacientes amputados fue clasificado con "pie ulcerado" según la escala de Wagner, mientras que esta categoría fue muy poco frecuente en el grupo sin amputación ($p < 0,001$).

Por el contrario, otras variables como el sexo, el régimen de afiliación, la hipertensión arterial, el

tabaquismo y el consumo de alcohol no mostraron asociaciones significativas con la amputación (tabla 2).

El análisis de regresión logística evaluó los factores de riesgo asociados con la amputación en pacientes con pie diabético, considerando variables como la edad, neuropatía, vasculopatía, úlcera y retinopatía. Posteriormente, se realizó un análisis bivariado mediante regresión logística simple para estimar los *odds ratio* (OR) crudos de las variables clínicas y sociodemográficas asociadas con la amputación. En este análisis, la neuropatía, la vasculopatía, la infección, la presencia de úlceras y la clasificación avanzada en la escala de Wagner mostraron asociaciones fuertes y estadísticamente significativas con el desenlace (tabla 3).

Tabla 2. Asociación de variables independientes vs. amputación

Variable		Amputación				Valor p (chi-cuadrado)
		No presenta		Si presenta		
		Media	Desviación estándar / n, %	Media	Desviación estándar / n, %	
Peso (kg)		70	16,2	66	12,0	0,03
Talla (cm)		164	8,6	162	20,3	0,467
IMC (m/kg ²)		26,1	52,2	24,4	39,7	0,014
Edad (años)		62	15,4	66	13,1	0,076
Sexo	Hombre	249	47,2 %	25	39,1 %	0,215
	Mujer	278	52,8 %	39	60,9 %	
Régimen	Contributivo	150	28,5 %	12	18,8 %	0,1
	Subsidiado	377	71,5 %	52	81,3 %	
Hipertensión arterial	No presenta	181	34,3 %	20	31,3 %	0,622
	Si presenta	346	65,7 %	44	68,8 %	
Fumador	No fuma	498	94,5 %	57	89,1 %	0,86
	Fuma	29	5,5 %	7	10,9 %	
Alcohol	No consume	515	97,9 %	59	93,7 %	0,43
	Si consume	11	2,1 %	4	6,3 %	
Neuropatía	No presenta	470	89,2 %	5	7,8 %	< 0,001
	Si presenta	57	10,8 %	59	92,2 %	
Vasculopatía	No presenta	456	86,5 %	5	7,8 %	< 0,001
	Si presenta	71	13,5 %	59	92,2 %	
Infección	No presenta	435	82,5 %	10	15,6 %	< 0,001
	Si presenta	92	17,5 %	54	84,4 %	

Úlcera	No presenta	458	86,9 %	10	15,6 %	< 0,001
	Si presenta	69	13,1 %	54	84,4 %	
Wagner	Pie en riesgo	480	91,1 %	2	3,1 %	< 0,001
	Pie ulcerado	47	8,9 %	62	96,9 %	
Nefropatía	No presenta	425	80,6 %	40	63,5 %	< 0,002
	Si presenta	102	19,4 %	24	36,5 %	

Nota. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas como frecuencia absoluta y porcentaje.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Análisis bivariado de los odds ratio (OR) crudos para la variable dependiente: amputación

Variable	OR crudo	Intervalo de confianza 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
Peso (kg)	0,98	0,96	0,99
Talla (cm)	0,98	0,96	1
IMC	0,99	0,98	0,99
Edad (años)	1,01	0,99	1,03
Sexo	Hombre	Referencia	
	Mujer	1,39	0,82
Régimen	Contributivo	Referencia	
	Subsidiado	1,72	0,89
Hipertensión arterial	No presenta	Referencia	
	Si presenta	1,15	0,65
Fumador	No fuma	Referencia	
	Fuma	2,1	0,88

Alcohol	No consume	Referencia		
	Si consume	3,17	0,98	10,28
Neuropatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	97,29	37,5	252,44
Vasculopatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	75,78	29,41	195,28
Infección	No presenta	Referencia		
	Si presenta	25,53	12,53	51,99
Úlcera	No presenta	Referencia		
	Si presenta	35,84	17,43	73,68
Warner	Pie en riesgo	Referencia		
	Pie ulcerado	316,59	75,04	1335,7
Renopatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	2,39	1,37	4,18

Fuente: elaboración propia.

La neuropatía es el factor más fuertemente asociado a la amputación, con un OR de 23,047 (IC del 95 % = 6,220–85,399, $p < 0,001$), lo que sugiere que los pacientes con esta condición tienen un riesgo 23 veces mayor de sufrir una amputación en comparación con quienes no la presentan. Asimismo, la vasculopatía mostró una asociación significativa, con un OR de 12,984 (IC del 95 % =

2,682–62,854, $p = 0,001$). La renopatía también se asoció significativamente con un aumento del riesgo de amputación, con un OR de 2,580 (IC del 95 % = 1,146 – 5,809, $p = 0,022$). Por otro lado, ni la edad (OR = 1,015, $p = 0,243$) ni la presencia de úlceras (OR = 0,565, $p = 0,430$) mostraron una asociación estadísticamente significativa con la amputación en este modelo (tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado de variables independientes vs. amputación

Variable		OR ajustado	Intervalo de confianza 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Edad (años)		1,01	0,99	1,04
Neuropatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	23,47	6,22	85,39
Vasculopatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	12,98	2,68	62,85
Úlcera	No presenta	Referencia		
	Si presenta	0,56	0,13	2,33
Renopatía	No presenta	Referencia		
	Si presenta	2,58	1,146	5,8

Fuente: elaboración propia.

Evaluación de supuestos

El coeficiente de determinación de Nagelkerke obtenido para el modelo logístico fue de 0,597. Este índice se deriva de la razón de verosimilitudes y luego se reescala para que su máximo teórico sea uno, acercándose conceptualmente al R^2 de los modelos lineales, aunque su interpretación estricta es distinta. Un valor próximo a 0,60 sugiere que el conjunto de variables edad, neuropatía, vasculopatía, úlcera y renopatía reduce la incertidumbre sobre la probabilidad de amputación en casi un 60 % respecto al modelo nulo en esta cohorte de 527 pacientes con pie diabético, lo que sitúa su capacidad explicativa en el rango considerado alto para estudios clínicos y epidemiológicos.

La solidez estadística de ese ajuste se ve reforzada por los factores de inflación de la varianza: VIF de 1,04 para edad, 1,80 para neuropatía, 2,53

para vasculopatía, 2,78 para úlcera y 1,03 para renopatía. Estos valores se encuentran muy por debajo del umbral de preocupación habitual ($VIF \geq 5$, o incluso el criterio más estricto de 3), lo que indica una colinealidad prácticamente inexistente entre predictores. La baja colinealidad contribuye a la precisión de los coeficientes, evita varianzas infladas y, en consecuencia, hace más confiable la magnitud del R^2 de Nagelkerke reportado.

Aunque un pseudo- R^2 elevado como el presente apunta a un buen poder explicativo y potencial utilidad predictiva, conviene recordar que no asegura por sí solo una calibración adecuada ni una discriminación óptima entre quienes sufrirán o no amputación. El examen de la curva ROC y la prueba de Hosmer-Lemeshow aportarían evidencia complementaria sobre el desempeño y la calibración; sin embargo, el hecho de que los VIF sean tan bajos confirma que cada predictor aporta

información exclusiva y refuerza la interpretación de que el modelo está capturando señal clínica real más que ruido estadístico.

De cara a futuros análisis, este equilibrio entre un coeficiente de determinación de Nagelkerke alto y valores bajos de VIF sugiere que el modelo constituye una base robusta sobre la cual evaluar la incorporación de nuevos marcadores, por ejemplo bioquímicos o relacionados con la duración de la diabetes, con la expectativa de mejorar la explicación del riesgo sin sacrificar estabilidad en las estimaciones.

Discusión

La Cuenta de Alto Costo del Ministerio de Salud de Colombia reportó que entre julio de 2019 y junio de 2020 la prevalencia de diabetes *mellitus* en Colombia fue de aproximadamente 2,86 % de la población general, lo cual es considerablemente más alto que lo observado en el HUEM para el año 2020, donde la prevalencia fue de 0,052 % (10).

Yang B *et al.* (11) determinaron que las personas con sobrepeso (0,56; IC 95 % = 0,37–0,86) u obesidad (0,34; IC 95 % = 0,22–0,54) presentaron un menor riesgo de amputación en comparación con las personas con peso considerado normal. En el presente estudio, los pacientes con amputación presentaron un IMC promedio de 24,4 kg/m² (desviación estándar (DE) = 39,7), a diferencia de aquellos sin amputación que tuvieron un promedio de 26,1 kg/m² (DE = 52,2), con un valor $p = 0,014$. Tan solo el 39 % de los pacientes amputados tenían un IMC > 25; este hallazgo indica que un menor IMC puede asociarse a un mayor riesgo de amputación (tabla 2). Esta asociación descrita entre el IMC y la amputación resalta la necesidad de incluir de manera sistemática la evaluación nutricional, incluyendo el IMC y, de ser posible, otras herramientas de tamizaje nutricional como un factor de riesgo específico, incluyéndose como parte integral de los programas locales de detección y manejo del pie diabético, con el objetivo de identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de desenlaces adversos como la amputación.

Trujillo *et al.* (12), en un estudio realizado en la Universidad Nacional de Colombia en población

adulta, describen una incidencia de síndrome metabólico (SM) del 50,3 % en pacientes con diabetes *mellitus*, condición estrechamente relacionada con el sobrepeso y la obesidad. En dicho estudio, el sobrepeso y la obesidad abdominal mostraron una asociación significativa con el SM ($p < 0,001$). De forma similar, Arteaga *et al.* (13), en una investigación publicada en *Annals of Global Health*, hallaron que el 67 % de los pacientes diabéticos en Bogotá presentaban obesidad (IMC ≥ 25 kg/m²). Consistente con el presente estudio, en el que el sobrepeso fue una de las principales comorbilidades, presente en el 67 % de los pacientes evaluados.

En cuanto a la talla, no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Los pacientes que fueron amputados presentaron una talla promedio de 162 cm (DE = 20,3), mientras que los no amputados tuvieron una talla promedio de 164 cm (DE = 8,6), con un valor $p = 0,467$. Esto sugiere que la talla no desempeña un papel relevante en la probabilidad de amputación en esta muestra, en concordancia con Puchner *et al.* (14), donde encontraron que no hubo diferencia significativa en estatura entre grupos de pacientes amputados (162 cm vs. 164 cm; $p = 0,467$). Por otro lado, un metaanálisis que incluyó 25 estudios con 261 496 pacientes encontró una relación inversamente proporcional entre la talla y el riesgo de DM tipo 2 (riesgo relativo = 0,88; IC 95 % = 0,81–0,95), sin diferencias significativas por sexo (15). En contraste, Tseng *et al.* (16) describieron en su estudio que cada 10 cm adicionales de altura se asociaban a un aumento del 16 % en el riesgo de amputación en pacientes con DM.

La edad promedio de los pacientes con amputación (66 años; DE = 13,1) fue ligeramente mayor que la de los pacientes sin amputación (62 años; DE = 15,4), OR = 1.01 (IC 95 % = 0,99–1,03). Sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,076$). De igual manera, Parra Acosta *et al.* (17), en un estudio realizado en 2023, encontraron que la edad mediana de los pacientes con amputación por pie diabético fue de 61,7 años para amputaciones mayores y de 65,4 años para amputaciones menores, sin señalar diferencias estadísticamente significativas en el modelo multivariado. Por otro lado, Rossboth *et al.* (18), en una revisión sistemática, identificaron que

la edad avanzada se asocia con mayor frecuencia a un mayor riesgo de complicaciones del pie diabético, incluida la amputación; sin embargo, no siempre como factor independiente tras el ajuste por otras variables como duración de la diabetes, neuropatía y enfermedad vascular periférica.

En cambio, otras variables como el sexo 1,39 (IC 95 % = 0,82–2,37), el régimen de afiliación, la hipertensión arterial 1,15 (IC 95 % = 0,65–2,01), el tabaquismo 2,1 (IC 95 % = 0,88–5,03) y el consumo de alcohol 3,17 (IC 95 % = 0,98–10,28) no mostraron asociaciones significativas con la amputación (tabla 3). Esto difiere de los reportados por Ramstrand *et al.* (19), quienes con una cohorte nacional de 66 569 pacientes con diabetes, identificaron que el tabaquismo (hazard ratio (HR) = 1,99; IC 95 % = 1,28–3,09) y la hipertensión (HR = 1,72; IC 95 % = 1,14–2,58) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de amputación en análisis ajustados; además, el sexo masculino también mostró un riesgo elevado (HR = 1,57; IC 95 % = 1,06–2,34).

Sin embargo, en el presente estudio, el consumo de tabaco mostró una asociación con la amputación (OR = 2,1; IC 95 % = 0,88–5,03), sin alcanzar significancia estadística, al igual que Liu *et al.* (20), donde en un metaanálisis de ocho estudios, describieron que el tabaquismo aumenta significativamente el riesgo de amputación en pie diabético (OR = 1,65; IC 95 % = 1,09–2,50; $p < 0,0001$). Asimismo, An Pan *et al.* (21) reportaron una asociación positiva entre el tabaquismo y el riesgo de enfermedad cerebrovascular (EVC) y enfermedad vascular periférica (EVP) en pacientes diabéticos (riesgo relativo (RR) de EVP = 2,15; IC 95 % = 1,62–2,85).

En la presente investigación, la neuropatía emergió como el factor de riesgo más significativo, con un OR ajustado de 23,47 (IC 95% = 6,22–85,39). Esto indica que los pacientes sin neuropatía tienen 23 veces menos probabilidades de ser amputados en comparación con aquellos que presentan esta condición (tabla 4). En concordancia con Al-Rubeaan *et al.* (22), quienes identificaron que la neuropatía presentaba un OR ajustado de 8,03 (IC 95 % = 5,47–11,78) como predictor independiente de complicaciones de pie

y amputación, superando a otros factores como duración de la diabetes y control glicémico.

La neuro-osteopatía de Charcot es una complicación grave de la neuropatía periférica diabética, caracterizada por destrucción progresiva de huesos y articulaciones del pie con riesgo elevado de deformidades, ulceraciones y eventual amputación, así como impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con diabetes *mellitus* (23). Sin embargo, en el presente estudio no se reporta específicamente la presencia de neuro-osteopatía de Charcot dentro de la cohorte analizada. Esto se debe a la naturaleza retrospectiva del análisis, basado en la revisión de historias clínicas hospitalarias, en las cuales los médicos tratantes no consignaron de forma sistemática este diagnóstico como variable independiente, incluso cuando pudiera haber estado presente clínicamente. Por lo tanto, la ausencia de registros explícitos de esta complicación en los datos disponibles impidió su inclusión como factor analítico en esta investigación, aunque se considera relevante su evaluación para futuras investigaciones.

De igual manera, la duración de la diabetes *mellitus* y el grado de control glucémico, habitualmente evaluado mediante la hemoglobina glucosilada (HbA1c), constituyen marcadores clínicos fundamentales en la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes. Diversos estudios han demostrado que tanto una mayor duración de la enfermedad como niveles más elevados de HbA1c se asocian con un incremento en el riesgo de complicaciones crónicas relacionadas con la diabetes y eventos adversos (24). No obstante, estas variables no pudieron ser incluidas en el modelo multivariado del presente estudio debido a la naturaleza retrospectiva del diseño y a la revisión de historias clínicas, en las cuales la duración de la enfermedad y los valores de HbA1c no se encontraban registrados de manera sistemática ni estandarizada. La ausencia de estos datos en una proporción significativa de los registros clínicos impidió su análisis confiable sin introducir sesgos de información, por lo que su exclusión debe considerarse una limitación metodológica del estudio.

En el presente estudio, la vasculopatía mostró una asociación significativa con la amputación, con

un OR ajustado de 12,98 (IC 95% = 2,68–62,85). Esto implica que los pacientes sin vasculopatía presentan aproximadamente 13 veces menos riesgo de amputación en comparación con aquellos que la padecen (tabla 4). Del mismo modo, Badjatiya *et al.* (25) evidenciaron que los pacientes con enfermedad vascular periférica (PAD) y diabetes tenían una probabilidad 5,48 veces mayor de amputación no traumática tras ajuste multivariable (HR ajustado), y un riesgo compuesto de eventos en extremidades inferiores 5,53 veces mayor en comparación con quienes no presentaban PAD. Otro estudio realizado en West Virginia reportó que pacientes con PAD tenían 12,3 veces más probabilidades de cualquier amputación frente a aquellos con solo diabetes, y hasta 51,8 veces más si presentaban ambas condiciones (26).

En contraste, en el presente estudio, la presencia de úlceras no mostró una asociación estadísticamente significativa con la amputación, con un OR ajustado de 0,56 (IC 95 % = 0,13–2,33). Aunque este resultado podría parecer contraintuitivo, es posible que el manejo clínico oportuno y adecuado de las úlceras en etapas iniciales haya mitigado su impacto en el riesgo de amputación, o que su efecto esté mediado por otros factores de mayor peso como la neuropatía o la vasculopatía. En este contexto, la literatura ha señalado que la atención temprana de las úlceras del pie diabético por equipos multidisciplinarios, integrados por medicina interna, cirugía, enfermería, nutrición y rehabilitación, se asocia con una reducción tanto en la tasa global de amputaciones como en la necesidad de amputaciones mayores, favoreciendo procedimientos más conservadores.

Si bien el presente estudio no evaluó de forma específica la estructura organizacional del manejo del pie diabético en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, es plausible que la intervención clínica temprana y el seguimiento hospitalario hayan contribuido a limitar la progresión de las úlceras hacia estadios avanzados que requirieran amputación, lo que podría explicar la falta de asociación estadística observada en el modelo multivariado. Sin embargo, un metaanálisis que incluyó 32 estudios y 9,934 pacientes con amputaciones encontró que el antecedente de úlcera previa se asoció significativamente con una mayor probabilidad de amputación (OR = 2,69; IC 95 % =

1,93–3,74; $p < 0,001$) (26). Asimismo, Chamberlain *et al.* (27), en un estudio nacional en Escocia con 233 459 personas con diabetes, identificaron el antecedente de úlcera como predictor significativo de menor sobrevida libre de amputación, con HR ajustados de 1,65 a 2,09 dependiendo del tipo de diabetes.

Finalmente, la nefropatía presentó un OR ajustado de 2,58 (IC 95% = 1,146 – 5,8), indicando que los pacientes sin esta condición tienen un riesgo significativamente menor de amputación. Estos resultados son consistentes con los obtenidos por Ramstrand *et al.* (19) donde los pacientes con una tasa de filtración glomerular baja, indicativa de nefropatía, presentaron un mayor riesgo de amputación 0,98 (IC 95 % = 0,97–0,99).

Estos resultados refuerzan la necesidad de estrategias clínicas dirigidas a identificar y tratar factores de riesgo específicos como neuropatía, vasculopatía, infección y úlceras para disminuir la incidencia de amputaciones en pacientes con pie diabético.

Conclusiones

Se requiere un fortalecimiento urgente de los programas de cribado y detección temprana de neuropatía y vasculopatía periférica en pacientes diagnosticados con diabetes *mellitus*, especialmente en el nororiente colombiano, dado que estas condiciones se identificaron como los principales predictores de amputación en la cohorte analizada. Los hallazgos de este estudio resaltan la importancia de implementar estrategias preventivas dirigidas a la identificación oportuna de factores modificables que permitan reducir el riesgo de desenlaces severos como la amputación.

En el presente estudio se evidenció que, aunque la prevalencia de diabetes *mellitus* en el HUEM durante el año 2020 fue baja, existen factores clínicos y sociodemográficos significativamente asociados con el riesgo de amputación en pacientes con pie diabético. La neuropatía, la vasculopatía y la nefropatía mostraron asociaciones estadísticamente significativas como predictores de amputación. Asimismo, el IMC bajo en los pacientes amputados sugiere que la desnutrición podría constituir un factor de riesgo relevante en contextos

socioeconómicos vulnerables, en contraste con lo reportado en países desarrollados, donde predominan el sobrepeso y la obesidad.

Es importante considerar que el periodo analizado coincidió con la pandemia por COVID-19, la cual impactó de manera significativa la atención en salud a nivel mundial y nacional. Las restricciones en el acceso a los servicios de salud, la priorización de la atención de pacientes con COVID-19 y la disminución de las consultas presenciales pudieron haber influido en la detección, seguimiento y manejo de pacientes con diabetes *mellitus* y sus complicaciones, lo que podría explicar parcialmente la baja prevalencia observada en la institución durante el periodo de estudio. Por ello, los resultados deben interpretarse con cautela, considerando este contexto excepcional.

Otras variables como la edad, el tabaquismo y la presencia de úlceras no mostraron asociación estadísticamente significativa con la amputación en esta cohorte; sin embargo, su evaluación continúa siendo relevante en el abordaje clínico individual debido a su papel en la fisiopatología del pie diabético.

En conclusión, el manejo del pie diabético debe ser integral, preventivo y centrado en la detección temprana de neuropatía y vasculopatía periférica, la evaluación del estado nutricional, la educación del paciente y el trabajo multidisciplinario. Se recomienda el fortalecimiento de las políticas públicas orientadas a la atención temprana y al control de factores modificables, así como la promoción de estudios epidemiológicos regionales que permitan adaptar estrategias de prevención y manejo a la realidad local.

Contribución de los autores

Andrés Eloy Galvis-Jaimes: conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, redacción del borrador original, administración del proyecto y curaduría de datos; Darío Mendoza-Romero: metodología, análisis formal, validación, supervisión, redacción, revisión y edición; Juan Andrés Galvis-Sanabria: investigación, curaduría de datos, revisión de literatura científica (como parte de recursos o investigación), análisis formal, redacción, revisión, edición, y visualización;

Yeraldine Lotero-Londoño: investigación, curaduría de datos, recursos, redacción del borrador original, redacción, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que la financiación del estudio se realizó mediante recursos propios.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la realización y publicación de este estudio.

Implicaciones éticas

Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Erasmo Meoz, mediante el acta número 32-2021, la cual fue firmada por los miembros del comité y adjuntada a la presente publicación.

Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en registros clínicos, no se requirió consentimiento informado individual, de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Se salvaguardó la confidencialidad, integridad y anonimato de los datos de los pacientes en cumplimiento de la normativa ética nacional e internacional aplicable. Los autores declaran que no existen conflictos de interés y que se han seguido rigurosamente los principios éticos para la investigación en seres humanos.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre diabetes 2019 [Internet]. Ginebra: OMS;2020 [Citado 12 febrero 2025]. Disponible en <https://www.who.int/entity/diabetes/global-report/es/index.html>.
- [2] Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes [Internet]. Ginebra: OMS; 2016 [Citado 12 febrero 2025]. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>
- [3] International Diabetes Federation. Datos y cifras sobre la diabetes [Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; [Citado 14 febrero 2025]. Disponible en <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- [4] Calvagno MS. Pie diabético. Recomendaciones de la federación internacional de diabetes 2017. *Rev Soc Arg Diabetes*. 2018;52(1):01–03. <https://doi.org/10.47196/diab.v52i1.78>
- [5] Díaz-Rodríguez JJ. Aspectos clínicos y fisiopatológicos del pie diabético. *Med Int Méx*. 2021;37(4):540–550. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i4.3298>
- [6] Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017;49(2):106–116. <https://doi.org/10.1080/07853890.2016.1231932>
- [7] Triana-Ricci R. Pie diabético. Fisiopatología y consecuencias. *Rev Colomb Ortop Traumatol*. 2014;28(4):143–153. <https://doi.org/10.1016/j.rccot.2015.04.006>
- [8] Enciso-Rojas AD. Factores de riesgo asociados al pie diabético. *Rev Virtual Soc Parag Med Int*. 2016;3(2):58–70. [https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03\(02\)58-070](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2016.03(02)58-070)
- [9] Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Proyecciones de población [Internet]. Gobernador.co. [Citado 18 junio 2025]. Disponible en <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/proyecciones-de-poblacion>
- [10] Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo (CAC). Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2020 [Internet]. Bogotá D.C.: CAC; 2021 [Citado 23 enero 2025]. Disponible en <https://cuentadealtocosto.org/erc/situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-la-hipertension-arterial-y-la-diabetes-mellitus-en-colombia-2020/>
- [11] Yang B, Zha X, Ding Y. Risk factors associated with amputation for patients with diabetic foot ulcers: A retrospective study. *Diabet Metab Syndr Obes*. 2024;17(2024):4201–4209. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S490614>
- [12] Trujillo-Hernández B, Trujillo-Magallón E, Trujillo-Magallón M, Brizuela-Araujo CA, García-Medina MA, González-Jiménez MA, López-Peña GA, Minakata-Nieto J, Rincón-Gutiérrez LA, Tintos-Rueda T, Torres-Velasco R, Vásquez C, Guzmán-Esquivel J. Frecuencia del síndrome metabólico y factores de riesgo en adultos con y sin diabetes mellitus e hipertensión arterial. *Rev. salud pública* [Internet]. 2017;19(5):609–16. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n5.56960>
- [13] Arteaga D, Latorre-Santos C, Ináñez-Pinilla M, Ballesteros-Cabrera MP, Barón LY, Velosa SA, et al. Prevalence of type 2 diabetes, overweight, obesity, and metabolic syndrome in adults in Bogotá, Colombia, 2022–2023: A cross-sectional population survey. *Ann Glob Health*. 2024;90(1):1–9. <https://doi.org/10.5334/aogh.4539>
- [14] Puchner KP, Lopez-Ridaura R, Ortiz-Panozo E, Vieitez I, Lajous M. Stature is inversely associated with self-reported diabetes in middle-aged Mexican women. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e32. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.32>
- [15] Shrestha S, Rasmussen SH, Pottegård A, Ängquist LH, Jess T, Allin KH, et al. Associations between adult height and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Epidemiol Community Health*. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- 2019;73(7):681–688. <https://doi.org/10.1136/jech-2018-211567>
- [16] Tseng CH. Prevalence of lower-extremity amputation among patients with diabetes mellitus: Is height a factor? *Can Med Assoc J.* 2006;174(3):319–323. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050680>
- [17] Parra-Acosta JC, Ávila-Jiménez L, Monroy-Noyola A, Gómez-Galicia DL, Álvarez-Escobedo D, Toledano-Jaimes C. Evaluación de aspectos clínicos relacionados con la amputación de miembros inferiores en personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 en México. *Rev Fac Med Hum.* 2023;23(4):32–40. <https://doi.org/10.25176/RFMH.v23i4.5980>
- [18] Rosboth S, Lechleitner M, Oberaigner W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes—a systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;4(1):e00175. <https://doi.org/10.1002/edm2.175>
- [19] Ramstrand S, Carlberg M, Jarl G, Johannesson A, Hiyoshi A, Jansson S. Exploring potential risk factors for lower limb amputation in people with diabetes—A national observational cohort study in Sweden. *J Foot Ankle Res.* 2024;17(3):e70005. <https://doi.org/10.1002/jfa2.70005>
- [20] Liu M, Zhang W, Yan Z, Yuan X. Smoking increases the risk of diabetic foot amputation: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):1680–1685. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5538>
- [21] Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Circulation.* 2015;132(19):1795–804. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926>
- [22] Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, Youssef AM, Subhani SN, Ibrahim HM, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124446. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124446>
- [23] Stergioti A, Manganas K, Tzeravini E, Kosta O, Eleftheriadou I, Tentolouris A. Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetes: Implications for diabetic foot ulcers, amputations, and survival. *Int J Low Extrem Wounds.* 2025;24(4):781–788. <https://doi.org/10.1177/15347346251357070>
- [24] Li FR, Yang HL, Zhou R, Zheng JZ, Chen GC, Zou MC, et al. Diabetes duration and glycaemic control as predictors of cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(6):1361–1370. <https://doi.org/10.1111/dom.14348>
- [25] Badjatiya A, Merrill P, Buse JB, Goodman SG, Katona B, Iqbal N, et al. Clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: Results from the EXSCEL Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(12):e008018. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008018>
- [26] Minc SD, Thibault D, Smith GS, Marone L. Understanding risk factors for amputation in patients with diabetes and/or peripheral arterial disease in a highly rural state. *J Vasc Sur.* 2020;72(1):e142–e143. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.251>
- [27] Chamberlain RC, Fleetwood K, Wild SH, Colhoun HM, Lindsay RS, Petrie JR, et al. Foot ulcer and risk of lower limb amputation or death in people with diabetes: a national population-based retrospective cohort study. *Diabet Care.* 2022;45(1):83–91. <https://doi.org/10.2337/dc21-1596>

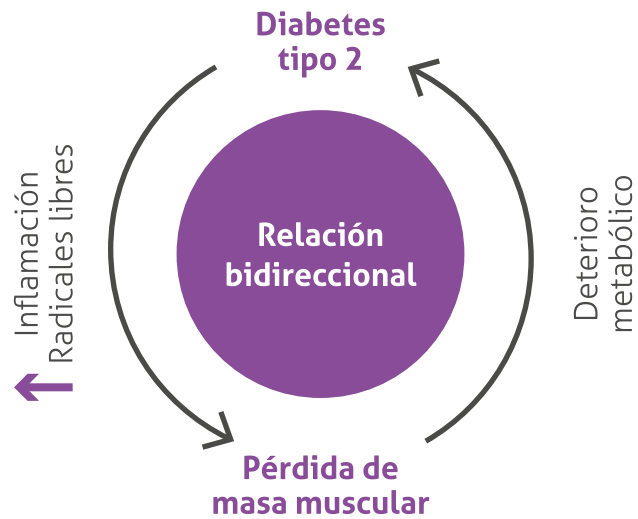
La masa muscular en las personas con diabetes tipo 2: **¡Más que un indicador del estado nutricional!**



El músculo esquelético, es el principal tejido sensible a la insulina y capta **cerca del 80 % de la glucosa postprandial**. Su pérdida reduce la eficiencia del control glucémico¹⁻⁵.

Una menor masa muscular incrementa de **1,2 a 2 veces** el riesgo de diabetes tipo 2, independientemente del tejido adiposo²⁻⁴

En adultos con diabetes tipo 2, una baja masa muscular se asocia con un **pobre control glucémico y un mayor estrés oxidativo**^{5,6}



Adaptado de: Alabadi B, et al. Nutrients. 2023;15(14):3167



La salud muscular no es solo funcional, **sino también metabólica**. Su preservación es clave para el control glucémico y el manejo integral de la diabetes⁵.

PROWHEY DM POLVO Y LÍQUIDO: fórmulas nutricionales hiperproteicas (26 % VCT*), con proteína de suero de leche como fuente proteica**

La proteína de suero de leche contribuye a:

- La formación de masa muscular⁷
- Reducir el catabolismo proteico muscular por su contenido de leucina⁸

*VCT: Valor Calórico Total

**Estos productos son APME (Alimentos para propósitos médicos especiales) Material dirigido exclusivamente a profesionales de la salud

PROWHEY DM: 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 cerebro vascular, y que no logran suplir sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. **RSA-0035217-2024**
PROWHEY DM LÍQUIDO: Alimento para propósitos médicos especiales líquido, polimérico, normocalórico, hiperproteico, a base de maltodextrina, aceites vegetales, con proteína de leche y 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 cerebro vascular y que no logran suplir sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. **RSA-0035715-2025**

Referencias: 1) Merz KE, et al. Compr Physiol. 2020;10(3):785-809. 2) Haines MS, et al. Nutr Diabetes. 2022;12(1):29. 3) Xu Y, et al. Diabetol Metab Syndr. 2023;15(1):53. 4) Son JW, et al. Diabetologia. 2017;60(5):865-872. 5) Alabadi B, et al. Nutrients. 2023;15(14):3167. 6) Sugimoto K, et al. J Diabetes Investig. 2019;10(6):1471-1479. 7) López-Daza D, et al. Endocrinol Diabetes Nutr. 2024;71(7):308-16. 8) Manders RJ, et al. Nutrients. 2012;4(11):1664-78.

Revisión

Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa

Franklin José Espitia de la Hoz  ^{1,2,3}

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Sport Medical Center, Armenia y Pereira, Colombia

²Departamento de Sexología Clínica, Hathor, Clínica Sexológica, Armenia y Pereira, Colombia

³Departamento de Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico,
Urogolyn Care Eje Cafetero, Armenia y Pereira, Colombia

Cómo citar: Espitia De La Hoz FJ. Hipotiroidismo gestacional, actualización diagnóstica y terapéutica: revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e946. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.946>

Recibido: 06/Abril/2025

Aceptado: 11/Diciembre/2025

Publicado: 04/Marzo/2026

Resumen

Contexto: el hipotiroidismo gestacional se asocia a complicaciones del embarazo y retrasos en el desarrollo del feto.

Objetivo: describir las pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional.

Materiales y métodos: se realizó una exploración de la literatura científica en diversas bases de datos electrónicas (Medline, Ebsco, Embase y demás), con la ayuda de términos de búsqueda libres y estandarizados. Se valoró la adecuación de la certeza por publicación y para el sostén de la evidencia, la cual fue resumida de forma narrativa. Se incluyeron 88 artículos.


Resultados: el hipotiroidismo es el más frecuente desorden de la tiroides en el embarazo y se asocia con resultados gestacionales adversos y deterioro cerebral del feto. En la gestación, las pruebas de laboratorio de la función tiroidea (tiroxina, triyodotironina, hormona estimulante de la tiroides (*TSH*)) deben ser interpretadas con relación a la edad gestacional. La existencia de anticuerpos antitiroideos confirma el diagnóstico de afección autoinmune de la tiroides. Las gestantes con hipotiroidismo clínico se tratan con levotiroxina, con la respectiva monitorización, para sostener la *TSH* en el nivel definido del trimestre y evitar un tratamiento excesivo o insuficiente.

Conclusiones: el hipotiroidismo gestacional es una patología potencialmente peligrosa para el binomio madre-hijo, siendo fácilmente diagnosticada. En la actualidad se cuenta con una terapéutica efectiva y segura, lo cual requiere de la toma de decisiones consensuadas, con el propósito de considerar los riesgos y beneficios de la terapéutica instaurada, tanto para la gestante como para el feto.

Palabras clave: hipotiroidismo, embarazo, diagnóstico, hormonas tiroideas, tirotrópica, terapéutica.

Destacados

- La hormona tiroidea es crucial para regular el metabolismo de las mujeres en la gestación.
- El hipotiroidismo primario gestacional se caracteriza por presentar niveles de TSH altos, con valores de T4 libre normales (subclínico) o bajos (manifiesto).
- Es clara la evidencia acerca de las implicaciones negativas del hipotiroidismo gestacional en el binomio materno-fetal.
- El tratamiento del hipotiroidismo gestacional consiste en el reemplazo adecuado de hormona tiroidea con levotiroxina.

 **Correspondencia:** Franklin José Espitia De La Hoz, carrera 12 #0-75, consultorio 517, Clínica del Café, Armenia, Quindío, Colombia. Correo-e: espitiafranklin71@gmail.com

Gestational hypothyroidism, diagnostic and therapeutic update: Narrative review

Abstract

Background: Gestational hypothyroidism is associated with pregnancy complications and fetal developmental delays.

Purpose: to describe the diagnostic and therapeutic guidelines for gestational hypothyroidism.

Materials and methods: A search of scientific literature was conducted in various electronic databases (Medline, EBSCO, Embase, and others) using free and standardized search terms. Adequacy of certainty was assessed for each publication and for supporting evidence, which was summarized narratively.

Results: Eighty-eight articles were included. Hypothyroidism is the most common thyroid disorder in pregnancy; it is associated with adverse gestational outcomes and fetal brain damage. During pregnancy, laboratory tests of thyroid function (thyroxine, triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone/TSH) should be interpreted in relation to gestational age. The presence of antithyroid antibodies confirms the diagnosis of autoimmune thyroid disease. Pregnant women with clinical hypothyroidism are treated with levothyroxine, with appropriate monitoring, to maintain TSH levels at the defined level for the trimester and avoid over- or undertreatment.

Conclusions: Gestational hypothyroidism is a potentially dangerous condition for the mother-child relationship and is easily diagnosed. Effective and safe treatment is currently available, which requires consensual decision-making, with the goal of considering the risks and benefits of the treatment for both the pregnant woman and the fetus.

Keywords: Hypothyroidism, Pregnancy, Diagnosis, Thyroid hormones, Thyrotropin, Therapeutics.

Highlights

- Thyroid hormone is crucial for regulating the metabolism of pregnant women.
- Gestational hypothyroidism is characterized by high TSH levels and free T4 levels normal (subclinical) or low (overt).
- There is clear evidence of the negative implications of gestational hypothyroidism for maternal-fetal relationships.
- Treatment for gestational hypothyroidism consists of adequate replacement of thyroid hormones with levothyroxine.

Introducción

El hipotiroidismo es una enfermedad metabólica, caracterizada por el descenso de la función de la glándula tiroidea, con el consiguiente descenso en la secreción de hormonas tiroideas (1). Es una de las patologías crónicas más frecuentes en las mujeres durante la gestación (2).

A lo largo del embarazo se producen cambios fisiológicos para nutrir al feto y preparar a la madre para el parto. Algunos de estos cambios influyen en los valores bioquímicos normales, mientras que otros pueden imitar síntomas de una enfermedad (2-3). Es importante diferenciar entre los cambios fisiológicos normales y los patológicos (3).

La triyodotironina (T3) libre y la tiroxina (T4) son hormonas fisiológicamente importantes, al ser las principales determinantes de si una persona es eutiroides o no (4). Los cambios tiroideos durante el

embarazo caracterizan un incremento en la síntesis de la globulina transportadora de tiroxina (del inglés *TBG, thyroxine-binding globulin*) a nivel hepático, esto resulta en niveles elevados de T4 y T3 totales; las que disminuyen en el segundo y tercer trimestre de gestación (5).

Las concentraciones séricas de la hormona estimulante de la tiroides (*TSH, thyroid-stimulating hormone*, según sus siglas en inglés) disminuyen ligeramente en el primer trimestre del embarazo, en respuesta a los efectos tirotrópicos del aumento en los niveles de la hormona gonadotropina coriónica humana (*hCG*, según sus siglas en inglés); y los niveles de *TSH* vuelven a aumentar al final del primer trimestre (el límite superior se reduce al menos 1 $\mu\text{U/mL}$ del valor poblacional normal en comparación con el nivel de 4,0 $\mu\text{U/mL}$ en la mujer no embarazada) (6).

En la gestación, son vitales las hormonas tiroideas, tanto para el adecuado desarrollo y crecimiento fetal, como para la fisiología de la materna (7). El déficit en la concentración de la T4 es eventualmente perjudicial para el progreso neurológico del feto a lo largo de todo el embarazo, especialmente antes de la mitad de la gestación, debido a que la progenitora es la fuente exclusiva de T4 en esta etapa gestacional, para el cerebro fetal en desarrollo (1, 7-8).

Otro cambio importante durante el embarazo es una relativa deficiencia de yodo, secundario al transporte activo de este desde la madre a la unidad feto-placentaria, y a la mayor excreción en la orina (5).

En la actualidad, la recomendación unánime es que el hipotiroidismo manifiesto, en mujeres embarazadas, se trate para prevenir las potenciales y catastróficas complicaciones en el binomio madre-feto, como son: aborto espontáneo, anemia, desprendimiento prematuro de placenta, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, cesárea, muerte fetal, preeclampsia, parto prematuro y hemorragia posparto (1, 9). El importante papel de las hormonas tiroideas maternas y los efectos adversos del hipotiroidismo gestacional, cuando no se trata, se ha evidenciado con relación al cretinismo en niños nacidos de madres con hipotiroidismo severo causado por deficiencia de yodo (10). Otros investigadores han fundamentado los riesgos de resultados fetales adversos asociados con el hipotiroidismo materno no tratado, como son: aumento del riesgo de aborto, bajo peso o muerte fetal y parto prematuro (11-13).

El hipotiroidismo diagnosticado durante el embarazo se trata de acuerdo con los niveles séricos de TSH (14). La levotiroxina debe titularse a lo largo del tratamiento para ajustar los niveles de TSH, las concentraciones deben mantenerse $\leq 2,5$ $\mu\text{U/mL}$ en el primer trimestre y $\leq 3,0$ $\mu\text{U/mL}$ en el segundo y tercer trimestre (1, 6, 9).

A pesar de existir múltiples publicaciones acerca del hipotiroidismo gestacional, en Colombia hasta ahora hay pocas investigaciones dedicadas a establecer las directrices diagnósticas y terapéuticas a la luz de los últimos consensos y recomendaciones, por lo que el objetivo de esta investigación se basa en describir las más recientes pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional.

Materiales y métodos

Las estrategias utilizadas al escribir este artículo incluyen considerar publicaciones de investigación expuestas en revistas indexadas en plataformas reconocidas, confiables y auténticas. La pregunta de investigación es: en las mujeres embarazadas con hipotiroidismo, ¿cuál es el abordaje diagnóstico y terapéutico más recomendado a la luz de la más reciente evidencia? La pregunta se depuró mediante la consulta a tres especialistas en medicina materno-fetal del país.

En los criterios de inclusión se consideraron los siguientes tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, casos, controles, estudios de cohorte y estudios observacionales que dieran respuesta a la pregunta de investigación, publicados en los idiomas español e inglés, con disponibilidad del texto completo para su absoluta y total evaluación al integrarlos en la revisión. Se excluyeron los protocolos, estudios que no se desarrollaron en centros de nivel III y mujeres con hipotiroidismo preexistente al embarazo.

Tipo de población: investigaciones que incluyeron mujeres embarazadas adultas con hipotiroidismo gestacional, diagnosticado según las sugerencias de la Asociación Americana de Tiroides (ATA, del inglés *American Thyroid Association*) (9).

Tipo de intervención: la revisión de interés giró alrededor del diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una exhaustiva búsqueda de la literatura científica a través de las siguientes bases de datos: Ebsco, Embase (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud – BVS, interfaz iAHx), MEDES, Medline vía Pub-Med, OVID, Scopus, WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal y ClinicalTrials.gov.

Los términos de búsqueda usados, a modo de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS), fueron: “*hypothyroidism in pregnancy*”,

“maternal hypothyroidism”, “hypothyroidism during pregnancy”, “Thyroid Disease in Pregnancy [Mesh] y “Therapeutics”. Los términos de interés asociados con la ayuda del operador booleano “OR” fueron: “thyroid hormones during pregnancy”, “thyroid disorders in pregnancy”, “maternal thyroid deficiency”, “subclinical hypothyroidism in pregnancy”, y “Neonatal anomalies in pregnancies affected by hypothyroidism”. Posteriormente, la agrupación de términos de búsqueda que definieron la población fue unida con los términos de salud de interés a través del operador booleano “AND”. La búsqueda se restringió a literatura científica publicada desde el 1 de enero de 1980 al 31 de enero del año 2025.

Los términos utilizados para indagación se ajustaron acorde a la plataforma de búsqueda de las bases de datos electrónicas consultadas. Se utilizaron filtros en relación con la disponibilidad, fecha de publicación, texto (resumen), tipo de estudio e idioma, según lo descrito anteriormente. De la misma manera, se realizó un rastreo manual en “bola de nieve” con base en el listado de referencias de cada artículo escogido por los revisores, en búsqueda de otras publicaciones que se ajustaran a los criterios de cribado planteados con anterioridad.

Tamización de referencias y selección de estudios

Anterior al comienzo del proceso, se socializaron los criterios de escogencia de la literatura científica y se esclarecieron los interrogantes respecto de la manera de escogencia. El tamizado de las referencias fue llevado a cabo por tres investigadores externos a la investigación (JFE, RST y ODB) de manera independiente, sin enterarse de los resultados de los demás. Después, se confrontaron las publicaciones seleccionadas por los revisores, las inquietudes respecto a la recopilación de los manuscritos se resolvieron mediante consenso entre los tres revisores, evaluando de nuevo título y resumen, y cuando se requirió más información, se evaluó el artículo completo para tomar la determinación de incluir o no los artículos. En caso de disconformidad, se acudió a un cuarto consultor (FEU).

Aspectos éticos. En presencia de una revisión narrativa de la literatura científica, se contempla como una investigación sin riesgo, conforme al artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993.

Resultados

La búsqueda y exploración en las diferentes bases de datos expresó una totalidad de 10302 referencias, después de eliminar los artículos duplicados quedaron disponibles 2881 artículos. Se revisaron los resúmenes y *abstract* según títulos y se procedió a la evaluación de los textos completos de acuerdo con los criterios de inclusión, de los cuales se decidió incluir 88 de los estudios resultantes de la búsqueda, para el análisis cualitativo y cuantitativo. En la figura 1 se resumen la selección y el número total de publicaciones incluidas en la revisión final.

Fisiología de la glándula tiroides durante en el embarazo

En la gestación suceden grandes transformaciones en la glándula tiroides, tanto en la morfología como en la función de la glándula, a expensas de un incremento de la TBG y la estimulación del receptor de tirotrópica (*TSHR*, según sus siglas en inglés), respaldado por la acción tirotrópica de los altos niveles circulantes de hCG, además del aumento en la actividad de desyodación de yodotironina de la placenta y en la concentración sérica de la globulina transportadora de tiroxina, lo cual requiere de mecanismos compensatorios para alcanzar el neoequilibrio inducido por la gestación, dándose un crecimiento variable de la glándula entre el 10% y el 40%, con aumento en la síntesis de hormonas tiroideas hasta del 50%, lo que exige un aumento en la necesidad de yodo para su producción (6, 15–17). El grado de aumento del volumen tiroideo es directamente proporcional al grado de carencia de yodo ($\approx 10\%$ en zonas ricas en yodo y $\approx 20\text{--}40\%$ en áreas con deficiencia). Los niveles de TBG alcanzan su punto máximo hacia la semana 16 de gestación, permaneciendo altos hasta el final (15–17). En la figura 2 se resumen las alteraciones fisiológicas de la función hormonal tiroidea a lo largo del embarazo.

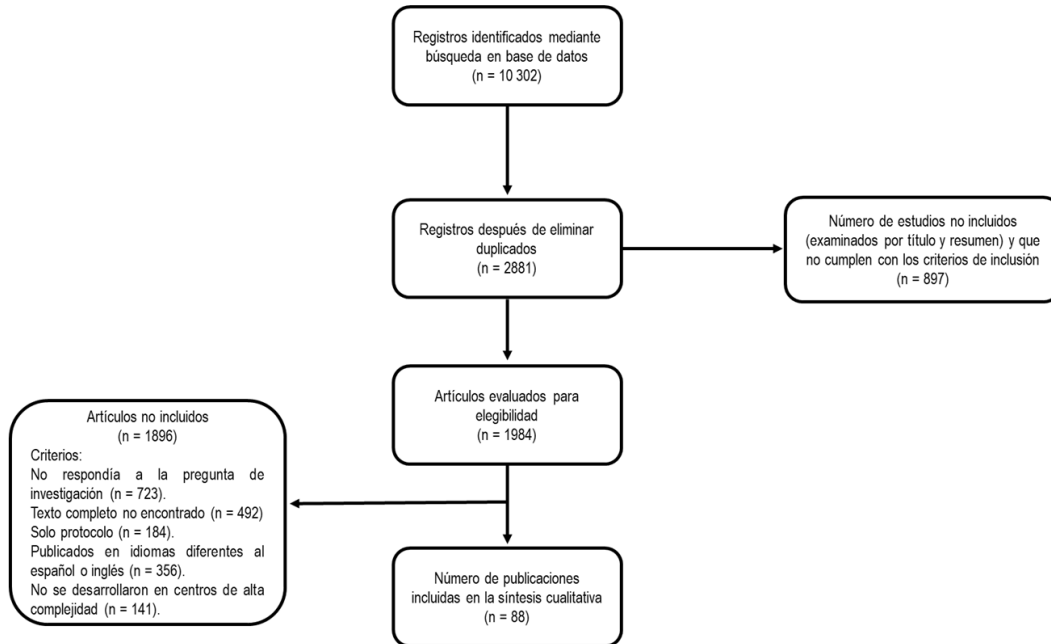


Figura 1. Flujograma PRISMA de tamización de las referencias seleccionadas

Fuente: elaboración propia.

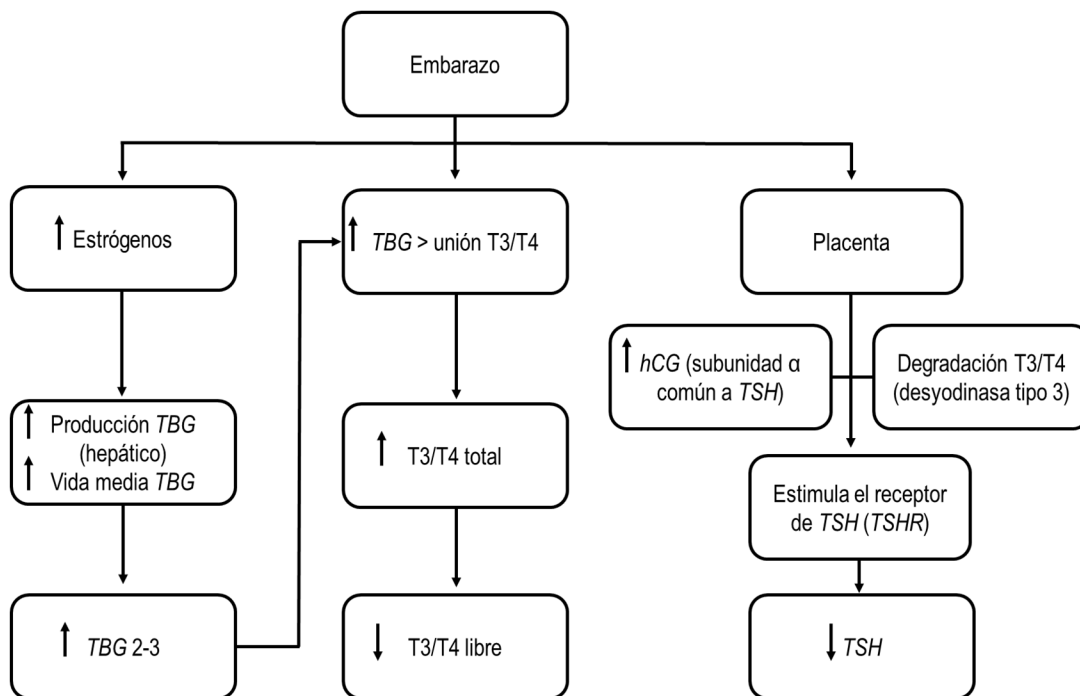


Figura 2. Alteraciones fisiológicas de las hormonas tiroideas en la gestación

Nota. hCG: hormona gonadotropina coriónica humana; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; TBG: globulina transportadora de tiroxina; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

Fuente: elaboración propia.

El hipotiroidismo en el embarazo es la segunda disfunción endocrina más prevalente, que le sigue a la diabetes *mellitus* (18–19). Su prevalencia varía, de manera amplia, según los diferentes criterios de diagnóstico y la población incluida, oscilando entre el 0 y el 13% para el hipotiroidismo clínico y entre el 1,5% y el 42,9% para el hipotiroidismo subclínico (1, 20–21). En el metaanálisis de Dong *et al.* (22), publicado en el año 2019, basado en las últimas recomendaciones de la ATA, se reportó una prevalencia del 0,50% para el hipotiroidismo clínico, del 3,47% para el hipotiroidismo subclínico y del 2,05% para el nivel bajo aislado de T4 libre.

Diagnóstico del hipotiroidismo gestacional

En el embarazo, la función de la glándula tiroidea presenta un aumento de la T4 en la semana 12, la cual disminuye gradualmente hacia la segunda mitad del embarazo; de tal manera que las fluctuaciones en los estudios de la función tiroidea en el transcurso de la gestación no siempre son patológicas, por lo tanto, diagnosticar y tratar la disfunción tiroidea en el curso del embarazo puede resultar en un verdadero desafío para los médicos (1, 6, 23–24).

En la fase inicial del embarazo, la *hCG* ejerce un efecto estimulante sobre la glándula tiroidea (25); lo cual resulta en que las concentraciones de la *TSH* materna disminuyen (26–27); por su parte, los valores de T3 total y T4 total aumentan desde el primer trimestre hasta el segundo trimestre, y luego este incremento casi se estabiliza, con una reducción mínima al final del embarazo (25–27).

Entre las semanas 10 y 12 de la gestación, la glándula tiroidea del feto se desarrolla y comienza su producción; sin embargo, hasta la semana 36 del embarazo, las hormonas tiroideas fetales no alcanzan los niveles de un adulto (28). Dado que las hormonas tiroideas pueden atravesar la placenta, desde el primer trimestre el feto necesita por completo de la madre para el transporte hormonal (29).

Se han descrito diferentes anticuerpos antitiroideos (T-Abs), pero hasta ahora solo tres (tiroglobulina (Tg), peroxidasa tiroidea (TPO) y el

TSHR) alcanzan relevancia clínica en el abordaje de las patologías autoinmunes de la tiroides, cuyos antígenos se localizan en la célula epitelial del folículo tiroideo (30–32).

La existencia de anticuerpos antitiroideos confirma el diagnóstico de patología autoinmune del tiroides (33). Esta es la razón por la cual se deben solicitar ante la sospecha de una enfermedad autoinmune tiroidea o ante condiciones clínicas que predisponen o precipitan una enfermedad autoinmune del tiroides, así como en el embarazo (33–34). En la tabla 1 se detallan los distintos tipos de anticuerpos antitiroideos, así como su significado y utilidad clínica.

Con relación a las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas, en la etapa gestacional, el hipotiroidismo se suele clasificar en: hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia aislada en el embarazo (41–43).

En el hipotiroidismo clínico, los niveles séricos de la *TSH* basal están invariablemente elevados (sobre del límite mayor de la normalidad), con niveles bajos de las hormonas tiroideas —tiroxina libre (T4L) y triyodotironina libre (T3L)—. En el hipotiroidismo subclínico hay un incremento de las concentraciones de la *TSH* con niveles normales de las hormonas tiroideas (44–45). En la hipotiroxinemia aislada en el embarazo se encuentra disminuida la tiroxina con concentraciones de *TSH* entre el rango normal (15).

Para hacer un correcto diagnóstico de hipotiroidismo gestacional, se han de instaurar las concentraciones séricas de normalidad propias para cada trimestre (6). Se ha establecido que el rango habitual de *TSH* durante el embarazo se restablece a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ a lo largo del primer trimestre y a 3,0 $\mu\text{U/mL}$ en el curso de los dos trimestres restantes (46–49). Desde 2011, las guías de la ATA recomendaron que los valores de *TSH* debían ser de 0,1 a 2,5 mUI/L, aunque pueden ser hasta de 0,08 mUI/L (primer trimestre), de 0,2 a 3,0 mUI/L (segundo trimestre) y de 0,3 a 3,5 mUI/L (tercer trimestre) (46–47). En la tabla 2 se reseñan los rangos de referencia de las hormonas tiroideas durante el embarazo.

Tabla 1. Tipos de anticuerpos antitiroideos, significado y utilidad clínica

Peroxidasa tiroidea (TPO–Ab)	Su detección señala autoinmunidad contra el tiroides y se asocia con la tiroiditis de Hashimoto. Puede aparecer de forma transitoria en la tiroiditis subaguda y en la tiroiditis posparto, o en personas eutiroideas (denota un significativo riesgo de desarrollar patología tiroidea) (35–36).
TSHR–Ab	Su presencia diagnostica la enfermedad de Graves en el diagnóstico diferencial del hipertiroidismo. Resulta de utilidad como factor pronóstico, ya que su permanencia positiva, luego del manejo médico con medicamentos antitiroideos, incrementa la probabilidad de recidiva. Es útil para prever la patología tiroidea fetal o neonatal en bebés de madres con antecedentes de enfermedad autoinmune del tiroides (37–38).
Tiroglobulina (Tg–Ab)	Es de fundamental importancia para corroborar los valores séricos de Tg en la vigilancia de pacientes con cáncer tiroideo (39–40).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Rangos de referencia de las hormonas tiroideas en la mujer

Hormonas tiroideas	No gestante	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
TSH ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	0,3–4,2	0,1–2,5	0,2–3,0	0,3–3,5
T4 total ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	5,0–12,0	7,5–15,0	9,0–17,5	8,0–18,0
T4 libre (pmol/L)	9–26	10–16	9–15,5	8–14,5
T3 total (ng/mL)	0,8–2,0	0,90–2,50	1,30–2,90	1,20–2,70
T3 libre (pmol/L)	2,6–5,7	3–7	3–5,5	2,5–5,5

Fuente: adaptado de (6, 50–53).

En las guías de 2014, la Asociación Europea de Tiroides recomienda valores máximos en los niveles séricos de TSH de 2,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (primer trimestre), 3,0 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (segundo trimestre) y 3,5 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (tercer trimestre) (48). Adicionalmente, en el diagnóstico y monitorización del hipotiroidismo gestacional se

sugiere evaluar la fracción metabólicamente activa (T4 libre), y eventualmente T4 total, dado que el incremento de la TBG arroja valores inferiores de la T4 libre (9, 49). De ahí sugieren que, en lugar de medir la T4 libre se mida la T4 total (con un rango de referencia ajustado al embarazo); por otro lado,

la determinación de la T4 libre durante el embarazo es muy variable y depende del método de análisis y la edad gestacional (6, 9, 49–50).

La ATA, en el año 2011, estableció los siguientes rangos para la TSH durante el embarazo: en el primer trimestre entre 0,1 y 2,5 $\mu\text{U/mL}$, en el segundo trimestre de 0,2 a 3,0 $\mu\text{U/mL}$ y en el tercer trimestre de 0,3 a 3,0 $\mu\text{U/mL}$ (50), sin embargo, luego de establecer que dichos rangos están influenciados por diferencias étnicas, raciales, ubicación geográfica e incluso nutricionales, en el año 2017 se determinó una recomendación que hasta la fecha es la más usada y es la utilización del valor de 0,4 $\mu\text{U/mL}$ como límite inferior normal y 4,0 $\mu\text{U/mL}$ como límite superior normal, siempre y cuando no se tengan valores de referencia en gestantes de dicha población, teniendo en cuenta el cálculo del rango de referencia de normalidad a gestantes que no presenten patología tiroidea, ni anticuerpos antitiroideos y con ingesta adecuada de yodo (9). En Reino Unido, el *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)* en sus propias directrices garantiza la evidencia clínica más reciente, en el documento “*Management of Thyroid Disorders in Pregnancy*” (51), se alinean con las pautas presentadas por la ATA en el año 2017 (9), en el sentido de que se puede usar un margen mayor de TSH de 4,0 $\mu\text{U/mL}$ en el marco de todo el embarazo.

Después de que se publicaron las directrices de la ATA de 2017, se informó que los resultados adversos del embarazo, con inclusión del aborto espontáneo y el parto prematuro, no aumentaban cuando las concentraciones de TSH eran menores a 4,0 $\mu\text{U/mL}$ (9).

En presencia de un valor de TSH superior a 2,5 $\mu\text{U/mL}$, se solicitan los niveles de T4 libre y de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (anti-TPO) (9, 49), para determinar la naturaleza autoinmune del hipotiroidismo. Basados en estos resultados de laboratorio se podrían realizar directrices más claras en el diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo gestacional (1, 52). En mujeres con anti-TPO, se ha observado una respuesta tiroidea alterada a la

hCG en términos de un aumento reducido de las hormonas tiroideas circulantes (53). Los anti-TPO se solicitan en toda paciente con hipotiroidismo subclínico y con patología nodular tiroidea si se sospecha el origen autoinmune, así como en mujeres con abortos frecuentes con o sin infertilidad (49, 54). En la figura 3 se resumen el abordaje diagnóstico de los trastornos tiroideos durante el embarazo.

Tratamiento del hipotiroidismo gestacional

A sabiendas de que el hipotiroidismo gestacional ejerce graves consecuencias perjudiciales sobre la madre y el feto, la tendencia es evitarlo a toda costa (52, 55–57). El hipotiroidismo gestacional subclínico, independientemente del estado de los anticuerpos antitiroideos, también debe tratarse dada su asociación con resultados adversos materno-fetales, ya que el hipotiroidismo subclínico, no tratado a lo largo del embarazo, se relaciona con un riesgo superior de aborto espontáneo, preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro y feto pequeño para la edad gestacional (9, 58–60).

El tratamiento del hipotiroidismo gestacional incluye la administración de levotiroxina, ya que la triyodotironina no atraviesa la placenta (61–63). Las mujeres gestantes con antecedente de hipotiroidismo pregestacional necesitan aumentar la dosis de levotiroxina antes del embarazo, para garantizar el adecuado funcionamiento de la glándula tiroidea (64). A lo largo del embarazo, es importante controlar el funcionamiento de la glándula tiroidea cada 6–8 semanas en las primeras 20 semanas, para lograr como objetivo concentraciones séricas de TSH en la mitad inferior del rango de referencia específico del trimestre y, si no posible realizar el seguimiento, la TSH debe mantenerse $\leq 2,5 \mu\text{U/mL}$ en el primer trimestre y $\leq 3,0 \mu\text{U/mL}$ en el segundo y tercer trimestre (9, 64–65). En la tabla 3 se describe la dosis adecuada de la levotiroxina para el tratamiento del hipotiroidismo recién descubierto durante el embarazo.

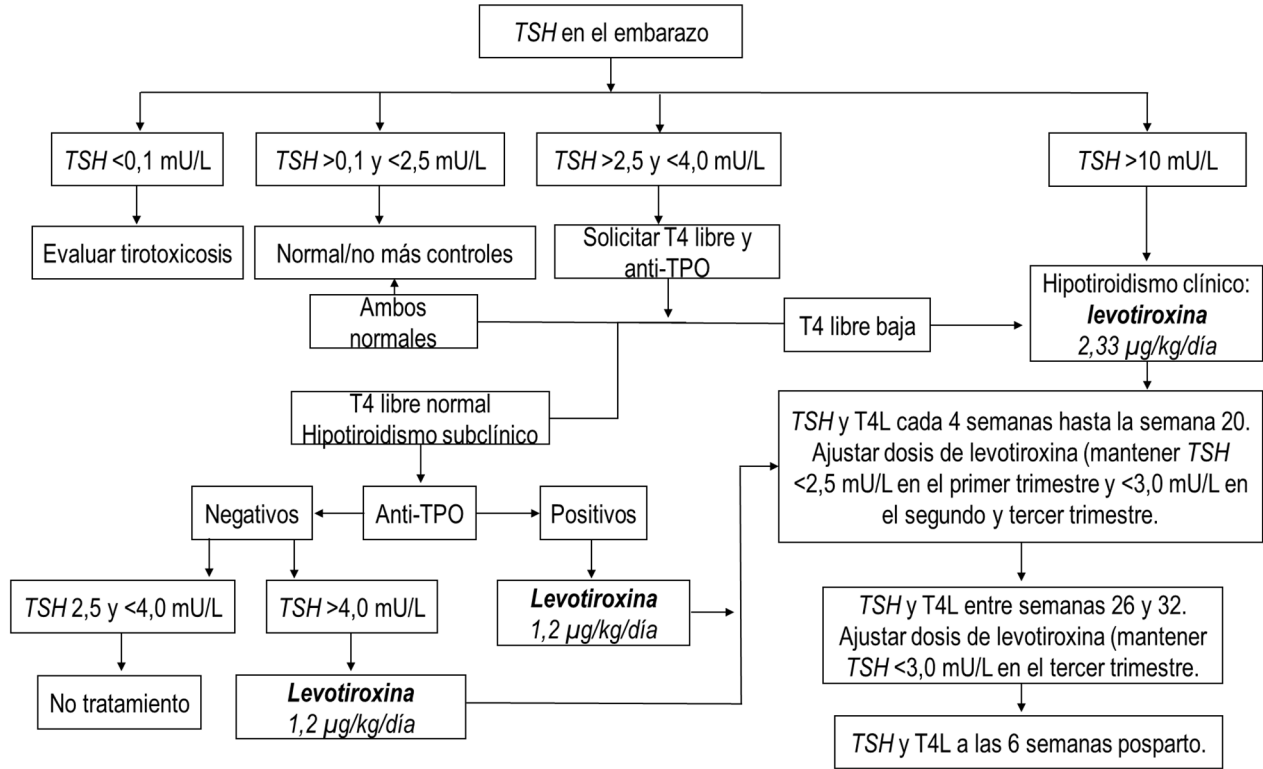


Figura 3. Abordaje diagnóstico de los trastornos tiroideos durante el embarazo

Fuente: adaptado y modificado de (9, 50-52).

Tabla 3. Dosis de levotiroxina adecuada para el tratamiento del hipotiroidismo recién descubierto durante el embarazo

Niveles de TSH	Dosis de inicio de levotiroxina
<math>< 4,0 \text{ μU/mL}</math>	1,2 μg/kg/día
4,0-10 μU/mL	1,42 μg/kg/día
>10 μU/mL	2,33 μg/kg/día

Fuente: adaptado de (66).

Al adoptarse este enfoque terapéutico, las gestantes alcanzarán de forma rápida el estado eutiroideo, evitando incrementos adicionales y, probablemente, riesgos obstétricos futuros (14, 66). En las gestantes previamente hipotiroideas, se ha de incrementar la dosis de levotiroxina un 30% al confirmarse el embarazo, esto se refleja en un incremento promedio de 25 a 50 µg/día (1, 52, 64).

La levotiroxina es considerada como un “fármaco de índice terapéutico estrecho”, dado que un pequeño cambio en la dosis induce un cambio mucho mayor en la respuesta biológica. Es por eso que existe una amplia variedad en las concentraciones de las formulaciones de la levotiroxina, con el propósito de garantizar una proporción más exacta del ingrediente activo con respecto de la dosis indicada, así como una mayor estabilidad (vida media útil más larga) y criterios más estrictos para establecer la bioequivalencia con otras formulaciones de levotiroxina (67–69).

Al hacer ajustes de la dosis de levotiroxina no se recomienda romper las tabletas o cambiar entre formulaciones (marcas de productos) (70). Las pacientes deben seguir tomando la misma marca siempre que sea posible (71–72).

Para asegurar una adecuada absorción de la tableta de levotiroxina, esta debe ingerirse con el estómago vacío (de 30 a 60 minutos antes de la primera comida del día) (1, 52). Su buena absorción (entre el 70% y el 80% de la dosis ingerida) y su larga vida media plasmática (aproximadamente siete días) permiten alcanzar un nivel sérico constante con una dosis diaria única (1, 52, 73). Además de las tabletas, la levotiroxina también está disponible en diferentes formulaciones, incluyendo cápsulas de gelatina blanda y formulaciones líquidas, con un mejor perfil de absorción, menor requerimiento de ayuno y de no depender del pH para su absorción; de hecho, las cápsulas de gelatina blanda se disuelven rápidamente, liberando el principio activo con celeridad, mientras que las formulaciones líquidas no requieren desintegración ni disolución gástrica (su absorción es más completa y constante, incluso en casos de secreción gástrica alterada o malabsorción) (1, 73). Una opción del pasado era tomarse la mitad de la dosis 30 minutos antes del desayuno y la otra mitad a la hora de acostarse a dormir, asegurándose de que hayan pasado al

menos tres horas después de cenar; no obstante, esto iría en contravía con la recomendación de no partir las tabletas, adicionalmente, la vida media de la levotiroxina es larga, por lo que no se justifica fraccionar la dosis del día. Otra opción es tomar la dosis completa antes de acostarse a dormir, también asegurándose de que hayan pasado al menos tres horas después de cenar. Se podría tomar junto con 500 mg de vitamina C o con jugo de frutas cítricas (1), ya que ayudan a la absorción.

Al haber dejado claro que el hipotiroidismo gestacional no tratado tiene diversas consecuencias adversas, tanto para la madre como para el feto, se aclara que es mucho mayor el riesgo de muerte fetal en mujeres embarazadas con hipotiroidismo manifiesto (pregestacional) (45, 49, 55, 65). Por eso, se anexa la figura 4, con la intención de ampliar la actuación clínica en las pacientes gestantes diagnosticadas previamente con hipotiroidismo.

Debido a que las necesidades de yodo en la dieta aumentan aproximadamente un 50% durante el embarazo, se recomienda aumentar su ingesta diaria de 150 µg/día a 220 µg/día durante el embarazo, que idealmente ha de iniciarse tres meses antes de planeada la gestación. Además, debido a que las mujeres embarazadas, y en algunos casos las mujeres en edad fértil, presentan deficiencia de yodo a pesar de que la población general se considera con niveles suficientes, se busca prevenir los problemas de salud pública relacionados con el nivel inadecuado de yodo, al introducir la sustitución obligatoria de la sal por sal yodada; por eso, el yodo se recomienda solo para las gestantes que residen en regiones con deficiencia grave de este, ya sea por la incapacidad o inviabilidad de la yodación de la sal en dichas zonas. Se ha de fomentar el control periódico de los niveles séricos de hormonas tiroideas, en especial a lo largo de la fase inicial del embarazo. Se debe permitir y garantizar el seguimiento y la regulación de las dosis de los medicamentos prescritos y el mantenimiento del funcionamiento normal de la glándula tiroides (74).

En la actualidad, la hipotiroxinemia aislada durante el embarazo se define como la presencia de un valor de tiroxina libre (T4L) inferior al percentil 2,5 con un nivel de tirotropina (TSH) dentro del rango de referencia (41). Si bien algunos estudios

han demostrado que la terapia con levotiroxina, en mujeres embarazadas con hipotiroxinemia aislada, tiene un impacto positivo en el desarrollo intelectual

de la descendencia, aún no son concluyentes, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con levotiroxina para esta afección (41-42).

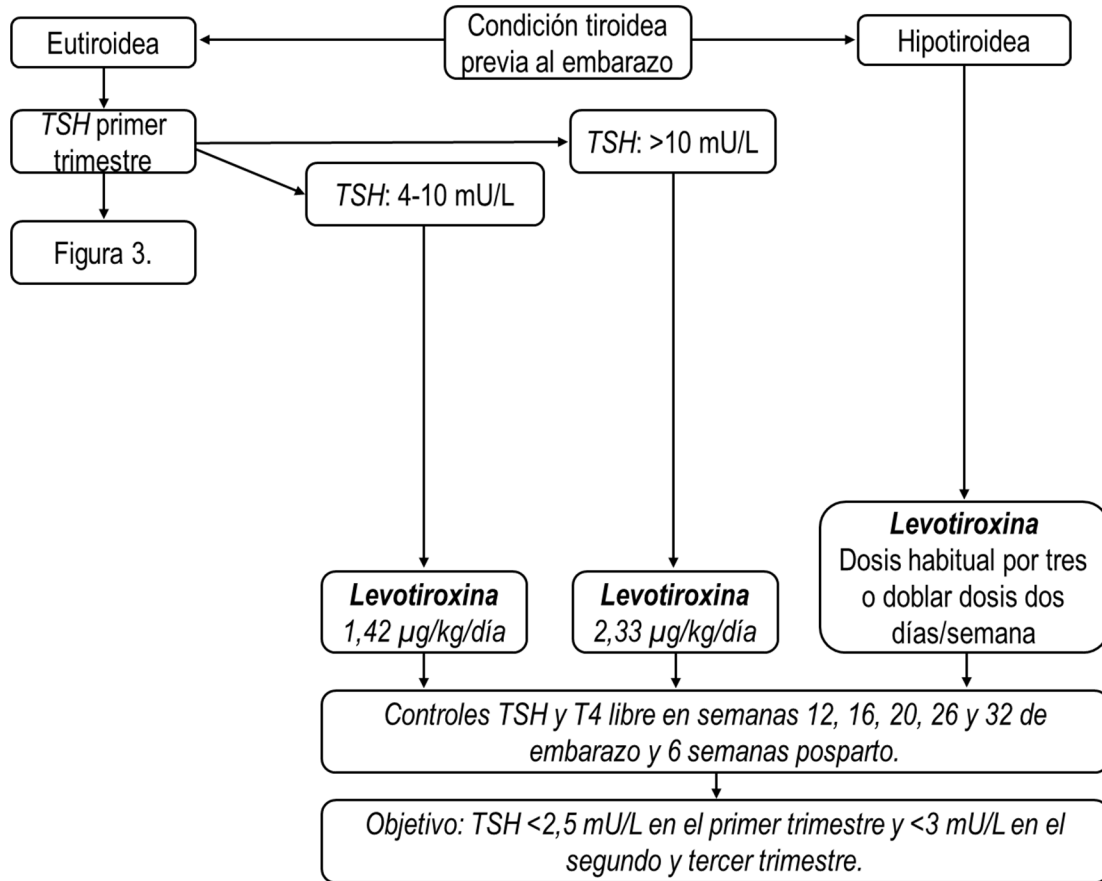


Figura 4. Actuación clínica en gestantes con diagnóstico hipotiroidismo manifiesto (pregestacional)

Fuente: adaptado de (45, 55, 65).

Según los avances de la 94ª Reunión Anual de la Asociación Americana de Tiroides (*Preview of the 94th Annual American Thyroid Association Meeting*), en las mujeres con hipotiroidismo manifiesto (pregestacional), una vez finalizada la gestación, la dosis de levotiroxina debe reducirse a la dosis previa a la concepción, con la cual se logró una *TSH* normal; mientras que aquellas mujeres con hipotiroidismo diagnosticado durante la gestación con *TSH* entre 4–10 mU/L y anticuerpos anti-TPO positivos o con *TSH* >10 mU/L, se recomienda reducir la dosis de la levotiroxina en un 30% y controlar la función tiroidea de seis a ocho semanas

después del parto. En presencia de *TSH* entre 4–10 mU/L y anticuerpos anti-TPO negativos o cuando la dosis de la levotiroxina es inferior a 50 µg/día, la recomendación es suspenderla y evaluar la *TSH* en seis u ocho semanas después del parto (figuras 3 y 4). No se referencia porque fue publicada el 7 julio de 2025, seis meses después de los criterios de búsqueda de esta revisión.

Discusión

Esta revisión narrativa hace una amplia y completa exploración de la literatura científica para

describir las pautas diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo gestacional, a la luz de la más reciente y acertada evidencia científica. Al ser la enfermedad tiroidea el segundo trastorno endocrino más común durante el embarazo, se convierte el hipotiroidismo gestacional en un verdadero desafío a la hora de atender a las mujeres gestantes, dadas las significativas implicaciones materno-fetales. La etiología más común de hipotiroidismo gestacional en áreas reabastecidas de yodo la constituye la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis Hashimoto) (75), de ahí la importancia de establecer la existencia o no de anticuerpos tiroideos (33–34). La *TSH* se debe medir al comienzo de la gestación (antes de la novena semana y, si se encuentra aumentada, se procede a evaluar la *T4L* y los anti-TPO, de esta forma se podrá definir si se trata de un hipotiroidismo franco o subclínico (9, 15, 17, 52).

Actualmente, durante el embarazo se prefiere determinar la concentración de la tiroxina total (*T4*) a la *T4* libre, tras un ajuste por un factor de 1,5 para compensar la elevación esperada de la *TBG* (9, 51–52), ya que no en todos los lugares se dispone de *T4* libre; además, a pesar de que se han utilizado diferentes pruebas para la valoración de la *T4* libre, ninguna la mide directamente, por lo que se recomienda llamarlas “pruebas de estimación de la *T4* libre” (1, 4, 6).

En cuanto al abordaje diagnóstico, la medida inicial y más confiable de la función tiroidea a lo largo de la gestación es el valor de la concentración sérica de la *TSH* (52, 76). Con relación a esto, la *ATA* en 2017 estableció los siguientes rangos de normalidad: para el primer trimestre entre 0,1 y 2,5 $\mu\text{U/mL}$, en el segundo trimestre entre 0,2 y 3,0 $\mu\text{U/mL}$ y en el tercer trimestre entre 0,3 y 3,0 $\mu\text{U/mL}$ (9), de tal manera que el límite superior normal de la *TSH* sea menor de 2,5 $\mu\text{U/mL}$ para el primer trimestre y menor de 3,0 $\mu\text{U/mL}$ para el segundo y el tercer trimestre. Cuando la población y los rangos normales específicos del trimestre no están disponibles, la *ATA* recomienda reducir el límite inferior de *TSH* en 0,4 $\mu\text{U/mL}$ y el límite superior en 0,5 $\mu\text{U/mL}$, lo cual correspondería al rango de referencia de *TSH* de 0,1 a 4,0 $\mu\text{U/mL}$ durante el primer trimestre, con un retorno gradual hacia el rango normal durante los trimestres segundo y tercero (9, 50); no obstante, guías más recientes y un consenso emergente entre organizaciones

profesionales, como el *RCOG* (51) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*ACOG*, según sus siglas en inglés) (56), recomiendan un umbral más alto de la *TSH*, y elevar el valor superior normal a 4 $\mu\text{U/mL}$ o una unidad menor del límite superior de referencia del laboratorio local. Este panorama cambiante ha llevado a algunas guías a excluir el rango de *TSH* de 2,5 a 4 $\mu\text{U/mL}$ de los parámetros de tratamiento para el hipotiroidismo subclínico. Con relación a esto, se sigue a la espera de las guías de la *ATA* de 2025.

Se ha encontrado una fuerte conexión entre los anticuerpos tiroideos (anti-TPO-Ab) y el incremento en las concentraciones séricas de la *TSH* en gestantes, donde las mujeres con anticuerpos positivos reportaron valores por encima de 4,2 $\mu\text{U/mL}$ (77). Con respecto a este punto, la *ATA* recomienda que el hipotiroidismo subclínico se trate en gestantes con anti-TPO positivos y *TSH* mayor a 2,5 $\mu\text{U/mL}$ (9). Así, se hace la observación de que tanto la figura 3 como este resumen, se basan en las guías de la *ATA* del 2017, y a fecha posterior a la presente revisión, han surgido guías donde se excluye tratar a gestantes con rango de *TSH* de 2,5 a 4 $\mu\text{U/mL}$, e incluso con anticuerpos TPO positivos (56).

En cuanto al abordaje terapéutico, el hipotiroidismo gestacional justifica el tratamiento con levotiroxina y la monitorización regular, con el propósito de mantener el nivel sérico de la *TSH* en el rango específico del trimestre (9, 52, 78–79), sin embargo, ajustados a la reflexión de Gietka-Czernel *et al.* (58) y a la espera de los resultados de futuros ensayos, los médicos deben tener en cuenta que la levotiroxina a dosis bajas (de 25 a 50 μg diarios), lo cual probablemente no sea perjudicial y podría ser beneficiosa, pero la implementación rutinaria de la terapia en todas las mujeres embarazadas con un nivel de *TSH* superior a 2,5 mU/L parece prematura.

A las mujeres en edad fértil que toman levotiroxina por hipotiroidismo clínico o subclínico, se les debe recomendar el aumento empírico de la dosis (entre un 25% y un 30%) tan pronto como tengan una prueba de embarazo positiva, para saciar las mayores exigencias en el embarazo (80). Esto se logra más fácilmente duplicando la dosis dos días a la semana. Además, se deben hacer exámenes regulares de la función tiroidea, cada cuatro

semanas hasta la semana 20 y, posteriormente, una vez por trimestre (9, 81).

Recientemente se han observado tasas más bajas de parto prematuro y mayor puntuación motora en los hijos de las mujeres con hipotiroidismo gestacional, cuando se tratan en presencia de $TSH > 4,0$ mUI/L con levotiroxina, en comparación con la observación o placebo en el primer trimestre (82). Así podrían esperarse mejores resultados obstétricos y del neurodesarrollo en la descendencia de mujeres con hipotiroidismo subclínico o hipotiroxinemia aislada en el embarazo, si la levotiroxina se inicia lo antes posible en el primer trimestre (41, 80), resultando relevante mantener parámetros tiroideos adecuados durante el embarazo, ya que el feto depende en gran medida de la hormona tiroidea materna durante la mayor parte del embarazo (52, 83-84).

Al haber un aumento en los requisitos de yodo en el curso de la gestación, tanto por el incremento en la producción de las hormonas tiroideas, así como del aumento en el aclaramiento renal de yodo, junto a las necesidades a nivel fetal; por lo tanto, las necesidades de yodo en la dieta son superiores en el marco de la gestación (85). Las mujeres con suficiente ingesta de yodo antes y durante el embarazo pueden adaptarse fácilmente a la mayor demanda de hormonas tiroideas a lo largo del embarazo; sin embargo, en las áreas de deficiencia de yodo, donde los requerimientos no se reponen de manera óptima, con frecuencia resulta en deficiencia materna y en efectos adversos en el feto. La recomendación es ingerir 250 µg diarios, con un máximo de 500 µg de yodo durante el embarazo (86).

Dado que las condiciones maternas adversas pueden inducir una reprogramación del desarrollo que predispone a la descendencia a enfermedades crónicas, incluidas las enfermedades cardiovasculares (ECV) como la hipertensión (87), se considera el cribado sistemático y universal del hipotiroidismo en todas las gestantes, para garantizar la detección y el tratamiento tempranos, ya que el tamizaje selectivo puede pasar por alto un número significativo de casos, tal como lo propone Yamamoto (88).

En las fortalezas de esta investigación se destacan el número de artículos seleccionados, al facilitar la síntesis de la mayor evidencia disponible con relación a una pregunta específica. La amplia exploración de la literatura científica, extendida mediante la metodología en "bola de nieve", se esmera en captar el mayor número de publicaciones de interés. Por otra parte, la utilización de figuras y tablas facilita la exposición de los resultados para el lector. En las debilidades, queda claro que al tratarse de una revisión narrativa se expone a un elevado riesgo de sesgos. La no inclusión de estudios colombianos es una potencial limitación, aunque con un marginal efecto sobre los resultados finales.

Conclusiones

El hipotiroidismo causa efectos adversos maternos y fetales, particularmente en el desarrollo cerebral y esquelético fetal. La detección del hipotiroidismo gestacional debe basarse en la determinación inicial de la TSH , esta se realiza al principio del primer trimestre o en el mismo momento en que se detecte el embarazo. Si el valor de la TSH es anormal, se solicita tanto la evaluación de la tiroxina libre como de los anticuerpos antitiroideos.

Existe un acuerdo generalizado entre las diferentes asociaciones científicas sobre la necesidad de instaurar tratamiento a toda gestante con hipotiroidismo clínico, ante los potenciales riesgos que podrían surgir debido a la abstención terapéutica.

La adecuada suplementación del yodo, en el transcurso del embarazo, es crítica y, de ser factible, debe iniciarse antes de que la mujer intente embarazarse.

Implicaciones éticas

Esta revisión no tiene implicaciones éticas en su metodología o resultados que el lector deba considerar, y cumple con las normas éticas exigidas internacionalmente.

Declaración de fuentes de financiación

El autor declara que esta investigación no recibió ninguna financiación y que es resultado del exclusivo esfuerzo económico hecho por el autor.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tuvo conflictos de intereses relacionados con este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

El autor declara que no usó inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

El autor declara que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor.

Agradecimientos

El autor agradece al doctor John Jairo Duque Ossman, endocrinólogo en la ciudad de Armenia, profesor y amigo, no solo por sus enseñanzas, sino por la abundancia de su conocimiento en la patología tiroidea, sin cuyas enseñanzas no hubiese sido posible elaborar esta revisión.

Referencias

- [1] Espitia FJ, Orozco L. Prevalencia y caracterización clínica del hipotiroidismo, en gestantes del Eje Cafetero (Colombia), 2014–2017. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2019;6(4):260–7. <https://doi.org/10.53853/encr.6.4.543>
- [2] Jølving LR, Nielsen J, Kesmodel US, Nielsen RG, Beck-Nielsen SS, Nørgård BM. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy – a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(11):1295–304. <https://doi.org/10.1111/aogs.13007>
- [3] Soma–Pillay P, Nelson–Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89–94. <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-021>
- [4] Laurberg P, Andersen SL, Pedersen IB, Andersen S, Carlé A. Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests. *Clin Endocrinol.* 2013;79(3):297–304. <https://doi.org/10.1111/cen.12232>
- [5] Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404–33. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.3.0300>
- [6] Visser WE, Peeters RP. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101431. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101431>
- [7] Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol.* 2004;151(supl. 3):U25–37. <https://doi.org/10.1530/eje.0.151u025>
- [8] Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clin Endocrinol.* 2023;98(5):719–29. <https://doi.org/10.1111/cen.14853>
- [9] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, *et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [10] Andersen SL, Andersen S. Turning to thyroid disease in pregnant women. *Eur Thyroid J.* 2020;9(5):225–33. <https://doi.org/10.1159/000506228>
- [11] Linding Andersen S, Andersen S, Liew Z, Vestergaard P, Olsen J. Maternal

- thyroid function in early pregnancy and neuropsychological performance of the child at 5 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):660–70. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02171>
- [12] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549–55. <https://doi.org/10.1056/nejm199908193410801>
- [13] Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12(1):63–8. <https://doi.org/10.1089/105072502753451986>
- [14] Abalovich M, Vázquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, *et al.* Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid.* 2013;23(11):1479–83. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0024>
- [15] Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. *Clin Med.* 2023;23(2):125–8. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2023-0018>
- [16] Iwen KA, Lehnert H. Schilddrüse und Schwangerschaft [Thyroid and pregnancy]. *Internist.* 2018;59(7):654–60. Alemán. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0435-0>
- [17] Parkes IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):993–8. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.692001>
- [18] Siscart J, Perejón D, Serna MC, Oros M, Godoy P, Sole E. Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: a cohort study. *PLoS One.* 2023;18(10):e0278426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278426>
- [19] Amin A, Robinson S, Teoh TG. Endocrine problems in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2011;87(1024):116–24. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.078048>
- [20] Ahmed IZ, Eid YM, El Orabi H, Ibrahim HR. Comparison of universal and targeted screening for thyroid dysfunction in pregnant Egyptian women. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):285–91. <https://doi.org/10.1530/eje-14-0100>
- [21] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, *et al.* Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):203–7. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1748>
- [22] Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019;29(2):278–89. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0475>
- [23] Vissenberg R, Goddijn M, Mol BW, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH. Schildklierdisfunctie bij zwangeren: klinische dilemma's [Thyroid dysfunction in pregnant women: clinical dilemmas]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2012;156(49):A5163. Holandés.
- [24] Lazarus JH. Thyroid disease in pregnancy and childhood. *Minerva Endocrinol.* 2005;30(2):71–87.
- [25] van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101437. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101437>
- [26] Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(5):e2015–23. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- [27] Shepard TH. Onset of function in the human fetal thyroid: biochemical and radioautographic studies from organ culture.

- J Clin Endocrinol Metab. 1967;27(7):945–58. <https://doi.org/10.1210/jcem-27-7-945>
- [28] Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101436. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101436>
- [29] Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of thyroid hormones on neurons and neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73–81. <https://doi.org/10.1159/000492129>
- [30] Tozzoli R, Bizzaro N. Harmonization in autoimmune thyroid disease diagnostics. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(10):1778–82. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0037>
- [31] Weetman AP. Autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity.* 2004;37(4):337–40. <https://doi.org/10.1080/08916930410001705394>
- [32] Ludgate M, Vassart G. The molecular genetics of three thyroid autoantigens: thyroglobulin, thyroid peroxidase and the thyrotropin receptor. *Autoimmunity.* 1990;7(2–3):201–11. <https://doi.org/10.3109/08916939008993392>
- [33] Toloza FJK, El Kawkgi OM, Spencer HJ, Mathews SE, Garcia A, Gamboa A, *et al.* Determinants for thyroid hormone replacement therapy in subclinical hypothyroidism: a multicenter electronic health records-based study. *Thyroid.* 2023;33(9):1045–54. <https://doi.org/10.1089/thy.2023.0062>
- [34] Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):581–5. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1231>
- [35] Bosi E, Bianchi R, Ruotolo G, Bazzigaluppi E, Belloni C, Calori G, *et al.* Diagnostic sensitivity of thyroid autoantibodies assessed in a population-based, cross-sectional study in adults. *Auto Immun Highlights.* 2010;1(2):83–6. <https://doi.org/10.1007/s13317-010-0012-6>
- [36] Portmann L, Hamada N, Heinrich G, DeGroot LJ. Anti-thyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroid disease: possible identity with anti-microsomal antibody. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5):1001–3. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-1001>
- [37] Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE, *et al.* Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid.* 2005;15(9):1047–54. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.1047>
- [38] Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(1):98–102. <https://doi.org/10.1210/jcem.78.1.8288723>
- [39] Gilmour J, Brownlee Y, Foster P, Geekie C, Kelly P, Robertson S, *et al.* The quantitative measurement of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase by automated microparticle based immunoassays in Hashimoto's disease, Graves' disease and a follow-up study on postpartum thyroid disease. *Clin Lab.* 2000;46(1–2):57–61.
- [40] Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Miyamoto LA, Fleury KA. The superiority of antimicrosomal over antithyroglobulin antibodies for detecting Hashimoto's thyroiditis. *Arch Intern Med.* 1993;153(7):862–5.
- [41] López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated

- hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(6):757–63. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005>
- [42] Chen L, Yang H, Ye E, Lin Z, Peng M, Lin H, *et al.* Insignificant effect of isolated hypothyroxinemia on pregnancy outcomes during the first and second trimester of pregnancy. *Front Endocrinol.* 2020;11:528146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.528146>
- [43] Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(16):1072–8. <https://doi.org/10.1056/nejm199410203311608>
- [44] Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, *et al.* Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(12):1465–74. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0511-z>
- [45] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, *et al.* Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670–751. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
- [46] Maraka S, Ospina NM, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, *et al.* Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(4):580–90. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0418>
- [47] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, *et al.* Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7(3):127–30. <https://doi.org/10.1136/jms.7.3.127>
- [48] Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76–94. <https://doi.org/10.1159/000362597>
- [49] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):988–1028. <https://doi.org/10.4158/ep12280.gl>
- [50] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–125. <https://doi.org/10.1089/thy.2011.0087>
- [51] Chan S, Marsh M, Gilbert J, Boalaert K, Evans C, Dhillon-Smith R, *et al.* Management of Thyroid Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. *BJOG.* 2025;132(8):e130–61. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18088>
- [52] Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. *Endocr Pract.* 2022;28(7):711–8. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.05.004>
- [53] Korevaar TI, Steegers EA, Pop VJ, Broeren MA, Chaker L, de Rijke YB, *et al.* Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):69–77. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2942>
- [54] Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- [55] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev*

- Endocrinol. 2022;18(3):158–71. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [56] Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e261–74. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000003893>
- [57] Glinoer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, *et al.* Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):421–7. <https://doi.org/10.1210/jcem-73-2-421>
- [58] Gietka-Czernel M, Glinicki P. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(3):266–75. <https://doi.org/10.20452/pamw.15626>
- [59] Toloza FJK, Abedzadeh-Anaraki S, Maraka S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):225–31. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000491>
- [60] Casey BM. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61(6):415–20. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000223331.51424.9b>
- [61] Lee SY, Pearce EN. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):883–92. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa945>
- [62] Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
- [63] Wang X, Zhang Y, Tan H, Bai Y, Zhou L, Fang F, *et al.* Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2020;114(6):1306–14. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.034>
- [64] Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: a review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(11):677–86.
- [65] Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18(2):213–24. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.03.006>
- [66] Kiran Z, Khalid W, Sheikh A, Islam N. Levothyroxine dosages during pregnancy among hypothyroid women. An experience from a tertiary care center of Karachi, Pakistan, based on data from Maternal Hypothyroidism on Pregnancy Outcomes Study (MHPO-5). *BMC Res Notes.* 2022 Mar 7;15(1):92. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05984-7>
- [67] Lipp HP, Hostalek U. A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(1):147–50. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1545635>
- [68] Health Canada. Guidance document: comparative bioavailability standards: formulations used for systemic effects. Ottawa: Health Canada; 2012. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/gd_standards_ld_normes-eng.pdf
- [69] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence. Londres: European Medicines Agency; 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- [70] Jiao XF, Zhang M, Chen J, Wei Q, Zeng L, Liu D, *et al.* The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Endocrinol.* 2022;13:964084. <http://doi.org/10.3389/fendo.2022.964084>
- [71] Fliers E, Demeneix B, Bhaseen A, Brix TH. European Thyroid Association (ETA) and <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- Thyroid Federation International (TFI) Joint Position Statement on the Interchangeability of Levothyroxine Products in EU Countries. *Eur Thyroid J.* 2018;7(5):238–42. <https://doi.org/10.1159/000493123>
- [72] American Thyroid Association, Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U.S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid.* 2004;14(7):486. <https://doi.org/10.1089/1050725041517138>
- [73] Siscart J, Orós M, Serna MC, Perejón D, Galván L, Ortega M. Adherence to treatment for hypothyroidism in pregnancy and relationship with thyrotropin control: a retrospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):168. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04483-8>
- [74] Pande A, Anjankar A. A narrative review on the effect of maternal hypothyroidism on fetal development. *Cureus.* 2023;15(2):e34824. <https://doi.org/10.7759/cureus.34824>
- [75] Yim CH. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab.* 2016;31(3):386–91. <https://doi.org/10.3803/enm.2016.31.3.386>
- [76] Glinoe D, Spencer CA. Serum *TSH* determinations in pregnancy: how, when and why? *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(9):526–9. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.91>
- [77] Yan J, Sripada S, Saravelos SH, Chen ZJ, Egnér W, Li TC. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. *Fertil Steril.* 2012;98(2):378–82. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.025>
- [78] Sullivan SA. Hypothyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):308–19. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000432>
- [79] Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007752. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007752.pub2>
- [80] Singh P, Boelaert K. Controversies in thyroid disease management in pregnancy. *Clin Med.* 2025;25(1):100287. <https://doi.org/10.1016/j.clinme.2025.100287>
- [81] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):610–22. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
- [82] Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Sajedi F, Rahmati M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Lack of beneficiary effect of levothyroxine therapy of pregnant women with subclinical hypothyroidism in terms of neurodevelopment of their offspring. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(3):975–85. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-06954-5>
- [83] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, *et al.* Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301–16. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
- [84] Puthiyachirakal MA, Hopkins M, AlNatsheh T, Das A. Overview of thyroid disorders in pregnancy. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2025;11(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40748-025-00208-9>
- [85] Glinoe D. The importance of iodine nutrition during pregnancy. *Public Health Nutr.* 2007;10(12A):1542–6. <https://doi.org/10.1017/s1368980007360886>
- [86] Shi X, Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, *et al.* Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1630–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3704>
- [87] Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc*

- Health Care. 2011;41(6):158–76. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
- [88] Yamamoto K. Appropriate maternal thyroid hormone levels: a crucial factor in protecting offspring's vascular health. *Hypertens Res.* 2025;48(4):1634–5. <https://doi.org/10.1038/s41440-025-02111-4>

Revisión

Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso

Juan Felipe Morantes Rubiano ^{1, 2}, Salome Lopera Cardona ^{1, 3},
Santiago Saldarriaga Betancur  ^{1, 3, 4}, Alex Ramirez Rincon ^{1, 4, 5}

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

²Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³Neurum IPS, Medellín, Colombia

⁴Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

⁵IPS especializada en Diabetes SURA, Medellín, Colombia

Cómo citar: Morantes Rubiano JF, Lopera Cardona S, Saldarriaga Betancur S, Ramirez Rincon A. Nuevos horizontes en la comprensión de la disfunción metabólica asociada al hígado graso. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e911. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.911>

Recibido: 19/Septiembre/2024

Aceptado: 15/Febrero/2026

Publicado: : 08/Abril/2026

Resumen

Contexto: la transición del término enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) hacia la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD/MASH) resalta su carácter multisistémico y su estrecha relación con factores cardiometabólicos como la obesidad y la diabetes tipo 2.

Objetivo: analizar los avances recientes en la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.


Metodología: revisión narrativa de la literatura científica centrada en los mecanismos fisiopatológicos, herramientas diagnósticas y estrategias terapéuticas actuales y emergentes.

Resultados: la patogénesis involucra procesos complejos como la lipotoxicidad, la resistencia a la insulina, la disbiosis intestinal y factores genéticos. El diagnóstico actual prioriza métodos no invasivos para la detección de fibrosis, como el índice FIB-4 y la elastografía, reservando la biopsia hepática para casos seleccionados. En cuanto al tratamiento, la modificación del estilo de vida y la pérdida de peso entre el 7 % y el 10 % constituyen la base terapéutica. Fármacos como la pioglitazona y la vitamina E cuentan con evidencia consolidada, mientras que terapias emergentes, como los agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, semaglutida), han demostrado beneficios en la resolución de la esteatohepatitis y la mejoría de la fibrosis. Otros agentes prometedores incluyen resmetirom, lanifibranor y tirzepatida.

Conclusiones: el reconocimiento de esta entidad como una enfermedad metabólica integral permite un enfoque diagnóstico más preciso y favorece el desarrollo de terapias

Destacados

- **Redefinición de la enfermedad:** la transición de NAFLD a MASLD reconoce su base metabólica y su asociación con obesidad y diabetes tipo 2. Este enfoque supera el diagnóstico por exclusión y resalta su naturaleza multisistémica y su impacto cardiovascular.
- **Fisiopatología metabólica:** la MASLD se relaciona con resistencia a la insulina, lipotoxicidad e inflamación que favorecen fibrosis progresiva. Factores como disbiosis intestinal y variantes genéticas contribuyen a su desarrollo.
- **Terapias emergentes:** aunque la pérdida de peso sigue siendo fundamental, fármacos como agonistas GLP-1, iSGLT2, resmetirom y tirzepatida muestran efectos prometedores en esteatosis, inflamación y fibrosis.

 **Correspondencia:** Santiago Saldarriaga Betancur. Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Robledo, CL 78B # 72 A 109, Medellín, Colombia. Correo-e: salda712@hotmail.com

personalizadas orientadas a reducir la esteatosis hepática y disminuir el riesgo cardiovascular, principal causa de mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: esteatosis hepática no alcohólica, síndrome metabólico, fibrosis hepática, resistencia a la insulina, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, agonistas de receptores GLP-1, inhibidores de cotransportadores de sodio-glucosa, cambio en el estilo de vida.

- **Diagnóstico integral:** se promueve un enfoque basado en esteatosis y factores cardiometabólicos, priorizando herramientas no invasivas como FIB-4 para detectar fibrosis y reducir la necesidad de biopsia.

New horizons in the understanding of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Abstract

Context: The transition from the term nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD/MASH) highlights its multisystem nature and its close association with cardiometabolic risk factors such as obesity and type 2 diabetes.

Objective: To analyze recent advances in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Methodology: Narrative review of the scientific literature focusing on pathophysiological mechanisms, current diagnostic tools, and emerging therapeutic strategies.

Results: The pathogenesis involves complex processes including lipotoxicity, insulin resistance, gut dysbiosis, and genetic factors. Current diagnostic approaches prioritize noninvasive methods for fibrosis assessment, such as the FIB-4 index and elastography, reserving liver biopsy for selected cases. Regarding treatment, lifestyle modification and weight loss of 7% to 10% remain the cornerstone of management. Pharmacological therapies such as pioglitazone and vitamin E have established evidence. Emerging therapies, including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists (e.g., semaglutide), have demonstrated efficacy in resolving steatohepatitis and improving fibrosis. Other promising agents include resmetirom, lanifibranor, and tirzepatide.

Conclusions: Recognizing this condition as an integrated metabolic disease enables a more precise diagnostic approach and supports the development of personalized therapies aimed at reducing hepatic steatosis and mitigating cardiovascular risk, the leading cause of mortality in these patients.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), Metabolic syndrome, Liver fibrosis, Insulin resistance, Obesity, Type 2 diabetes mellitus, GLP-1 receptor agonists, Sodium-glucose cotransporter inhibitors, Lifestyle change.

Highlights

- **Disease redefinition:** The shift from NAFLD to MAFLD acknowledges its metabolic basis and association with obesity and type 2 diabetes. This approach moves beyond exclusion criteria and emphasizes its multisystem nature and cardiovascular impact.
- **Metabolic pathophysiology:** MAFLD is driven by insulin resistance, lipotoxicity, and inflammation leading to progressive fibrosis. Additional contributors include gut dysbiosis and genetic variants.
- **Emerging therapies:** While weight loss remains the cornerstone, agents such as GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors, resmetirom, and tirzepatide show promising effects on steatosis, inflammation, and fibrosis.
- **Comprehensive diagnosis:** A combined assessment of hepatic steatosis and cardiometabolic risk is recommended, prioritizing non-invasive tools like FIB-4 for early fibrosis detection and reducing the need for biopsy.

Introducción

La esteatosis hepática es un término que engloba una condición clínica caracterizada por la acumulación de grasa en el hígado (1). Previamente, se utilizó el término de enfermedad del hígado graso no alcohólico, NAFLD por sus siglas en inglés (*non-alcoholic fatty liver disease*), con su subtipo inflamatorio en el continuum metabólico

hacia la esteatohepatitis no alcohólica (NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*). Sin embargo, con el propósito de resaltar la contribución de los factores de riesgo cardiometabólicos al desarrollo y progresión de la enfermedad hepática y evitar expresiones estigmatizantes, se propuso el término enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*),

con su variante inflamatoria de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH: *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) (1-2).

La MASLD se reconoce como una causa importante de enfermedad hepática crónica, con una alta prevalencia de hasta el 25 % en la población general, según algunos datos de series norteamericanas (3-4), y del 31 % en la población latinoamericana (5), con una asociación bidireccional con los componentes del denominado síndrome metabólico (6). Cerca de un cuarto de los pacientes con MASLD presentan MASH, que se asocia a una morbimortalidad hepática significativa con riesgo de progresión a cirrosis y de carcinoma hepatocelular (7). Sin embargo, la principal causa de mortalidad en los pacientes con MASLD es la enfermedad cardiovascular y la malignidad extrahepática (6, 8).

Por su asociación con los componentes del síndrome metabólico, la MASLD se presenta en mayor proporción en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2), con una prevalencia tan alta como del 42 % al 65 %, donde además hay mayor riesgo de progresión hacia esteatohepatitis; pero, también se reconoce que la MASLD se presenta como un factor de riesgo para la DT2 (9). Finalmente, a pesar de la alta prevalencia y comorbilidad, únicamente el 5 % del total de los pacientes con MASLD son conscientes de su enfermedad (4).

En Colombia no se tienen estudios que reporten datos de prevalencia de esta enfermedad; algunos estudios epidemiológicos sugieren una prevalencia de hasta un 20 % en series de pacientes que acuden a consulta especializada de hepatología (10).

Definiciones

Los nuevos criterios diagnósticos implican la identificación de esteatosis hepática por imagen y/o biopsia, donde la presencia de algún factor cardiometabólico (descritos en la tabla 1) configura el diagnóstico de MASLD (1, 7, 11). Se propone la posibilidad de coexistencia de otras patologías, como las relacionadas con el consumo de alcohol, que no son excluyentes con el diagnóstico, sino que puede existir una superposición, en un concepto denominado MetALD (*Metabolic and alcohol-related liver disease* o enfermedades hepáticas metabólicas y relacionadas con el alcohol, en español) en pacientes que tienen un consumo considerable de alcohol semanal (20-30 g/día, pero menos de 50-60 g/día) y la presencia de algún factor de riesgo cardiometabólico (11). Por otra parte, si el consumo de alcohol es mayor a 50-60 g/día, independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos, la esteatosis hepática se denomina enfermedad hepática relacionada con el alcohol (ALD: *alcohol-related liver disease*), al igual si existe un consumo de alcohol mayor de 20-30 g/día sin la presencia de factores cardiometabólicos (1). En la figura 1 se muestra la categorización de la enfermedad por esteatosis hepática según los factores de riesgo cardiometabólicos y el consumo de alcohol.

El pronóstico y evolución del espectro de la MASLD son variables; no obstante, hay una asociación con la mortalidad por todas las causas en todos los estadios, siendo la presencia de fibrosis el mayor predictor de progresión de la enfermedad y el principal determinante de desenlaces adversos (12-13).

Tabla 1. Factores de riesgo cardiometabólicos necesarios para el diagnóstico de MASLD

IMC o circunferencia abdominal	IMC ≥ 25 kg/m ² (ajustado según la etnia), o una circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 94 cm en hombres.
Glucosa en sangre	Glucemia en ayunas $\geq 5,6$ mmol/L (100 mg/dL), glucosa a las 2 horas en prueba de sobrecarga $\geq 7,8$ mmol/L (140 mg/dL), hemoglobina glucosilada $\geq 5,7$ % (39 mmol/mol); presencia de diabetes tipo 2 o tratamiento para diabetes tipo 2.
Presión arterial	Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o uso de medicamentos antihipertensivos específicos.
Triglicéridos	Triglicéridos plasmáticos $\geq 1,70$ mmol/L (150 mg/dL) o tratamiento hipolipemiante.
Colesterol HDL	Colesterol HDL $\leq 1,3$ mmol/L (40 mg/dL) en mujeres y $\leq 1,0$ mmol/L (50 mg/dL) en hombres, o tratamiento hipolipemiante.

IMC: índice de masa corporal.

Fuente: adaptado de (1, 7, 11).

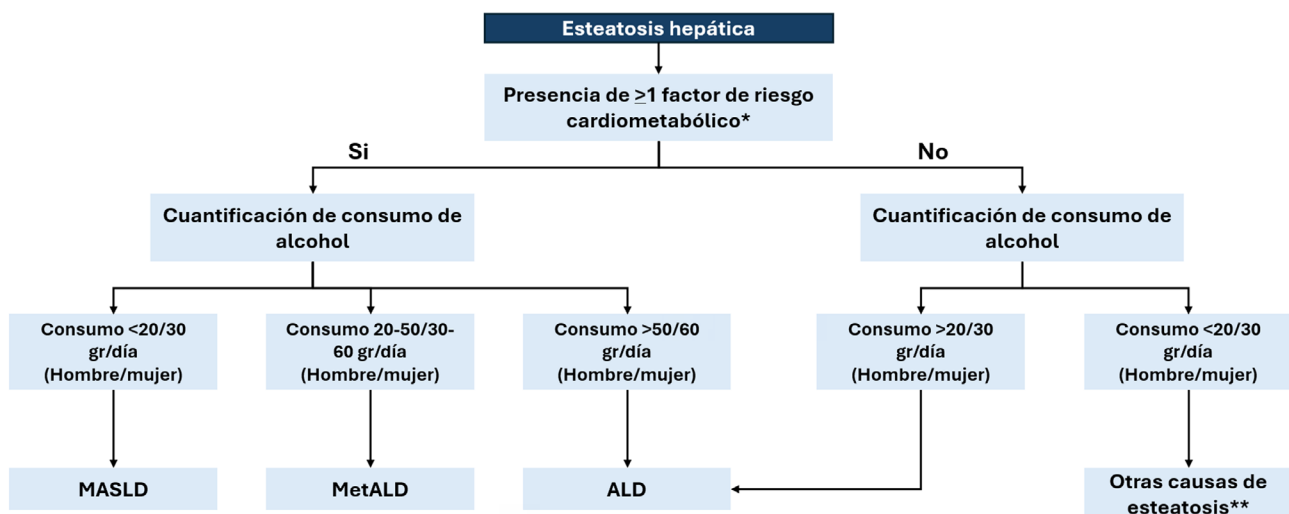


Figura 1. Definición y clasificación de la esteatosis hepática según la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos y el consumo de alcohol

Nota. MASLD: enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica; MetALD: enfermedades hepáticas metabólicas y relacionadas con el alcohol; ALD: enfermedad hepática relacionada con el alcohol.

*Los factores de riesgo cardiometabólicos enunciados en la tabla 1.

**Esteatosis hepática inducida por fármacos, enfermedades monogénicas, enfermedad de Wilson, hipobetalipoproteinemia, errores innatos del metabolismo, misceláneas (p. ej., infección por hepatitis C, desnutrición, enfermedad celiaca e infección por VIH).

Fuente: adaptado de (1).

Fisiopatología

El principal proceso fisiopatológico se correlaciona con un exceso calórico y una expansión del tejido adiposo, en la cual la capacidad de almacenamiento graso es superada, produciendo una acumulación de ácidos grasos en tejidos no adiposos, con lipogénesis hepática que finalmente conduce a la acumulación de grasa en este órgano; todo enmarcado en un concepto que se ha denominado como lipotoxicidad (14).

La expansión del tejido adiposo y la acumulación de grasa ectópica conducen a la infiltración de macrófagos en la grasa visceral, lo cual genera un estado proinflamatorio y promueve la resistencia a la insulina (6). A nivel hepático, la acumulación de grasa conduce a la formación de metabolismo tóxico de lípidos, con producción de estrés, lesión y muerte hepatocelular, así como fibrosis, lo que en conjunto predispone a cirrosis y hepatocarcinoma (15). Debido a su alta prevalencia, la MASLD es la segunda etiología más frecuente de enfermedad hepática terminal y la segunda causa de cáncer hepático entre adultos en lista de espera para trasplante hepático en países como Estados Unidos (6).

Como factor de riesgo y proceso fisiopatológico adicional, se ha planteado que la evolución del microbioma humano, con cambios que son resultado de un consumo rico en fructosa, sucrosa y grasas saturadas; el uso de antibióticos con propósitos industriales o prescripción clínica, entre otros factores, ha conducido a una disbiosis (15). La disbiosis es un cambio hacia una microbiota intestinal patológica, que se asocia a dismotilidad e inflamación intestinal, con un aumento en la permeabilidad de la mucosa y una mayor exposición a sustancias tóxicas a nivel hepático, con inflamación y riesgo de progresión a fibrosis (16).

Dentro del proceso fisiopatológico complejo, se ha propuesto un componente genético y hereditario como contribuyente de la enfermedad (6, 14). Además de la susceptibilidad genética descrita en estudios de gemelos, se han identificado múltiples variantes genéticas asociadas al riesgo de presentar MASLD (PNPLA3, TM6SF2, GCKR, MBOAT7 y HSD17B13) (17–18). Estos genes están relacionados con la codificación de proteínas que interactúan con el metabolismo y la regulación de lípidos, cuyas mutaciones confieren riesgo de

presentar MASLD y de progresión de la enfermedad (18).

Finalmente, además del riesgo de fibrosis con el desarrollo de cirrosis, con sus complicaciones relacionadas con la hipertensión portal y aparición de hepatocarcinoma, la principal causa de mortalidad en pacientes con MASLD es de etiología cardiovascular y de malignidad extrahepática (6, 19). Aunque no se tiene certeza de un rol directo y causativo de la MASLD en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, se ha propuesto que la presencia de factores de riesgo compartidos en ambas entidades, así como la presencia de un perfil lipídico aterogénico en la MASLD, explican el aumento del riesgo cardiovascular, incluso en pacientes que no tienen otros factores de riesgo como DT2 (20).

Diagnóstico

La identificación de esteatosis usualmente se realiza mediante ultrasonografía, la cual por lo general se solicita por una indicación no relacionada con el espectro de enfermedad esteatótica hepática (1). La ultrasonografía es una herramienta que provee una medición subjetiva y semicuantitativa de la esteatosis; sin embargo, tiene ciertas limitaciones al ser un examen operador-dependiente, con una disminución en la sensibilidad en escenarios de esteatosis menor del 20 %, por lo que su ausencia no descarta completamente la infiltración grasa (21). Existen otros métodos imagenológicos, como la fracción de grasa medida por densidad de protones en resonancia magnética, que es el estándar imagenológico, pero está disponible principalmente en centros de investigación (1).

La identificación de esteatosis hepática debe conducir a la búsqueda etiológica, en la cual la MASLD, la ALD y la esteatosis secundaria a fármacos son las principales etiologías. En el escenario de alteración de la bioquímica hepática, siempre se debe realizar un enfoque acucioso de los diagnósticos diferenciales, a pesar de la presencia de factores de riesgo cardiometabólicos o un consumo de alcohol incrementado (1).

Por otra parte, tradicionalmente se ha considerado la biopsia hepática como la prueba definitiva de referencia para la caracterización

de la esteatosis hepática, con la identificación de inflamación y/o la presencia de fibrosis; sin embargo, su naturaleza invasiva, con riesgos, costos y posibilidad de variabilidad interobservador, ha conducido a desarrollar múltiples biomarcadores y escalas no invasivas que buscan identificar la gravedad de la fibrosis, la cual se correlaciona con desenlaces de morbimortalidad en los pacientes con MASLD (5–6, 22). Es así como el enfoque diagnóstico de estos pacientes parte de la identificación del riesgo de fibrosis en población de riesgo, más que de la identificación de esteatosis hepática propiamente dicha.

Abordaje del paciente

El enfoque clínico empieza con la identificación de la población de alto riesgo de progresión de fibrosis, la cual es el principal predictor de eventos hepáticos adversos en el espectro de la enfermedad esteatósica hepática (1).

La población en la que se recomienda realizar una búsqueda activa, según las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL, por sus siglas en inglés) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD, por sus siglas en inglés), incluye pacientes con (7):

1. Diabetes tipo 2.
2. Obesidad y > 1 factor de riesgo cardiometabólico (descritos en tabla 1).
3. Elevación no explicada de transaminasas.
4. Esteatosis hepática por diagnóstico imagenológico.

Posteriormente, se procede a realizar un abordaje de dos pasos: inicialmente con escalas no invasivas para identificar el riesgo de fibrosis y, en caso de que sean positivas, se procede al uso de imágenes para establecer la medición de la rigidez hepática por elastografía (21). El proceso de dos pasos se describe en la figura 2.

Se han desarrollado múltiples escalas con marcadores no invasivos para la identificación del riesgo de fibrosis, como el NAFLD fibrosis score, el índice Fibrosis-4 (FIB-4) y la razón entre la

aminotransferasa y el recuento plaquetario (APRI, *AST to Platelet Ratio Index*) (6, 23). A pesar de que su rendimiento diagnóstico no es perfecto y tienen ciertas limitaciones en algunos grupos poblacionales (menores de 35 años) (21), la fortaleza de estas escalas radica en su alto valor predictivo negativo, de hasta de 90 %, para excluir pacientes con fibrosis (24).

El proceso diagnóstico de dos pasos consiste en la utilización del FIB-4 en población de riesgo o en aquellos pacientes con esteatosis hepática por imagen, en donde, si se identifica un valor > 1,3 se procede a realizar una medición de la rigidez hepática mediante elastografía; o si se tiene un valor > 2,67 se recomienda la valoración especializada para definir procedimientos invasivos como la biopsia hepática, por el alto riesgo de fibrosis avanzada (F3–F4) (4).

En pacientes de alto riesgo en quienes la tamización para fibrosis fue negativa, con un FIB-4 < 1,3, se recomienda continuar con tamización periódica cada 1 a 2 años. En pacientes que no cumplan criterios de alto riesgo, sin DT2 o < 2 factores de riesgo metabólico, con tamización negativa, se sugiere repetir cada 2 a 3 años (21). Un incremento en el FIB-4 se asocia al desarrollo de enfermedad hepática grave, y se ha demostrado la utilidad del seguimiento con esta escala para la identificación de fibrosis de la población en riesgo (25).

Tratamiento no farmacológico

Las intervenciones no farmacológicas constituyen la piedra angular del manejo de la MAFLD. Estas medidas incluyen la modificación de hábitos dietéticos, el incremento de la actividad física y el control de comorbilidades metabólicas. Diversos estudios han demostrado que tales intervenciones pueden lograr no solo la reducción de la esteatosis hepática, sino incluso la reversión de la inflamación y la fibrosis en algunos pacientes (26). A continuación, se detallan las principales estrategias no farmacológicas.

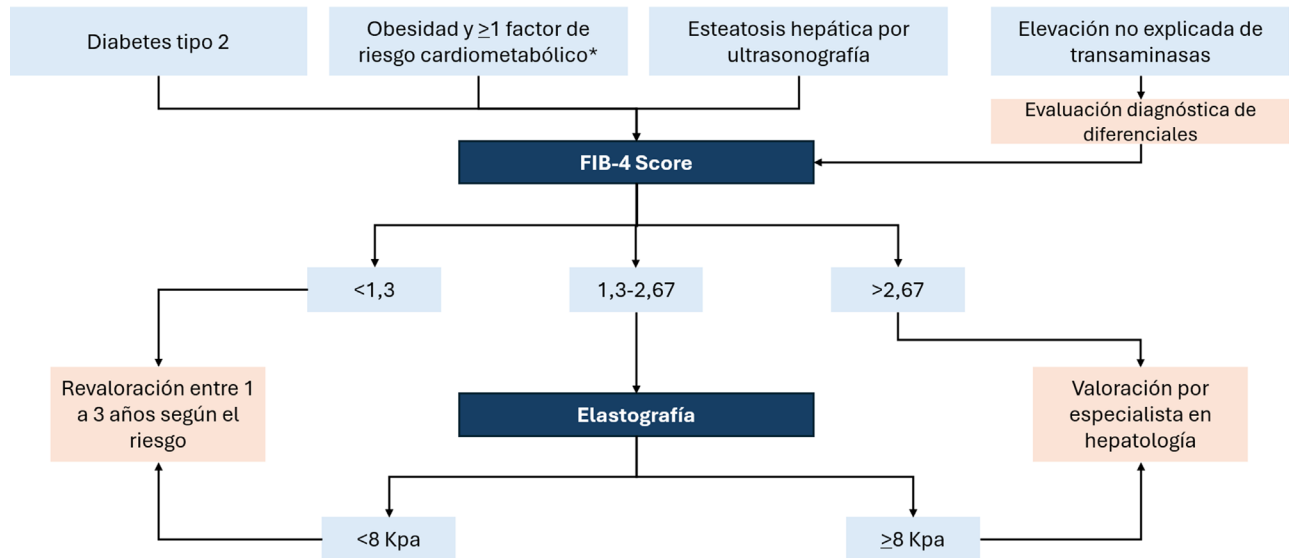


Figura 2. Enfoque diagnóstico y seguimiento para pacientes de alto riesgo de progresión de fibrosis hepática

Nota. *Los factores de riesgo cardiometabólicos enunciados en la tabla 1.

Fuente: adaptado de (1, 7).

Pérdida de peso y dieta

La pérdida de peso es el factor más importante en el manejo de la MAFLD, ya que existe una relación dosis-respuesta entre la magnitud de la reducción ponderal y la mejoría histológica hepática. Estudios con biopsias hepáticas pareadas han mostrado que una pérdida de al menos 7 % – 10 % del peso corporal se asocia con resolución de la NASH y regresión de la fibrosis en un número significativo de pacientes. En un estudio prospectivo de 261 pacientes con NASH, una disminución ≥ 7 % del peso se tradujo en mejoría significativa de la actividad necroinflamatoria hepática, mientras que una reducción ≥ 10 % se asoció con la mejoría o estabilización de la fibrosis en hasta el 80 % de los casos (26). Estos hallazgos fueron corroborados por un ensayo clínico controlado que demostró que la reducción de peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio mejora la histología hepática en comparación con la ausencia de intervención (27). Por lo tanto, se recomienda establecer como objetivo inicial una pérdida ponderal del 7 % – 10 % para pacientes con MAFLD, mediante combinaciones de dieta y actividad física supervisadas.

En cuanto a la dieta, no existe un régimen único; sin embargo, la restricción calórica sostenida es

el factor clave para lograr la reducción de peso. Se aconseja una dieta equilibrada, reduciendo la ingesta de carbohidratos simples, azúcares añadidos y grasas saturadas. Diversos patrones dietéticos han sido evaluados; entre ellos, la dieta mediterránea ha mostrado beneficios específicos en la MAFLD. En un ensayo cruzado con pacientes obesos, la dieta mediterránea (rica en grasas monoinsaturadas y fibra, con consumo regular de frutas, verduras, granos integrales, pescado y aceite de oliva) logró una mayor disminución de la esteatosis hepática medida por resonancia magnética, en comparación con una dieta isocalórica baja en grasa y alta en carbohidratos, independientemente de la pérdida de peso alcanzada (28). Además de su efecto sobre el hígado graso, la dieta mediterránea se asocia con mejoras en el perfil cardiometabólico, incluyendo la reducción de eventos cardiovasculares, lo que la convierte en una recomendación atractiva dado que muchos pacientes con MAFLD presentan síndrome metabólico (29). En resumen, cualquier plan nutricional que facilite una reducción de peso sostenida será beneficioso; no obstante, se sugiere fomentar patrones dietéticos saludables como el mediterráneo por sus efectos hepáticos y extrahepáticos positivos.

Ejercicio físico

El ejercicio físico regular es el segundo pilar del tratamiento no farmacológico. La actividad física contribuye a reducir la grasa hepática y a mejorar la sensibilidad a la insulina, incluso en ausencia de pérdida de peso significativa. Una revisión sistemática de ensayos clínicos constató que tanto el ejercicio aeróbico como el entrenamiento de resistencia son eficaces para disminuir la esteatosis hepática (30). En general, se recomiendan al menos 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o combinaciones equivalentes, distribuidos en 3 a 5 sesiones, junto con ejercicios de fuerza muscular.

Estudios específicos han demostrado beneficios independientes del peso: por ejemplo, un ensayo cuasi-experimental asignó aleatoriamente a pacientes con MASLD a diferentes rutinas (ejercicio aeróbico de alta o baja intensidad frente a un grupo control sedentario) y encontró reducciones significativas de la grasa hepática en los grupos de ejercicio, aun sin cambios drásticos en el peso corporal. De forma similar, un ensayo con entrenamiento de resistencia progresivo evidenció disminución de la esteatosis y mejorías metabólicas.

En conjunto, la evidencia sugiere que combinar ejercicio aeróbico y de fuerza es óptimo, adaptando la intensidad a la condición física del paciente. Por ejemplo, pacientes con baja capacidad cardiopulmonar podrían beneficiarse de entrenamientos de resistencia de menor impacto como inicio, incrementando gradualmente el componente aeróbico. El objetivo es alcanzar mejoras graduales en la capacidad física, ya que ello se asocia con reducciones en las enzimas hepáticas y en el contenido graso del hígado (30).

Cirugía bariátrica

En pacientes con obesidad mórbida u obesidad clase II asociada a comorbilidades metabólicas, la cirugía bariátrica puede considerarse como parte del manejo integral de la MASH. Si bien la cirugía no se indica específicamente para tratar la MASH de forma aislada, la marcada pérdida de peso que induce suele conllevar importantes mejoras histológicas hepáticas. Un estudio en pacientes con obesidad severa y MASH sometidos a cirugía bariátrica (principalmente bypass gástrico o manga

gástrica) documentó la resolución completa de la esteatohepatitis en hasta el 85 % de los casos un año después del procedimiento, junto con una reducción significativa de la fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes (28). Otro estudio reportó que la cirugía bariátrica logró disminuir los componentes lesionales de MASH (esteatosis, inflamación y balonización hepatocelular) de forma más pronunciada que las intervenciones no quirúrgicas en pacientes con obesidad mórbida. Aunque estos procedimientos conllevan riesgos quirúrgicos y requieren una selección cuidadosa del paciente, sus beneficios metabólicos y hepáticos a largo plazo pueden ser sustanciales (28, 31). En resumen, la cirugía bariátrica es una opción efectiva para pacientes con obesidad significativa en quienes hayan fracasado las medidas conservadoras, logrando una pérdida ponderal mantenida > 20 % – 30 % y frecuentemente induciendo la remisión de la MASH (en ausencia de contraindicaciones quirúrgicas).

Cabe destacar que, además de las medidas anteriores, es fundamental abordar las comorbilidades asociadas. Un control estricto de la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial forma parte del tratamiento integral de la MAFLD. La restricción en el consumo de alcohol (incluso moderado) también es aconsejable, ya que el alcohol puede exacerbar el daño hepático, sobreañadiéndose a la lesión metabólica subyacente.

Tratamientos farmacológicos

Aunque las intervenciones en el estilo de vida son la base del manejo, muchas veces resultan insuficientes debido a dificultades en la adherencia a largo plazo. Por ello, se han investigado numerosas terapias farmacológicas para la MAFLD/MASH. Las guías internacionales de la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (AASLD y EASL, respectivamente) actualmente recomiendan la pioglitazona y la vitamina E como opciones terapéuticas en pacientes con MASH comprobada, considerando sus beneficios demostrados en ensayos clínicos (31).

Al mismo tiempo, una variedad de agentes emergentes se encuentra en distintas fases de investigación. En esta sección se revisan las principales farmacoterapias, distinguiendo entre tratamientos disponibles con evidencia actual y nuevas terapias en investigación respaldadas por ensayos clínicos recientes.

Tratamientos farmacológicos actuales recomendados

Pioglitazona (tiazolidinediona): la pioglitazona, un agonista del receptor activado por proliferador de peroxisomas gamma (PPAR- γ), mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos y favorece la redistribución de lípidos desde órganos como el hígado hacia el tejido adiposo subcutáneo. Varios ensayos clínicos han evaluado su eficacia en la MASH. En el estudio PIVENS (pioglitazona vs. vitamina E vs. placebo), un ensayo aleatorizado de 96 semanas en pacientes con MASH no diabéticos, la pioglitazona mejoró significativamente la esteatosis, la inflamación lobulillar y el grado de balonización hepatocelular, logrando la resolución de la MASH en un porcentaje mayor que el placebo (aunque no alcanzó significancia estadística para el objetivo primario definido como mejoría compuesta del MASH). En ese mismo estudio, la pioglitazona se asoció con una tendencia a reducir la fibrosis hepática, aunque la diferencia con placebo no fue estadísticamente significativa al término del ensayo (32).

Sin embargo, metaanálisis subsecuentes han confirmado que el uso de pioglitazona produce mejoría en la fibrosis en pacientes con MASH (33, 34). Por ejemplo, un metaanálisis de Musso *et al.* mostró que las tiazolidinedionas lograron mayor regresión de la fibrosis avanzada en MASH en comparación con placebo (33). En otro análisis combinado más reciente, la pioglitazona aumentó aproximadamente tres veces la probabilidad de resolución de NASH histológica frente a la ausencia de tratamiento, evidenciando además un efecto beneficioso en la fibrosis (34).

Pese a estos beneficios, la pioglitazona no está exenta de efectos adversos. En los ensayos se ha observado que su uso conlleva una ganancia ponderal promedio de 2 a 5 kg, un aspecto indeseable en esta población de pacientes con

sobrepeso u obesidad. Dicho aumento de peso parece relacionado con la expansión del tejido adiposo subcutáneo que induce el fármaco al mejorar la captación periférica de ácidos grasos (31). Otros eventos adversos asociados incluyen la retención de líquidos y el edema periférico, con potencial riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos. También se ha descrito una reducción discreta de la densidad mineral ósea y mayor incidencia de fracturas óseas en mujeres posmenopáusicas tratadas prolongadamente con tiazolidinedionas (35).

En cuanto a la preocupación por cáncer de vejiga, algunos estudios iniciales sugirieron un leve aumento del riesgo con pioglitazona; sin embargo, análisis más amplios no han confirmado una asociación estadísticamente significativa (31). En general, se considera que la pioglitazona tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes sin contraindicaciones (insuficiencia cardíaca clase III-IV, enfermedad hepática avanzada o antecedentes de cáncer vesical). Las guías de práctica clínica de la AASLD recomiendan valorar su uso en pacientes con MASH establecida, especialmente aquellos con diabetes tipo 2 o prediabetes, tras discutir los posibles efectos secundarios (31-32). Su dosis típica es 30-45 mg diarios, y suele requerir al menos 12 meses para evidenciar mejoras histológicas notables. En pacientes con NASH y diabetes concomitante, la pioglitazona puede cumplir un doble propósito al mejorar tanto el control glucémico como la enfermedad hepática (32).

Vitamina E (alfa-tocoferol): el razonamiento para usar vitamina E en la MASH deriva de su acción antioxidante, buscando mitigar el estrés oxidativo implicado en la patogénesis de la lesión hepatocelular. La evidencia más sólida proviene también del ensayo PIVENS, donde la vitamina E (800 UI/día) logró mejoras histológicas significativas en pacientes con MASH no diabéticos: aproximadamente el 43 % alcanzó la resolución de la MASH (definida por desaparición de la inflamación y balonización) comparado con 19 % en el grupo placebo. La vitamina E se asoció con reducciones en la esteatosis y la inflamación lobulillar, aunque no tuvo impacto claro en la fibrosis hepática en ese estudio (32). Un análisis combinado posterior (que agrupó los datos de PIVENS con los del

ensayo FLINT de ácido obeticólico) corroboró que la vitamina E mejora la esteatosis y algunos indicadores de daño hepatocelular, pero no demostró efecto significativo sobre la fibrosis (34). Con base en estos resultados, la AASLD recomienda la vitamina E a dosis de 800 UI diarios como tratamiento de primera línea en pacientes adultos con MASH confirmada por biopsia que no tengan diabetes (31). En pacientes con diabetes tipo 2, la indicación es más controvertida; algunos estudios sugieren que podría ser también beneficiosa en diabéticos (con resultados histológicos positivos en subanálisis de ensayos) (36); sin embargo, persisten preocupaciones de seguridad a largo plazo.

Los efectos adversos y riesgos del uso crónico de altas dosis de vitamina E deben considerarse. Estudios poblacionales y metaanálisis han encontrado una asociación entre la suplementación prolongada con vitamina E y un ligero aumento en la mortalidad por todas las causas, aunque la causalidad es incierta. Asimismo, un metaanálisis de ensayos clínicos sugirió que la vitamina E podría elevar el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico (ictus hemorrágico) en comparación con placebo (37). Otro hallazgo relevante proviene del ensayo SELECT en población general, donde la suplementación con 400 UI diarios de vitamina E se asoció a un aumento pequeño pero significativo en la incidencia de cáncer de próstata en varones de mediana edad (38).

Si bien estos riesgos absolutos son bajos, se recomienda precaución: la vitamina E está contraindicada en pacientes con antecedentes de cáncer de próstata y debe usarse con medida en aquellos con factores de riesgo cardiovascular significativos, debido al posible riesgo de ictus hemorrágico. En suma, la vitamina E puede considerarse en adultos no diabéticos con MASH, valorando individualmente la relación beneficio-riesgo y evitando su uso prolongado más allá de 2 años sin reevaluación periódica (32).

Otros tratamientos con evidencia limitada: la pentoxifilina, un agente inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF) oral, ha sido investigada en la MASH por su potencial efecto antiinflamatorio. Algunos ensayos pequeños mostraron reducciones

modestas de aminotransferasas y mejoría en la inflamación lobulillar; sin embargo, los resultados sobre fibrosis han sido inconsistentes. Un metaanálisis de ensayos controlados indicó que la pentoxifilina produjo mejoría modesta en el grado de esteatosis y en los niveles de ALT, sin cambios concluyentes en la histología global en comparación con placebo (39). Por tanto, aunque es relativamente segura, la pentoxifilina no es parte del tratamiento estándar y podría considerarse solo de manera individualizada en pacientes que no toleran o no son candidatos a pioglitazona/vitamina E, teniendo en cuenta la evidencia limitada.

Por otro lado, la metformina, pese a ser de primera línea para diabetes tipo 2, no ha demostrado un beneficio clínico significativo sobre la histología de la MASH en múltiples estudios. Si bien mejora las enzimas hepáticas y puede reducir la esteatosis por sus efectos insulinosensibilizantes, ensayos controlados no han mostrado reversión de la inflamación ni de la fibrosis con metformina en pacientes no diabéticos con MASLD. En consecuencia, las guías no recomiendan la metformina específicamente para tratar la MASH (31). Sin embargo, todo paciente con MASLD y diabetes debe seguir recibiendo metformina si está indicado para el control glucémico, dado su perfil cardiovascular favorable y la posibilidad de efectos hepáticos indirectos.

De igual modo, los ácidos grasos omega-3 (p. ej., DHA/EPA en aceite de pescado) han sido evaluados debido a sus propiedades antiinflamatorias. Un ensayo clínico en pacientes con MASH diabéticos no encontró diferencias significativas en la mejoría histológica entre omega-3 y placebo, a pesar de reducciones en los triglicéridos plasmáticos. La evidencia actual no respalda el uso de omega-3 como tratamiento específico de la MASH, aunque pueden emplearse para tratar la hipertrigliceridemia coexistente. Otros compuestos investigados con resultados negativos o poco concluyentes incluyen los fibratos, la colina, la N-acetilcisteína y los probióticos, por lo que ninguno ha sido incluido en las recomendaciones estándar (40).

Nuevas terapias farmacológicas en investigación

La necesidad insatisfecha de terapias aprobadas para la MASH ha impulsado numerosos ensayos clínicos en la última década. A continuación se resumen tratamientos emergentes que han mostrado resultados prometedores en estudios recientes de fase II/III:

Agonistas del GLP-1 (liraglutida, semaglutida): los agonistas del receptor de GLP-1, originalmente desarrollados para la diabetes tipo 2 y la obesidad, han demostrado efectos beneficiosos en la NASH, probablemente vinculados a la pérdida de peso y a acciones directas hepatoprotectoras. En el ensayo LEAN (36), la liraglutida (1,8 mg subcutáneo diario) durante 48 semanas logró la resolución de la MASH en el 39 % de los pacientes frente al 9 % en el grupo placebo, además de reducir la progresión de la fibrosis. Este fue un ensayo fase II aleatorizado que estableció la base para considerar al GLP-1 como blanco terapéutico en la MASH (36).

Más recientemente, el agonista más potente, la semaglutida, fue evaluado en un ensayo fase II multicéntrico de 72 semanas publicado en 2021. En dicho estudio, la semaglutida (0,4 mg subcutáneo diario) consiguió la resolución de la MASH sin empeoramiento de fibrosis en hasta el 59 % de los pacientes, comparado con el 17 % con placebo, una diferencia altamente significativa. No obstante, la mejoría en fibrosis ≥ 1 estadio no alcanzó significancia estadística con la semaglutida respecto a placebo en ese periodo, lo que sugiere que, si bien el fármaco elimina la actividad inflamatoria de la MASH eficazmente, la reversión de la fibrosis podría requerir tratamientos más prolongados o combinados.

Además de mejorar la histología hepática, la semaglutida indujo una pérdida de peso sustancial (~7 % – 10 %) y mejoró el control metabólico, factores beneficiosos para el pronóstico a largo plazo. Los eventos adversos reportados con agonistas GLP-1 en estos ensayos incluyen principalmente síntomas gastrointestinales (náuseas y/o vómitos) de intensidad leve a moderada, consistentes con lo conocido de esta clase, sin hallazgos de seguridad hepática específicos (37). Actualmente, se están llevando a cabo estudios fase III con semaglutida

(dosis semanal de 2,4 mg) en pacientes con MASH y fibrosis avanzada, así como ensayos con agonistas duales (p. ej., tirzepatida, agonista combinado GLP-1/GIP) y agonistas triples, dada la promesa de esta vía terapéutica. Recientemente, los resultados del ensayo fase III ESSENCE han consolidado la evidencia sobre la semaglutida en pacientes con MASH y fibrosis significativa (F2–F3). En este estudio, más de 800 pacientes fueron seguidos durante 72 semanas, recibiendo semaglutida 2,4 mg subcutánea semanal o placebo.

Los resultados mostraron que el 62,9 % de los tratados con semaglutida alcanzaron la resolución de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis, comparado con el 34,3 % en placebo, mientras que el 36,8 % logró mejoría ≥ 1 estadio de fibrosis sin empeorar la enfermedad (vs. 22,4 % en placebo). Además, aproximadamente un tercio de los pacientes obtuvo simultáneamente resolución de MASH y regresión de fibrosis. Estos beneficios se acompañaron de una pérdida ponderal promedio del 10,5 %, reducción significativa de ALT/AST y mejora en biomarcadores no invasivos. El perfil de seguridad fue consistente con lo conocido de los agonistas GLP-1, predominando efectos gastrointestinales leves a moderados y bajas tasas de discontinuación (41). En conjunto, la evidencia apoya que los agonistas GLP-1 mejoran la esteatohepatitis y son especialmente útiles en pacientes con obesidad o diabetes coexistente, representando una opción terapéutica emergente muy relevante.

Ácido obetecólico (agonista del receptor FXR): el ácido obetecólico (OCA) es un agonista semisintético del receptor farnesoide X, un sensor nuclear de ácidos biliares que modula el metabolismo de lípidos, la glucosa y la inflamación en el hígado. Fue el primer fármaco en mostrar eficacia antifibrótica en la MASH en un ensayo clínico de fase II. En el estudio FLINT, 72 semanas de OCA (25 mg/día) mejoraron la histología general de la NASH en el 45 % de los pacientes, frente al 21 % en grupo placebo ($p = 0,002$), y lograron una reducción significativa de la fibrosis hepática en comparación con placebo (42).

Estos resultados motivaron el gran ensayo fase III REGENERATE, cuyo análisis interino a 18 meses demostró que el OCA 25 mg alcanzó uno

de sus desenlaces primarios: mejoría de la fibrosis ≥ 1 estadio sin empeoramiento de la MASH en el 23 % de los pacientes, comparado con 12 % en el grupo placebo ($p = 0,0002$). En contraste, el otro objetivo primario (resolución de la MASH sin empeorar la fibrosis) no fue estadísticamente diferente entre grupos a 18 meses (alrededor de 11 % – 12 % con OCA frente a 8 % placebo, $p > 0,05$). Estos hallazgos confirman el potente efecto antifibrótico del OCA, aunque su impacto sobre la inflamación en la MASH parece más modesto. Sin embargo, los efectos secundarios notables han frenado su aprobación hasta ahora. El más frecuente es el prurito, reportado por hasta el 51 % de los pacientes en el grupo OCA 25 mg, generalmente de intensidad leve a moderada, que llevó a la suspensión del tratamiento en algunos casos. Además, el OCA se asoció a elevaciones del colesterol LDL y reducciones del HDL, lo cual es relevante dada la alta carga cardiovascular de estos pacientes.

Si bien no se observaron diferencias en eventos adversos graves a 18 meses, la seguridad a más largo plazo y la incidencia de descompensación en aquellos con fibrosis muy avanzada requieren seguimiento (el OCA está contraindicado en cirrosis descompensada). En 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) decidió no aprobar el OCA para la MASH en esa instancia, solicitando más datos de eficacia clínica y seguridad. Actualmente, el ensayo REGENERATE continúa en fase de extensión para evaluar eventos clínicos a mayor plazo (38). En suma, el ácido obeticolico es un agente prometedor para revertir la fibrosis en la MASH y podría ser el primer fármaco aprobado si se confirman sus beneficios clínicos; no obstante, su perfil de tolerabilidad (prurito y efectos metabólicos) implica que probablemente se reserve para casos de MASH con fibrosis significativa, bajo estrecha supervisión médica.

Agonistas pan-PPAR (lanifibranor): dado que distintas isoformas de PPAR regulan vías de la patogénesis de la NASH (PPAR- α en oxidación de ácidos grasos, PPAR- δ en inflamación y PPAR- γ en sensibilidad a insulina), se ha desarrollado un agonista que activa simultáneamente los tres subtipos: el lanifibranor. En 2021 se publicaron resultados del ensayo fase IIb NATIVE, en el cual

el lanifibranor (800 mg o 1200 mg diarios) fue evaluado durante 24 semanas en 247 pacientes con MASH. El lanifibranor alcanzó el objetivo primario con la dosis alta: un porcentaje significativamente mayor de pacientes logró una mejoría en la actividad de la MASH y en la fibrosis (definida por al menos una disminución de 2 puntos en un puntaje combinado SAF de actividad, que incluye inflamación y balonización, junto con mejora en fibrosis), en comparación con placebo.

Es notable que el lanifibranor produjo la resolución de la MASH (desaparición de la actividad inflamatoria y la balonización) en alrededor del 45 % de los pacientes a 24 semanas, frente al 19 % con placebo, y también una mejoría ≥ 1 estadio de fibrosis en una proporción superior al placebo (aunque la diferencia en fibrosis no alcanzó significancia estadística en ese punto) (40). Estos datos sugieren un efecto multifacético beneficioso: mejoras en metabolismo, inflamación y posiblemente fibrosis con un solo agente.

En cuanto a seguridad, el lanifibranor provocó principalmente eventos adversos leves, como congestión nasal y un aumento de peso modesto (~2 kg de media, posiblemente por mecanismos relacionados con PPAR- γ , similares a los de la pioglitazona). No se observaron signos de retención hídrica severa ni desequilibrios significativos en la seguridad cardiovascular en ese periodo corto. Actualmente, el lanifibranor se encuentra en un ensayo fase III en pacientes con fibrosis avanzada por MASH. De confirmarse los resultados, este agonista pan-PPAR podría convertirse en una terapia modificadora de la enfermedad integral para la MASH, abordando varias aristas de la enfermedad de manera simultánea (40).

Agonistas del receptor de hormona tiroidea β (resmetirom): el resmetirom (MGL-3196) es un agonista selectivo del receptor tiroideo β , diseñado para aumentar el metabolismo hepático de ácidos grasos y reducir la lipotoxicidad, sin los efectos cardíacos indeseados de la activación del receptor tiroideo α . En un ensayo fase II de 36 semanas, el resmetirom mostró una marcada reducción del contenido graso hepático medido por MRI-PDFF ya a las 12 semanas (reducción relativa ~33 % frente a 10 % con placebo; $p < 0,0001$), efecto que se mantuvo a 36 semanas.

Además, un mayor porcentaje de pacientes tratados con resmetirom experimentó una mejoría histológica de la NASH: en el grupo de dosis alta (80–100 mg diarios), aproximadamente 26 % – 30 % de los pacientes lograron la resolución de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis, frente a ~10 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). Si bien la muestra del estudio fue limitada, estos resultados sugieren una eficacia clínica importante.

El resmetirom también produjo mejorías en el perfil lipídico (disminución del LDL-colesterol ~15 % – 20 %) y en marcadores inflamatorios, lo cual constituye un beneficio añadido en esta población de alto riesgo cardiovascular. Los efectos adversos más frecuentes con resmetirom fueron diarrea leve y náuseas transitorias en un subgrupo de pacientes, sin otros hallazgos significativos de toxicidad hepática, cardíaca ni tiroidea (43). Dado su perfil favorable, se han completado estudios de fase III (MAESTRO-NASH). Recientemente, se anunciaron resultados positivos: el resmetirom alcanzó ambos objetivos primarios regulatorios en un ensayo fase III, con una proporción significativamente mayor de pacientes con resolución de la MASH y con mejoría de la fibrosis ≥ 1 estadio respecto a placebo, tras 52 semanas de tratamiento. Con base en ello, se ha solicitado la aprobación a la FDA, por lo que el resmetirom podría convertirse en el primer medicamento aprobado específicamente para la MASH. De obtener autorización, su uso probablemente se orientará a pacientes con MASH activa y fibrosis significativa, monitorizando su eficacia mediante biopsias seriadas o métodos no invasivos, y vigilando efectos adversos (hasta ahora mínimos) durante tratamientos prolongados (43).

Otros agentes en desarrollo: sería extenso abordar todos los fármacos investigados para la MASH, pero vale la pena mencionar algunos con resultados recientes:

- **Análogos de FGF19/FGF21:** estas hormonas peptídicas regulan el metabolismo energético. La pegbelfermina (FGF21 pegilado) y la efruxifermina (un análogo Fc-FGF21) han mostrado en fase II reducciones de grasa hepática y mejoría en la fibrosis en algunos pacientes. Por ejemplo, la efruxifermina, en un estudio de 16 semanas, llevó a una mejoría ≥ 1 estadio

de fibrosis en ~50 % de pacientes frente a ~10 % con placebo, junto con resolución de la MASH en una proporción significativa, aunque con efectos adversos como diarrea y reacciones en el sitio de inyección. Estos fármacos se encuentran en fases IIb/III actualmente (44).

- **Inhibidores de ACC (acetil-CoA carboxilasa):** moléculas como el firsocostat reducen la síntesis de ácidos grasos hepáticos. Han evidenciado disminución de la esteatosis por MRI, pero su tolerancia (elevación de triglicéridos plasmáticos) y eficacia en histología (modesta) limitan su avance en monoterapia. Se explora su uso en combinación con otros agentes (p. ej., con OCA y agonistas FXR) para potenciar efectos (45).
- **Inhibidores de CCR2/CCR5 (cenicriviroc):** este antifibrótico dirigido a la inflamación/macrófagos mostró en un estudio fase IIb cierta mejoría en la fibrosis a 1 año (20 % vs. 10 % con placebo; $p = 0,02$), pero no alcanzó el objetivo en el análisis final a 2 años. El desarrollo de cenicriviroc para la MASH fue suspendido tras resultados inconsistentes (46).
- **Inhibidores de ASK1 (selonsertib):** orientado a vías de estrés celular y apoptosis, tuvo resultados decepcionantes: dos ensayos fase III no mostraron diferencias en fibrosis frente a placebo, lo que llevó a la discontinuación de su desarrollo (47).
- **Otros:** varios fármacos con mecanismos novedosos siguen en pruebas, como inhibidores de la síntesis de ácidos grasos (p. ej., TVB-2640), estimuladores de AMPK y moduladores del microbioma (probióticos específicos o trasplante de microbiota fecal), entre otros. Hasta ahora, ninguno ha alcanzado resultados suficientes para recomendar su uso clínico general, pero la investigación permanece altamente activa. Se espera que combinaciones terapéuticas (p. ej., un agente metabólico + un agente antifibrótico) puedan ofrecer

efectos sinérgicos en el tratamiento de esta enfermedad multifactorial (48).

Es importante enfatizar que todos estos tratamientos en investigación se utilizan bajo protocolos de ensayos clínicos. Hasta que existan aprobaciones formales, el manejo farmacológico debe centrarse en los tratamientos con evidencia consolidada (la pioglitazona y la vitamina E en casos seleccionados), junto con la optimización de las condiciones metabólicas del paciente (control glucémico, lipídico y tensional) y la incorporación estricta de las medidas no farmacológicas ya descritas.

Contribución de los autores

Juan Felipe Morantes Rubiano: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Salome Lopera Cardona: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición; Alex Ramirez Rincon: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original, correcciones del arbitraje y edición.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no han recibido financiación para el desarrollo de este manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés para el desarrollo de este artículo.

Implicaciones éticas

La presente revisión es clasificada como investigación sin riesgo.

Uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que no se utilizó inteligencia artificial para el desarrollo de este artículo.

Declaración de datos

Este artículo corresponde a una revisión narrativa de la literatura; por lo tanto, no se generaron ni analizaron datos primarios y no aplica una declaración de disponibilidad de datos.

Referencias

- [1] Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *The Lancet*. 2024;404(10464):1761–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01811-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01811-7)
- [2] Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, *et al.* MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>
- [3] Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA clinical practice update: Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review. *Gastroenterology*. 2022;163(3):764–774.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.023>
- [4] Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, *et al.* American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
- [5] Vargas M, Cardoso Toniasso SDC, Riedel PG, Baldin CP, Dos Reis FL, Pereira RM, *et al.* Metabolic disease and the liver: A review. *World J Hepatol*. 2024;16(1):33–40. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i1.33>









- [6] Powell EE, Wong VWS, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*. 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3)
- [7] Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Francque S, *et al.* EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>
- [8] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865–873. <https://doi.org/10.1002/hep.21327>
- [9] Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021;70(5):962–969. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572>
- [10] Pardo SS, Díaz LR, Pacheco SH, Ortiz JEP. Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hígado graso de la Clínica Universitaria Colombia, periodo 2010–2013. *Rev Med Sanitas*. 2013;16(4):170–179.
- [11] Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, *et al.* A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Ann Hepatol*. 2024;29(1):101133. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>
- [12] Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70(7):1375–1382. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322786>
- [13] Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, *et al.* Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611–1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>
- [14] Petroni ML, Brodosi L, Bugianesi E, Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ*. 2021;372:m4747. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4747>
- [15] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. 2018;24(7):908–922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>
- [16] Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(7):412–425. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.85>
- [17] Carlsson B, Lindén D, Brolén G, Liljeblad M, Bjursell M, Romeo S, *et al.* Review article: The emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(12):1305–1320. <https://doi.org/10.1111/apt.15738>
- [18] Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: Leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(1):40–52. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0212-0>
- [19] Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity – A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. 2019;71(6):1229–1236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.018>
- [20] Siddiqui MS, Fuchs M, Idowu MO, Luketic VA, Boyett S, Sargeant C, *et al.* Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):1000–1008.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.008>
- [21] Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, *et al.* AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*.

- 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>
- [22] Davison BA, Harrison SA, Cotter G, Alkhoury N, Sanyal A, Edwards C, *et al.* Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322–1332. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.025>
- [23] Wong VWS, Adams LA, De Lédinghen V, Wong GLH, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH – current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0014-9>
- [24] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>
- [25] Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* 2020;73(5):1023–1029. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.007>
- [26] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, *et al.* Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
- [27] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(1):121–129. <https://doi.org/10.1002/hep.23276>
- [28] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, *et al.* Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379–388. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>
- [29] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013;59(1):138–143. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.012>
- [30] Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, *et al.* Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.023>
- [31] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- [32] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
- [33] Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: A meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>
- [34] Singh S, Khera R, Allen AM, Murad MH, Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015;62(5):1417–1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>
- [35] Pop LM, Lingvay I, Yuan Q, Li X, Adams-Huet B, Maalouf NM. Impact of pioglitazone on bone mineral density and bone marrow fat content. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3261–3269. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4164-3>
- [36] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, *et al.* Liraglutide safety

- and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2016;387(10019):679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X)
- [37] Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, *et al.* A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>
- [38] Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: Interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184–2196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33041-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33041-7)
- [39] Zeng T, Zhang CL, Zhao XL, Xie KQ. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized double-blind, placebo-controlled studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(6):646–653. <https://doi.org/10.1097/MEG.000000000000068>
- [40] Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, *et al.* A randomized, controlled trial of the pan-ppar agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1547–1558. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2036205>
- [41] Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, Østergaard LH, Long MT, Kjær MS, *et al.* Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089–2099. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2413258>
- [42] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015;385(9972):956–965. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61933-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4)
- [43] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2019;394(10213):2012–2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32517-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6)
- [44] Tillman EJ, Brock WJ, Rolph T. Efruxifermin, a long-acting Fc-fusion FGF21 analogue, reduces body weight gain but does not increase sympathetic tone or urine volume in Sprague Dawley rats. *Br J Pharmacol*. 2022;179(7):1384–1394. <https://doi.org/10.1111/bph.15725>
- [45] Alkhouri N, Lawitz E, Nouredin M, DeFronzo R, Shulman GI. GS-0976 (Firsocostat): An investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(2):135–141. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1668374>
- [46] Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wai-Sun Wong V, Abdelmalek MF, Rodriguez-Araujo G, Landgren H, *et al.* Cenicriviroc lacked efficacy to treat liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: AURORA phase iii randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(1):124–134.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.003>
- [47] Harrison SA, Wong VWS, Okanoue T, Bzowej N, Vuppalanchi R, Younes Z, *et al.* Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol*. 2020;73(1):26–39. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.027>
- [48] Loomba R, Mohseni R, Lucas KJ, Gutierrez JA, Perry RG, Trotter JF, *et al.* TVB-2640 (FASN Inhibitor) for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: FASCINATE-1, a randomized, placebo-controlled phase 2a trial. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1475–1486. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.025>

Caso clínico

Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo

Silvana Jiménez Salazar ¹, Santiago Gómez ², Santiago Saldarriaga Betancur ¹,
Nathalia Buitrago Gómez ¹, Carolina Aguilar Londoño ², José Luis Torres ^{1, 2},
Natalia Aristizábal Henao ^{1, 2}

¹Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Medellín, Colombia

²Clínica AUNA, Las Américas, Medellín, Colombia

Cómo citar: Jimenez Salazar S, Gómez S, Saldarriaga Betancur S, Buitrago Gómez N, Aguilar Londoño C, Torres JL, *et al.* Macro-TSH: un desafío oculto en el manejo del hipotiroidismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e948. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.948>

Recibido: 11/Abril/2025

Aceptado: 10/Diciembre/2025

Publicado: 30/Enero/2025

Resumen

Introducción: los inmunoensayos para evaluar la función tiroidea pueden verse afectados por interferencias, como la macrotirotropina (macro-TSH), una forma de (tirotropina) TSH en complejo con anticuerpos anti-TSH que, aunque biológicamente inactiva, puede llevar a un sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico y dificultar el manejo con levotiroxina.


Presentación del caso: mujer de 32 años con hipotiroidismo posoperatorio tras tiroidectomía total por enfermedad de Graves. En tratamiento con 150 mcg/día de levotiroxina, que presentó TSH persistentemente elevada (>100 mUI/L) sin síntomas y con T4 libre normal. Se descartó malabsorción con prueba de pseudomalabsorción. Ante la discordancia bioquímica, la precipitación con polietilenglicol (PEG) mostró una recuperación del 2,45%, sugiriendo macro-TSH. La falta de cromatografía de filtración en gel (CFG) impidió la confirmación y se mantuvo el tratamiento sin ajustes, con seguimiento de T4 libre y TSH diluida en PEG.

Discusión y conclusión: la macro-TSH es una causa infrecuente de elevación de TSH (prevalencia 0,6–1,6%). Esta puede simular hipotiroidismo subclínico, induciendo errores terapéuticos y se sospecha ante TSH elevada con hormonas tiroideas normales y ausencia de síntomas. La prueba con PEG es útil para tamizaje, pero de ser posible debe confirmarse con cromatografía de filtración en gel. Se concluye que considerar macro-TSH en elevaciones inexplicadas de TSH previene sobretratamiento y optimiza el manejo clínico.

Palabras clave: hipotiroidismo, tirotropina, inmunoensayo, cromatografía en gel, tiroxina, inmunoglobulinas.

Destacados

- Macro-TSH como interferencia diagnóstica es una forma de TSH unida a anticuerpos que puede generar falsos diagnósticos de hipotiroidismo subclínico y afectar el manejo con levotiroxina.
- Discordancia bioquímica sin síntomas: los pacientes con macro-TSH pueden presentar niveles elevados de TSH sin manifestaciones clínicas ni alteraciones en las hormonas tiroideas, lo que dificulta el diagnóstico.
- Utilidad de la prueba con PEG: la precipitación con PEG es una herramienta accesible para detectar macro-TSH, pero su confirmación idealmente requiere cromatografía de filtración en gel (CFG).
- Evitar el sobretratamiento: reconocer la macro-TSH es clave para prevenir ajustes innecesarios en la dosis de levotiroxina y reducir el riesgo de efectos adversos asociados al tratamiento excesivo.

 **Correspondencia:** Carolina Aguilar-Londoño, carrera 70 #1-141, piso 4, Clínica AUNA Las Américas, Centro Comercial Arkadia, Medellín, Colombia. Correo-e: carolina.aguilar@auna.org

Macro-TSH: A hidden challenge in hypothyroidism management

Abstract

Background: Immunoassays used to evaluate thyroid function can be affected by interferences such as macrothyrotropin (macro-TSH), a form of Thyrotropin (TSH) bound to anti-TSH antibodies. Although biologically inactive, it can lead to overdiagnosis of subclinical hypothyroidism and complicate levothyroxine management.

Purpose:

Case presentation: A 32-year-old woman with postoperative hypothyroidism after total thyroidectomy for Graves' disease. While on levothyroxine 150 mcg/day, she presented with persistently elevated TSH (>100 mIU/L) without symptoms and with normal free T4. Malabsorption was ruled out using a pseudomalabsorption test. Given the biochemical discrepancy, polyethylene glycol (PEG) precipitation showed a recovery of 2.45%, suggesting macro-TSH. The absence of gel filtration chromatography (GFC) prevented confirmation. Treatment was maintained without adjustment, with follow-up of free T4 and PEG-diluted TSH.

Discussion and conclusion: Macro-TSH is an uncommon cause of elevated TSH (prevalence 0.6–1.6%). It can mimic subclinical hypothyroidism, leading to therapeutic errors. It should be suspected in cases of elevated TSH with normal thyroid hormone levels and absence of symptoms. The polyethylene glycol precipitation test is useful for screening but, whenever possible, should be confirmed with gel filtration chromatography.

It can be concluded that considering macro-TSH in unexplained TSH elevations helps prevent overtreatment and optimizes clinical management.

Keywords: Hypothyroidism, Thyrotropin, Immunoassay, Gel Filtration Chromatography, Thyroxine, Immunoglobulins.

Highlights

- Macro-TSH as a diagnostic interference: It is a form of TSH bound to antibodies that can lead to false diagnoses of subclinical hypothyroidism and affect levothyroxine management.
- Biochemical discordance without symptoms: Patients with macro-TSH may have elevated TSH levels without clinical manifestations or thyroid hormone alterations, making diagnosis challenging.
- Utility of the PEG test: Precipitation with polyethylene glycol (PEG) is an accessible tool for detecting macro-TSH, but confirmation ideally requires gel filtration chromatography (GFC).
- Avoiding overtreatment: Recognizing macro-TSH is crucial to preventing unnecessary levothyroxine dose adjustments and reducing the risk of adverse effects associated with excessive treatment.

Introducción

Los inmunoensayos empleados para evaluar la función tiroidea pueden estar sujetos a diversas interferencias (1). Una de ellas es la presencia de una forma circulante de TSH de gran tamaño, compuesta por su forma monomérica en complejo con anticuerpos anti-TSH, conocida como macro-TSH (2). Al igual que la macroprolactina, esta macrohormona se considera biológicamente inactiva (3), sin embargo, su relevancia radica en el riesgo de sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico cuando los niveles de TSH superan los 10 mUI/mL, así como en la aparente dificultad para alcanzar las metas de TSH en el tratamiento del hipotiroidismo clínico. Esto puede conducir a errores en el manejo y, en algunos casos, a un mayor riesgo de hipertiroxinemia (4). Se presenta

el caso de una paciente con diagnóstico de hipotiroidismo posoperatorio y sospecha de macro-TSH, que condiciona una respuesta aparentemente inadecuada al tratamiento establecido. Además, se realiza una revisión de la literatura y se propone un algoritmo diagnóstico para estos pacientes.

Presentación del caso

Paciente femenina de 32 años con antecedente de migraña en manejo con toxina botulínica e hipotiroidismo posoperatorio tras tiroidectomía total realizada en 2021 por enfermedad de Graves. Se encontraba en tratamiento sustitutivo con 150 mcg diarios de levotiroxina. En controles previos con endocrinología se documentó TSH persistentemente mayor a 100 mUI/L, a pesar de múltiples ajustes en la dosis.

Consultó al servicio de urgencias por una crisis migrañosa. Ante el antecedente de hipotiroidismo no controlado, se solicitó una nueva medición de TSH, que reportó un valor de 127 mUI/L. Al interrogatorio, la paciente refirió únicamente cefalea de características vasculares, sin otros síntomas o signos de descompensación tiroidea, y manifestó adherencia adecuada al tratamiento con levotiroxina.

Se realizó medición de tiroxina libre (T4L), cuyo resultado fue de 1,18 ng/dL (VN: 0,8–2,0 ng/dL). Ante estos hallazgos, se decidió realizar una prueba de pseudomalabsorción de levotiroxina, siguiendo el protocolo institucional. Esta mostró un incremento adecuado de los niveles de T4L a las dos y cuatro horas tras la dosis de carga de hormona tiroidea (tabla 1), descartando alteraciones en la absorción intestinal.

Dado que los hallazgos clínicos y bioquímicos eran discordantes, se solicitó al laboratorio la medición de TSH diluida en polietilenglicol (PEG), que reportó un valor de 2,46 mUI/L (recuperación del 2,45%, tabla 2). Debido a la no disponibilidad de cromatografía de filtración en gel (CFG), esta prueba no fue realizada.

Con base en estos resultados, se concluyó que la paciente presentaba macro-TSH como artefacto de laboratorio. Por tanto, no se realizaron ajustes en la dosis de levotiroxina y se decidió continuar el seguimiento ambulatorio con mediciones de T4L y TSH diluida en PEG. La paciente recibió tratamiento para la crisis migrañosa por parte del servicio de neurología y fue dada de alta sin complicaciones.

Tabla 1. Prueba pseudomalabsorción poscarga de 1000 mcg[§]

T4L basal	T4L a las dos horas		T4L a las cuatro horas	
0,92 ng/dL	1,44 ng/dL	Delta 63,89%	1,88 ng/dL	Delta 117,9%

Nota. T4L: tiroxina libre; ng/dl: nanogramos por decilitro; §: fórmula utilizada para el cálculo de porcentaje T4L absorbida = Δ T4 libre \times volumen de distribución (índice de masa corporal [27,8] \times 4,42).

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Mediciones de TSH

Valor de TSH	Día 1	Día 2
Sin PEG	>100 uIU/mL	>100 uIU/mL
Con PEG	X	2,45 uIU/mL

Nota. PEG: polietilenglicol; TSH: tiotropina; uIU/mL: microunidades por mililitro.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los inmunoensayos empleados para la evaluación de la función tiroidea pueden verse afectados por diversas interferencias (1). Entre ellas se incluyen: anticuerpos anti-tiroglobulina; biotina; e interferencias dirigidas contra los anticuerpos de captura, como los anticuerpos heterófilos (inmunoglobulinas naturales de tipo IgG, IgM o IgA que se unen a la región Fc de los anticuerpos del ensayo y que suelen ser moléculas poliespecíficas y de baja afinidad). Por su parte, los anticuerpos antimurinos humanos (*HAMA*, según sus siglas en inglés) son mono-específicos y de alta afinidad, pudiendo desarrollarse tras la exposición a animales o sus productos, infecciones virales o bacterianas, o en el contexto de una reacción autoinmune (5). También se han descrito interferencias contra componentes del reactivo, como la estreptavidina (1, 6) o contra la señal, como el rutenio (7). Una forma extremadamente rara de interferencia es la presencia de macro-TSH (8).

La macro-TSH es una forma circulante de TSH de gran tamaño, compuesta por su forma monomérica en complejo con anticuerpos anti-TSH, generalmente IgG (2-3), aunque se han reportado casos en asociación con paraproteinemia por IgA (6). La macro-TSH tiene una masa molecular superior a 150 kDa, en contraste con la TSH monomérica, que oscila entre 28 y 55 kDa (4, 9-11). Su gran tamaño molecular dificulta la eliminación renal, lo que provoca su acumulación en la circulación (12). La etiología de la formación de estos inmunocomplejos sigue siendo desconocida (10).

La macro-TSH comparte características con la macroprolactina, detectada en el 9,7-29% de los pacientes con macroprolactinemia (10). Aunque las macrohormonas tienen capacidad inmunorreactiva, se consideran biológicamente inactivas debido a su elevado peso molecular y a los autoanticuerpos que impiden la activación de los receptores de TSH, dejando solo una pequeña fracción libre de TSH bioactiva en plasma (3).

Ningún inmunoensayo comercial disponible puede discriminar completamente entre la macro-TSH y la TSH bioactiva libre (9), sin embargo, plataformas como Cobas Analyzer de Roche Diagnostics, son más sensibles a su presencia (3). En pacientes con macro-TSH, la elevación falsa de

TSH puede simular hipotiroidismo subclínico, lo que puede conducir a errores en el manejo. Además, hasta un 40% de los pacientes en tratamiento con levotiroxina, ya sea por patología benigna o maligna, no logran alcanzar niveles adecuados de TSH, aumentando el riesgo de hipertiroidismo en presencia de interferencias (4).

La macro-TSH es poco frecuente, con una prevalencia reportada de entre 0,6% y 1,6%. Hattori *et al.*, en un estudio con 681 pacientes con hipotiroidismo subclínico, identificaron una prevalencia del 1,6% mediante CFG (13). Posteriormente, en una cohorte de 1901 pacientes, reportaron una prevalencia del 0,79%, sin diferencias significativas entre los tres inmunoensayos utilizados, concluyendo que ninguno estuvo exento de reacciones cruzadas con macro-TSH (9). Por su parte, Mills *et al.* también documentaron una prevalencia del 0,6% en 495 muestras confirmadas con CFG (14).

Los pacientes con macro-TSH suelen presentar niveles elevados de TSH, hormonas tiroideas normales y ausencia de síntomas de disfunción tiroidea (2), como se observó en el caso presentado, sin embargo, se ha reportado asociación con mala calidad del sueño en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (15). La TSH en estos casos suele estar significativamente elevada, aunque pueden observarse aumentos leves, sin un punto de corte definido para su sospecha. Además, una disminución de TSH en respuesta al tratamiento con levotiroxina no descarta la presencia de esta macrohormona (16). Las características bioquímicas de la macro-TSH son similares a las observadas en hipotiroidismo subclínico, malabsorción, uso de ciertos medicamentos (amiodarona, litio), resistencia a TSH y enfermedad no tiroidea (síndrome eutiroideo enfermo) en fase de recuperación, por lo que deben incluirse en el diagnóstico diferencial (3).

La precipitación con PEG es una herramienta útil para detectar interferencias en los ensayos de TSH (17). Debido a su bajo costo y fácil acceso, se sugiere como prueba de tamizaje. Se recomienda realizar la técnica utilizando una muestra sérica de 50 microlitros, a la cual se añaden 50 microlitros de PEG al 25% (obteniendo una concentración final de PEG del 12,5%). Esto permite que la TSH no precipitable permanezca en el sobrenadante

(18). La sospecha de macro-TSH surge cuando el porcentaje de recuperación es bajo; sin embargo, no se ha establecido un punto de corte exacto (19). En estudios de prevalencia, los porcentajes de recuperación utilizados han variado entre 20–25% y hasta 40%, extrapolando los valores empleados para la detección de macroprolactina (3). Los valores más bajos son altamente sugestivos de macro-TSH (19). Recientemente, Piticchio *et al.*, en una revisión sistemática de la literatura donde se incluyeron 23 estudios (4476 sujetos), determinaron que el uso de PEG era una buena alternativa para detección de macro-TSH, especialmente utilizando concentraciones de PEG del 12,5% y con porcentaje de recuperación menor al 25% (promedio entre 10–19%), sin embargo se pueden presentar falsos positivos, ya que los altos valores de precipitación de TSH también pueden deberse a factores interferentes distintos de la macro-TSH (18).

Aunque la precipitación con PEG es una alternativa adecuada para el tamizaje, puede no ser concluyente y requiere de confirmación mediante CFG en algunos casos (10). Esto quedó evidenciado en el estudio de Hattori *et al.*, en el que de 117 pacientes con bajo porcentaje de recuperación mediante PEG, solo 7 presentaron macro-TSH confirmada por CFG (13). La CFG puede presentar falsos negativos, dada la baja afinidad de los autoanticuerpos que podrían disociarse durante el procedimiento analítico y no detectarse como macro-TSH. Por lo tanto, el método de referencia para el diagnóstico de macro-TSH podría considerarse el ensayo de unión de TSH radiomarcada (18).

La CFG es el método de elección para diagnosticar macro-TSH, ya que permite separar las fracciones de TSH según su tamaño molecular, sin embargo, su alto costo y limitada disponibilidad dificultan su uso generalizado (19). Aunque esta prueba no

está exenta presentar falsos negativos, dada la baja afinidad de los autoanticuerpos que podrían disociarse durante el procedimiento analítico y no detectarse como macro-TSH (18). Antes de usar la precipitación con PEG o la CFG se recomienda usar otras técnicas auxiliares como un ensayo diferente, diluciones seriadas, tubo de bloqueo de anticuerpos heterófilos o bloqueantes HAMA que pueden generar falsos positivos (10–18).

No existe claridad sobre cuándo debería realizarse el tamizaje para macro-TSH. Algunos autores sugieren tamizar en casos donde la TSH sea mayor a 10 mU/L (14), al diagnosticar hipotiroidismo subclínico y antes de iniciar tratamiento (2, 4). También debe considerarse en pacientes que requieren dosis de levotiroxina superiores a las esperadas para alcanzar los objetivos terapéuticos, tanto en patologías benignas como en aquellos con historia de tiroidectomía, como en el caso de la paciente presentada en este estudio (8). Dado que pequeños cambios aritméticos en las hormonas tiroideas se asocian con cambios logarítmicos en la TSH, Ohba *et al.* propusieron descartar macro-TSH cuando los valores de TSH no correspondieran con los niveles esperados de hormonas tiroideas (16). De confirmarse el diagnóstico, se recomienda hacer seguimiento con niveles de T4L (20). A continuación, se presenta un algoritmo diagnóstico para orientar el manejo de estos pacientes (figura 1).

Conclusiones

La macro-TSH es una causa poco frecuente y a menudo subestimada de elevación de TSH. Su consideración es fundamental en el abordaje de pacientes, cuyos resultados de pruebas de función tiroidea son inconsistentes con su cuadro clínico y los niveles de hormonas tiroideas. Identificarla oportunamente puede prevenir el riesgo de sobretratamiento y sus posibles efectos adversos.

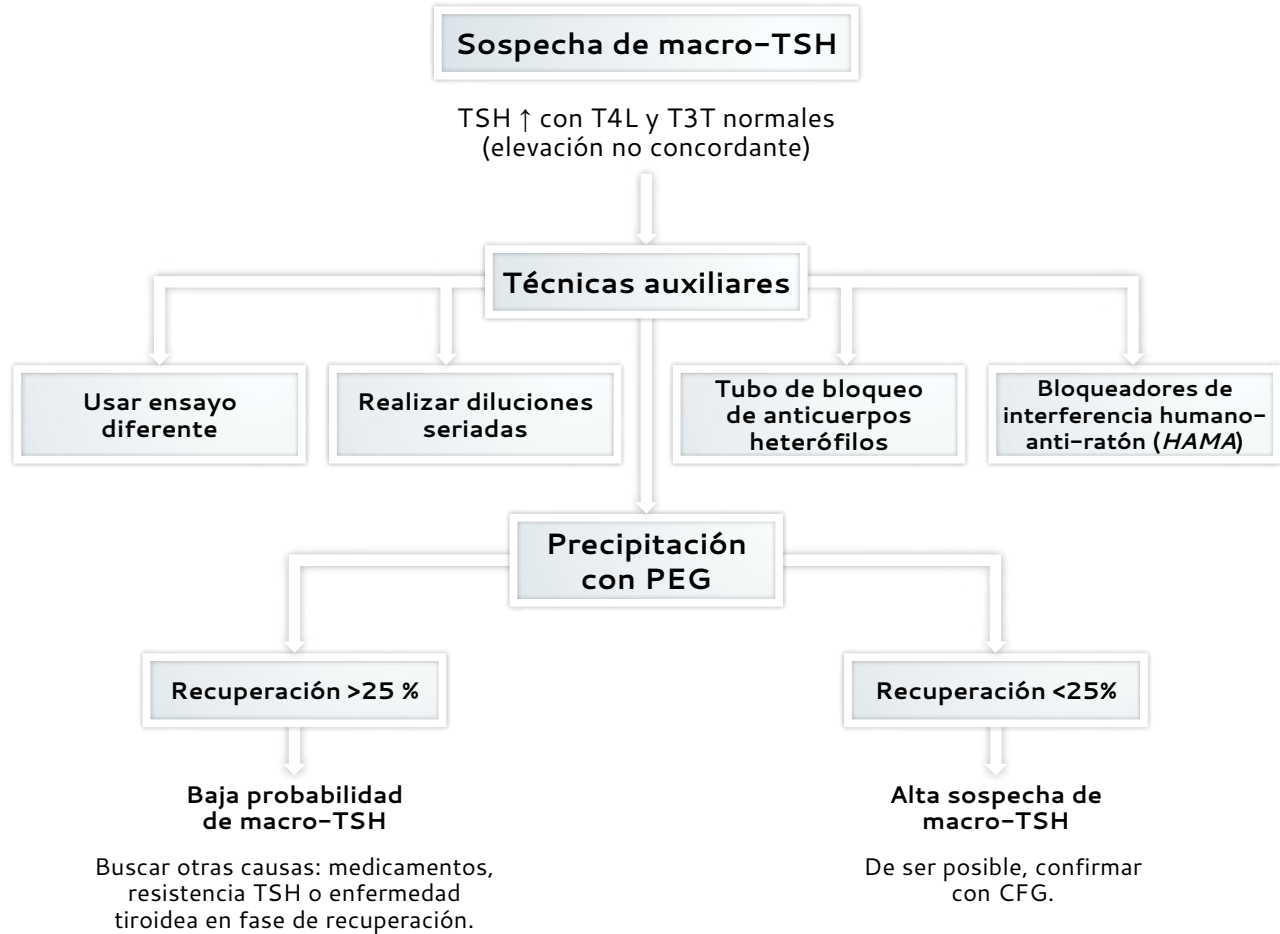


Figura 1. Algoritmo diagnóstico propuesto para sospecha de macro-TSH

Nota. CFG: cromatografía de filtración en gel; PEG: polietilenglicol; T3T: triyodotironina total; T4L: tiroxina libre; TSH: tirotropina.

Fuente: adaptado de (18).

Contribución de los autores

Silvana Jiménez-Salazar: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Santiago Gómez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Santiago Saldarriaga Betancur: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Nathalia Buitrago Gómez: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Carolina Aguilar Londoño conceptualización,

investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; José Luis Torres: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición; Natalia Aristizábal Henao: conceptualización, investigación, metodología, escritura del borrador original y correcciones del arbitraje y de edición.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses relacionados con el presente artículo.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que este manuscrito no presenta implicaciones éticas relevantes, ya que corresponde a la descripción de un caso clínico sin intervención adicional ni experimentación.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este caso.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos publicados en acceso abierto, para este caso. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Gessl A, Bluemel S, Bieglmayer C, Marculescu R. Anti-ruthenium antibodies mimic macro-TSH in electrochemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1589–94. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0067>
- [2] Larsen CB, Brix Petersen ER, Overgaard M, Bonnema SJ. Macro-TSH: a diagnostic challenge. *Eur Thyroid J.* 2021;10(1):93–7. <https://doi.org/10.1159/000509184>
- [3] Favresse J, Burlacu MC, Maiter D, Gruson D. Interferences with thyroid function immunoassays: clinical implications and detection algorithm. *Endocr Rev.* 2018;39(5):830–50. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00119>
- [4] Giusti M, Conte L, Repetto AM, Gay S, Marroni P, Mittica M, *et al.* Detection of polyethylene glycol thyrotropin (TSH) precipitable percentage (Macro-TSH) in patients with a history of thyroid cancer. *Endocrinol Metab.* 2017;32(4):460–5. <https://doi.org/10.3803/enm.2017.32.4.460>
- [5] Esfandiari NH, Papaleontiou M. Biochemical testing in thyroid disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):631–48. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.04.002>
- [6] Nkuna X, Dire Z, Khoza S. A macro-TSH: a clinical diagnostic dilemma. *EJIFCC.* 2022;33(4):317–24.
- [7] Raverot V, Bordeau É, Periot C, Perrin P, Chardon L, Plotton I, *et al.* Letter to the editor: A case of laboratory-generated “thyroid dysfunction”. *Ann Endocrinol.* 2019;80(2):140–1. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.10.001>
- [8] Kirac CO, Abusoglu S, Paydas Hataysal E, Kebapcilar A, Ipekci SH, Ünlü A, *et al.* A rare cause of subclinical hypothyroidism: macro-thyroid-stimulating hormone. *Diagnosis.* 2020;7(1):75–7. <https://doi.org/10.1515/dx-2019-0026>
- [9] Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9–15. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0883>
- [10] Paczkowska K, Otlewska A, Loska O, Kolačkov K, Bolanowski M, Daroszewski J. Laboratory interference in the thyroid function test. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):551–60. <https://doi.org/10.5603/ep.a2020.0079>
- [11] Yamada A, Hattori N, Matsuda T, Nishiyama N, Shimatsu A. Clearance of macro-TSH from the circulation is slower than TSH. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(6):e132–5. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0131>
- [12] Angelousi A, Alexandraki KI, Mytareli C, Grossman AB, Kaltsas G. New developments and concepts in the diagnosis and management of diabetes insipidus (AVP-deficiency and resistance). *J Neuroendocrinol.* 2023;35(1):e13233. <https://doi.org/10.1111/jne.13233>
- [13] Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.*

- 2015;83(6):923–30. <https://doi.org/10.1111/cen.12643>
- [14] Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, Cranfield A, Ayling RM. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(Pt 5):416–20. <https://doi.org/10.1177/0004563213476271>
- [15] Kadoya M, Koyama S, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani M, Hamamoto K, *et al.* Serum macro TSH level is associated with sleep quality in patients with cardiovascular risks—HSCAA Study. *Sci Rep.* 2017;7:44387. <https://doi.org/10.1038/srep44387>
- [16] Ohba K, Maekawa M, Iwahara K, Suzuki Y, Matsushita A, Sasaki S, *et al.* Abnormal thyroid hormone response to TRH in a case of macro-TSH and the cut-off value for screening cases of inappropriate TSH elevation. *Endocr J.* 2020;67(2):125–30. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej19-0320>
- [17] Chiardi I, Rotondi M, Cantù M, Keller F, Trimboli P. Macro-TSH: an uncommon explanation for persistent TSH elevation that thyroidologists have to keep in mind. *J Pers Med.* 2023;13(10):1471. <https://doi.org/10.3390/jpm13101471>
- [18] Piticchio T, Chiardi I, Tumminia A, Frasca F, Rotondi M, Trimboli P. PEG precipitation to detect Macro-TSH in clinical practice: a systematic review. *Clin Endocrinol.* 2025;102(3):235–44. <https://doi.org/10.1111/cen.15179>
- [19] D’Arcy R, Hunter S, Spence K, McDonnell M. A Case of macro-TSH masquerading as subclinical hypothyroidism. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243436. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243436>
- [20] Nishiyama N, Hattori N, Tani Y, Matsuda T, Yamada A, Saito T. A rare case of both macro-TSH and macro-LH: laboratory analysis of the pathogenesis. *Clin Chem Lab Med.* 2022;61(6):e81–e4. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1149>

Caso clínico

Elevación de los valores de tirotrófina (TSH) sérica por el uso de suplementos multivitamínicos con biotina durante la gestación

Angélica María González Clavijo ¹, Santiago Quintana Navas ¹,
Lina María Ruiz Salcedo ¹, José Gabriel Zabala Quintero ¹

¹Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Cómo citar: González Clavijo AM, Quintana Navas S, Ruiz Salcedo LM, Zabala Quintero JG. Elevación de los valores de tirotrófina (TSH) sérica por el uso de suplementos multivitamínicos con biotina durante la gestación. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e977. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.977>

Recibido: 08/Julio/2025

Aceptado: 27/Octubre/2025

Publicado: 12/Febrero/2026

Resumen

Introducción: el uso de suplementos vitamínicos que incluyen biotina durante la gestación, puede interferir con inmunoensayos basados en el sistema estreptavidina/biotina, provocando resultados falsamente elevados o disminuidos de diversas hormonas, según el formato del ensayo.

Objetivo: presentar un caso clínico en el que la suplementación con biotina durante el embarazo causó una interferencia significativa en la medición de *TSH*, generando valores falsamente elevados.

Presentación del caso: mujer de 29 años con antecedente de tiroidectomía total por cáncer papilar de tiroides con adecuadas metas de supresión, hasta que queda en embarazo cuando pese a múltiples elevaciones en la dosis de levotiroxina no logra las metas. Ante una dosis de levotiroxina superior a 2,50 µg/kg/día y la aparición de síntomas clínicos compatibles con tirotoxicosis, se planteó la posibilidad de interferencia analítica secundaria al consumo de multivitamínicos prenatales con biotina, en el inmunoensayo utilizado para la cuantificación de *TSH*. Se indicó la suspensión de dichos suplementos, 72 horas antes del nuevo control, evidenciándose una disminución significativa en los niveles.


Discusión y conclusión: la interferencia de la biotina en los inmunoensayos no competitivos suele provocar niveles de *TSH* falsamente bajos, sin embargo, en concentraciones muy elevadas —como las derivadas de megadosis en suplementos prenatales y con anticuerpos endógenos— pueden producir el efecto opuesto. La saturación de estreptavidina y la formación de complejos inestables alteran la cinética del ensayo, generando una señal luminosa aumentada y valores falsamente altos de *TSH*.

El consumo de biotina puede interferir con la medición de *TSH* en inmunoensayos, generando reportes falsamente altos o bajos del analito llevando a la administración de tratamientos inadecuados y potencialmente lesivos para los pacientes.

Palabras clave: biotina, estreptavidina, hormonas tiroideas, inmunoensayo, pruebas de función tiroidea, reacciones falso-positivas.

Destacados

- El consumo de multivitamínicos que contienen biotina genera interferencia con inmunoensayos que utilizan el complejo estreptavidina/biotina.
- Si los resultados no concuerdan clínicamente, se debe preguntar por el uso de suplementos de biotina.
- Reconocer la causalidad de la biotina en reportes falsamente altos o bajos de tirotrófina (*TSH*) puede evitar la administración de tratamientos inadecuados y potencialmente lesivos para los pacientes.
- La suspensión de la biotina de 48 a 72 horas antes de las pruebas de función tiroidea ayuda a prevenir resultados hormonales falsos, debido a interferencia en los inmunoensayos.

 **Correspondencia:** Angélica María González Clavijo, carrera 30 #45-03, edificio 471, piso 4, oficina 406, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
Correo-e: amgonzalezc@unal.edu.co

Elevated TSH levels due to the use of multivitamins with biotin during pregnancy

Abstract

Background: The use of vitamin supplements that include biotin during pregnancy can interfere with immunoassays based on the streptavidin/biotin system, causing falsely elevated or decreased results for various hormones, depending on the assay format.

Purpose: To present a clinical case in which biotin supplementation during pregnancy caused significant interference in TSH measurement, generating falsely elevated values.

Case presentation: A 29-year-old woman with a history of total thyroidectomy for papillary thyroid cancer had adequate suppression goals until she became pregnant. Despite multiple increases in levothyroxine dose, she did not achieve them. Given a levothyroxine dose greater than 2,50 µg/kg/day and the onset of clinical symptoms consistent with thyrotoxicosis, the possibility of analytical interference secondary to the use of prenatal multivitamins containing biotin in the immunoassay used for TSH quantification was raised. These supplements were discontinued 72 hours before the next follow-up, which demonstrated a significant decrease in levels.

Discussion and conclusion: Biotin interference in noncompetitive immunoassays often results in falsely low TSH levels; however, at very high concentrations—such as those resulting from megadoses of prenatal supplements—it can produce the opposite effect. Streptavidin saturation and the formation of unstable complexes alter the kinetics of the assay, generating an increased light signal and falsely elevated TSH values.

Biotin consumption can interfere with TSH measurement in immunoassays, generating falsely high or low results, leading to the administration of inappropriate and potentially harmful treatments for patients.

Keywords: Biotin, Streptavidin, Thyroid hormones, Immunoassay, Thyroid function tests, False positive reactions.

Highlights

- Consuming multivitamins containing biotin can interfere with immunoassays using the streptavidin/biotin complex.
- If results are clinically inconsistent, ask about biotin supplementation.
- Recognizing biotin as a causal factor in falsely high or low TSH reports can prevent inappropriate and potentially harmful treatments for patients.
- Discontinuing biotin 48 to 72 hours before thyroid function tests helps prevent false hormone results due to immunoassay interference.

Introducción

Los inmunoensayos en la práctica clínica han cobrado mayor relevancia al ser pruebas rápidas y costo-efectivas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de múltiples enfermedades (1).

El mecanismo de acción de estas pruebas se fundamenta en la unión antígeno-anticuerpo y en la señal generada por los marcadores unidos a estos.

Por otra parte, la biotina es una vitamina esencial involucrada en la regulación de la transcripción proteica (2) y es considerada un nutriente crítico para las mujeres gestantes, debido a su importancia en el desarrollo embrionario (1). Por esta razón, en el mercado existe una amplia oferta de multivitamínicos para gestantes que incluyen biotina entre sus componentes. Al sumarse al aporte dietario, estos pueden generar una mayor

disponibilidad sanguínea y, en consecuencia, interferir en los inmunoensayos que utilizan el sistema estreptavidina/biotina, como es el caso de las pruebas de función tiroidea, arrojando valores falsamente altos o bajos (3).

En Estados Unidos, este tipo de pruebas corresponde aproximadamente al 50% de los inmunoensayos disponibles (4), considerándose un problema emergente en contextos hospitalarios debido al riesgo de obtener resultados alterados en muestras con alto contenido de biotina.

La tirotrófina (*TSH*, según sus siglas en inglés) puede medirse mediante métodos inmunoquímicos, los cuales se clasifican en ensayos competitivos y no competitivos, según el tipo de interacción entre sus componentes y la forma en que se genera la señal analítica.

En los ensayos competitivos, existen dos modalidades principales: en una se utilizan antígenos marcados que compiten con la *TSH* de la muestra por unirse a un anticuerpo biotinilado y, en la otra, anticuerpos marcados que se unen a

antígenos biotinilados o directamente a la *TSH* (5). En ambos casos, la señal detectada es inversamente proporcional a la concentración de *TSH* en la muestra: a mayor cantidad de *TSH* endógena, menor será la señal generada por el marcador (figura 1).

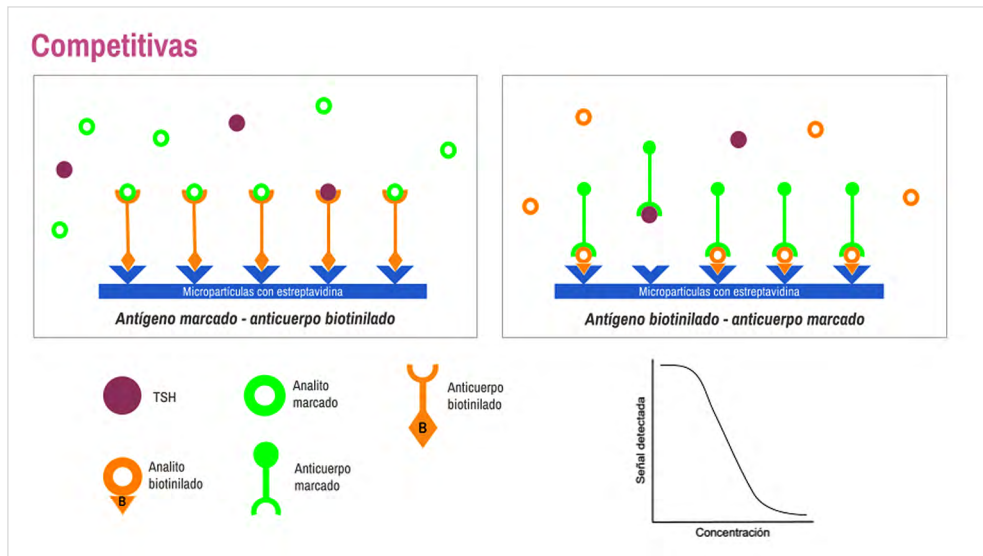


Figura 1. Funcionamiento de pruebas competitivas con antígenos marcados y anticuerpos biotinilados, antígenos biotinilados y anticuerpos marcados

Fuente: elaboración propia.

Los ensayos no competitivos, o tipo sándwich, utilizan dos anticuerpos específicos: uno biotinilado, que captura la *TSH* de la muestra, y otro marcado, que se une a un epítipo distinto de la misma hormona. La formación de este complejo permite que la señal luminosa generada sea directamente proporcional a la concentración de *TSH*, sin embargo, cuando existe biotina libre en la sangre, esta compite con la biotina del anticuerpo por los sitios de unión a la estreptavidina, impidiendo la correcta fijación del complejo. Como resultado, se generan menos complejos unidos a la fase sólida, la señal luminosa disminuye y el analizador interpreta erróneamente valores falsamente bajos de *TSH* (1) (figura 2).

Ambos tipos de ensayos utilizan estreptavidina, una glicoproteína con alta afinidad por la biotina que permite la separación de los complejos

inmunes formados del resto de la muestra para su posterior análisis (5). En condiciones normales, los anticuerpos o antígenos biotinilados se unen correctamente a la estreptavidina, posibilitando un aislamiento preciso de los complejos y una cuantificación exacta de la *TSH*; sin embargo, concentraciones elevadas de biotina pueden interferir con los inmunoensayos al unirse a la estreptavidina presente en el sistema de detección, alterando significativamente los resultados (6).

En los ensayos competitivos, esta interferencia impide la adecuada unión entre los anticuerpos o antígenos biotinilados y la estreptavidina. Como consecuencia, los componentes marcados se eliminan durante el proceso de lavado, generando una señal reducida, la cual se interpreta erróneamente como una concentración elevada de *TSH* (7) (figura 3).

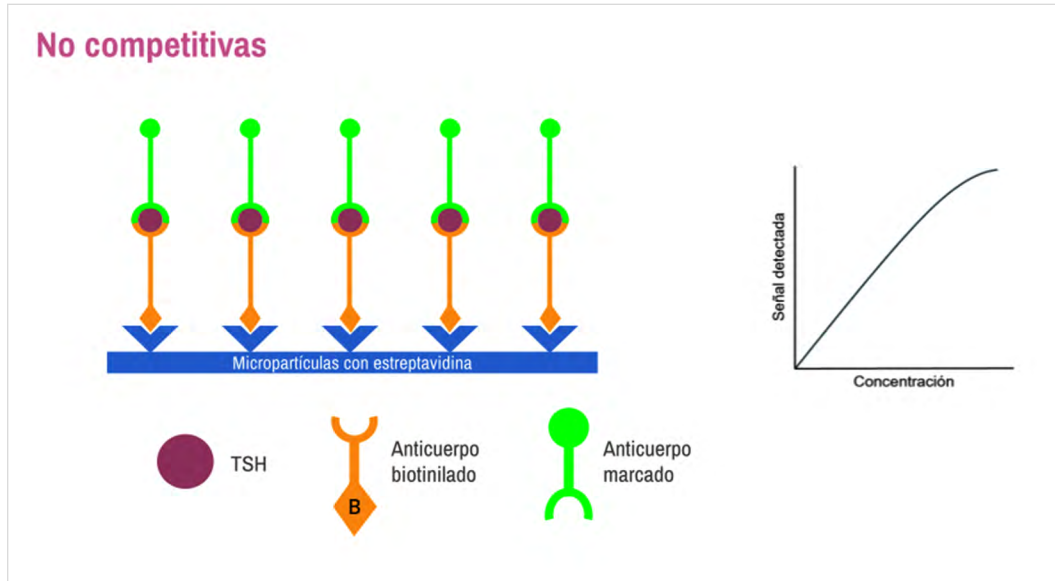


Figura 2. Funcionamiento de pruebas no competitivas

Fuente: elaboración propia.

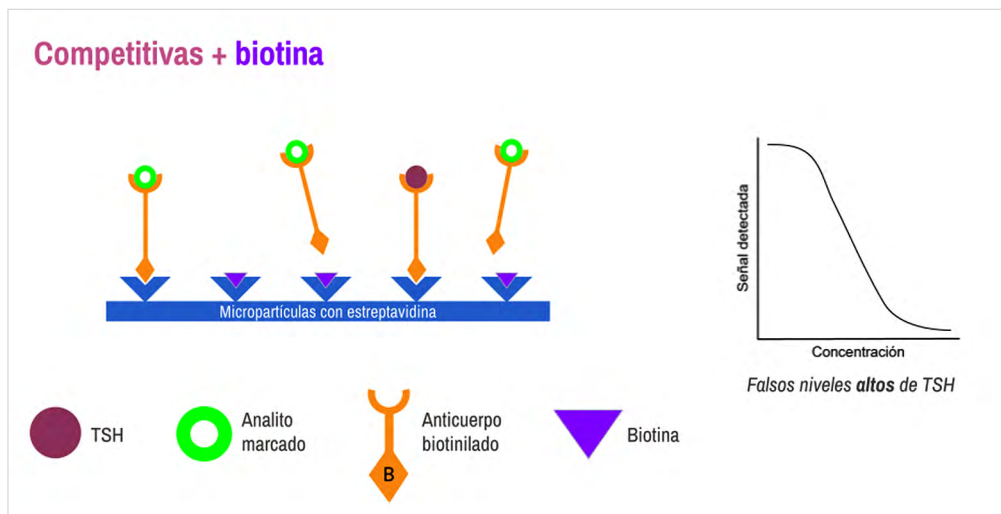


Figura 3. Mecanismo de interferencia de biotina en prueba competitiva

Fuente: elaboración propia.

Por su parte, en los ensayos no competitivos tipo sándwich, la interferencia de la biotina impide la formación completa del complejo inmunológico, lo que resulta en una señal reducida, interpretada erróneamente como niveles bajos de *TSH* (figura 4).

No obstante, en concentraciones excepcionalmente elevadas —como las que pueden observarse en pacientes que consumen megadosis de biotina presentes en algunos suplementos nutricionales durante la gestación— puede ocurrir el efecto contrario.

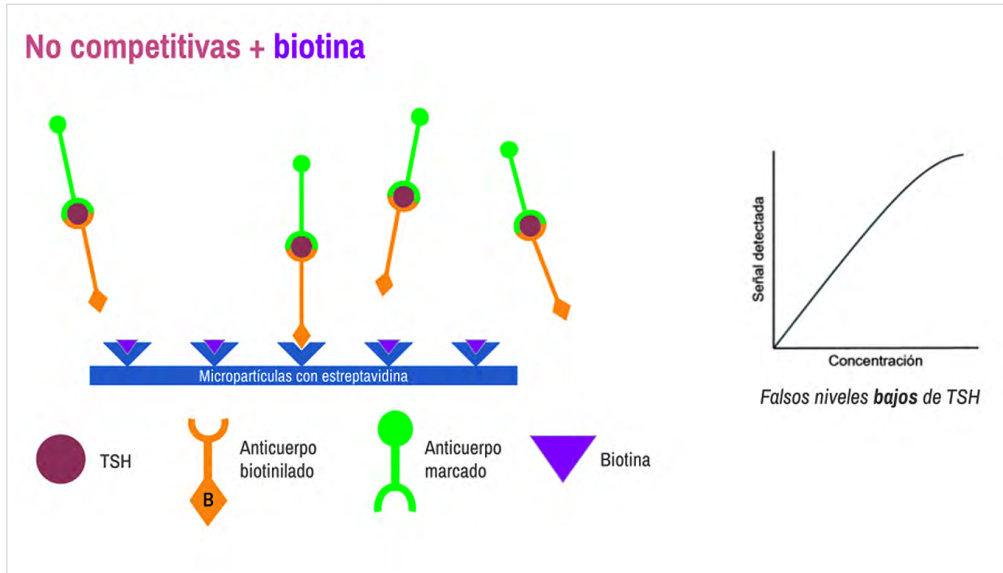


Figura 4. Mecanismo de interferencia de biotina en prueba no competitiva

Fuente: elaboración propia.

El presente artículo tiene como finalidad presentar el caso clínico de una paciente gestante en la que se evidenció una posible interferencia de la biotina con las pruebas de función tiroidea, específicamente en los valores de *TSH*.

Descripción del caso

Se trató de una paciente femenina de 29 años, con un peso de 50 kg, natural y procedente de Bogotá, con antecedente de carcinoma papilar de tiroides tipo clásico y folicular infiltrativo, estadio T1N1aM0, considerado de riesgo intermedio por compromiso ganglionar.

En el año 2018 fue tratada mediante tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar, seguida de terapia con 100 mCi de yodo radiactivo, observándose retención del radiotrazador únicamente a nivel del remanente tiroideo.

Desde entonces, presentó respuesta bioquímica indeterminada, con anticuerpos antitiroglobulina (ATG) persistentemente positivos, aunque estables, y sin evidencia de recaída estructural en los estudios de imagen (ecografía de cuello y tomografía de tórax) ni en los estudios funcionales (tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa o *PET-FDG*, según sus siglas en inglés).

Con el fin de mantener una *TSH* suprimida entre 0,10 y 0,50 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, meta propuesta según su categoría de respuesta, la paciente recibía levotiroxina (*LT4*) 100 μg de lunes a sábado y 125 μg los domingos.

En septiembre de 2022, la paciente quedó en embarazo. El 3 de octubre de 2022, los controles de función tiroidea reportaron *TSH* 2,70 de $\mu\text{UI}/\text{mL}$, *T4* libre de 1,17 ng/dL, ATG de 601 UI/mL y tiroglobulina (*TG*) de 1,72 ng/mL. Ante estos resultados, se aumentó la dosis de *LT4* a 125 μg los fines de semana, manteniendo 100 μg de lunes a viernes.

En ese mismo mes, el ginecólogo tratante indicó multivitamínicos prenatales (Natele®), calcio y ácido fólico, los cuales tomaba en la noche. La paciente continuó administrándose la *LT4* en ayunas, únicamente con agua.

El 8 de noviembre de 2022, los nuevos resultados mostraron una *TSH* de 21 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, por lo que se aumentó la dosis de *LT4* a 125 μg diarios. Posteriormente, el 20 de diciembre de 2022, la *TSH* alcanzó los 39,70 $\mu\text{UI}/\text{mL}$, lo que motivó un nuevo ajuste de dosis a 150 μg diarios. El 21 de enero de 2023, los exámenes reportaron de *TSH* fueron de 18,10 $\mu\text{UI}/\text{mL}$ y *T4* total de 14,10 $\mu\text{g}/\text{dL}$. A pesar de recibir 2,9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de *LT4*, la

paciente persistía con *TSH* elevada y T4 total en el límite superior de la normalidad. Adicionalmente, comenzó a presentar palpitaciones y disnea, por lo que se reconsideró el cuadro clínico, sospechándose interferencia analítica por biotina contenida en los multivitamínicos.

Se decidió reducir la dosis de LT4 a 125 µg diarios y suspender todos los suplementos

nutricionales. Posteriormente, se realizaron nuevos estudios el 16 de febrero de 2023, los cuales evidenciaron una *TSH* de 3,87 µUI/mL y T4 libre de 1,24 ng/dL, acompañados de resolución del cuadro clínico y normalización de las pruebas tiroideas. En la tabla 1 se muestran los valores de *TSH* durante su seguimiento.

Tabla 1. Valores de TSH de la paciente en relación con la dosis de levotiroxina suministrada

Fecha	TSH µUI/mL (0,27 a 4,2)	Dosis de levotiroxina
03/10/2022	2,7 µUI/mL	LT4 100 µg lunes a sábado, 125 µg domingos
08/11/2022	2,1 µUI/mL	LT4 100 µg lunes a viernes, 125 µg fines de semana
20/12/2022	39,7 µUI/mL	LT4 125 µg día
21/01/2023	18,10 µUI/mL	LT4 150 µg día
Se suspenden todos los multivitamínicos con biotina		
19/02/2023	3,87 µUI/mL	LT4 125 µg día

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La evaluación de la función tiroidea constituye un componente esencial en el diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes con enfermedades del tiroides. La medición precisa de la hormona estimulante de la tiroides (*TSH*) es clave para orientar decisiones terapéuticas y ajustar tratamientos. Aunque las interferencias analíticas en estos ensayos son infrecuentes, su impacto puede ser clínicamente significativo si no se reconocen a tiempo.

Los inmunoensayos no competitivos tipo sándwich, como el utilizado en esta paciente — *ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay) Elecsys TSH* de Roche—, se emplean de forma

rutinaria en los laboratorios clínicos, debido a su alta sensibilidad, especificidad, precisión y menor costo operativo (8). En este tipo de ensayo, la biotina se utiliza como parte del sistema de detección basado en la interacción biotina–estreptavidina, sin embargo, esta característica también lo hace susceptible a interferencias por biotina circulante.

En la literatura, la interferencia por biotina se ha asociado predominantemente con resultados falsamente bajos de *TSH* (9–14), ya que la biotina libre compite con la biotina unida al anticuerpo por los cuatro sitios de estreptavidina, impidiendo la formación completa del complejo inmunológico; no obstante, cuando las concentraciones de biotina son excepcionalmente altas —como ocurre en pacientes que consumen megadosis contenidas en algunos

suplementos nutricionales o prenatales durante la gestación— puede presentarse el fenómeno inverso. En estas circunstancias, la saturación completa de los sitios de estreptavidina y la interacción transitoria de la biotina libre con los anticuerpos o las micropartículas del ensayo modifican la cinética de la reacción inmunológica. Esto favorece la formación de complejos inestables o agregados que no se eliminan

de manera eficiente durante el lavado automatizado, efecto que se ve potenciado en presencia de anticuerpos endógenos (15). Como consecuencia, se genera una señal luminosa residual aumentada, la cual el analizador interpreta erróneamente como niveles elevados de *TSH*, dando lugar a resultados falsamente altos (16–17) (figura 5).

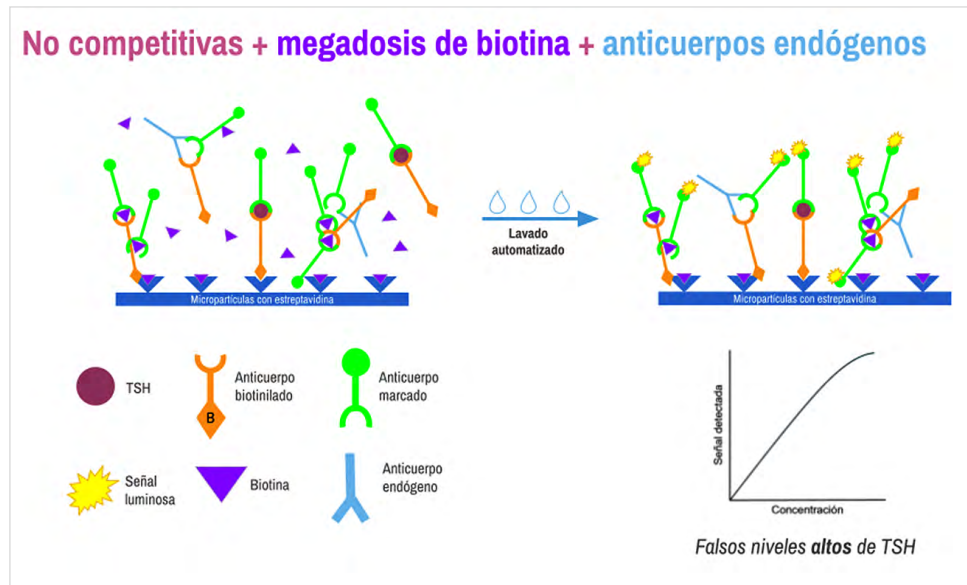


Figura 5. Mecanismo de interferencia de megadosis biotina y anticuerpos endógenos en prueba no competitiva

Fuente: elaboración propia.

Este caso ilustra la importancia de considerar la posibilidad de interferencia analítica cuando los resultados de laboratorio son discordantes con la presentación clínica del paciente. En escenarios donde se detectan discrepancias entre los valores de *TSH* y el cuadro clínico —particularmente en mujeres gestantes o en pacientes que consumen suplementos vitamínicos con altas dosis de biotina—, se recomienda repetir la prueba utilizando un método alternativo no dependiente del sistema biotina-estreptavidina o suspender temporalmente la ingesta de biotina y reevaluar los valores hormonales.

Reconocer este tipo de interferencias permite evitar diagnósticos erróneos, tratamientos

innecesarios y posibles riesgos derivados de decisiones clínicas basadas en resultados de laboratorio inexactos.

Conclusión

Este reporte destaca la importancia de la comunicación estrecha entre el laboratorio clínico y el equipo tratante, así como de considerar interferencias analíticas cuando los resultados de laboratorio sean atípicos o incongruentes con la evolución clínica. En particular, los ensayos tipo sándwich, que generalmente muestran *TSH* falsamente baja por interferencia de biotina, pueden, en presencia de megadosis y anticuerpos

endógenos, producir resultados elevados, lo que subraya la necesidad de interpretar siempre los hallazgos dentro del contexto clínico integral del paciente.

Contribución de los autores

Angélica María González: conceptualización, análisis, investigación, metodología y escritura; Santiago Quintana Navas: conceptualización, análisis, investigación, metodología y escritura; Lina María Ruiz Salcedo: conceptualización, análisis, investigación, metodología y escritura; José Gabriel Zabala Quintero: conceptualización, análisis, investigación, metodología y escritura.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la elaboración o desarrollo de este artículo.

Conflictos de interés

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

Implicaciones éticas

Los autores tienen el consentimiento informado de la paciente para publicación de datos obtenidos de su historia clínica. Además de esto, no hay por declarar más implicaciones éticas por declarar.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este caso.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos publicados en acceso abierto, para este caso. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Luong JHT, Male KB, Glennon JD. Biotin interference in immunoassays based on biotin-strept(avidin) chemistry: an emerging threat. *Biotechnol Adv.* 2019;37(5):634–41. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.03.007>
- [2] Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, León Del Río A. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. *Arch Med Res.* 2002;33(5):439–47. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(02\)00399-5](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(02)00399-5)
- [3] Trambas CM, Sikaris KA, Lu ZX. More on biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375(17):1698. <https://doi.org/10.1056/nejmc1611875>
- [4] Holmes EW, Samarasinghe S, Emanuele MA, Meah F. Biotin interference in clinical immunoassays: a cause for concern. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1459–60. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0107-le>
- [5] Paczkowska K, Otlewska A, Loska O, Kolačkov K, Bolanowski M, Daroszewski J. Laboratory interference in the thyroid function test. *Endokrynol Pol.* 2020;71(6):551–60. <https://doi.org/10.5603/ep.a2020.0079>
- [6] Esteban Jiménez Ó, Letosa Gaudó J, Moreno Juste A, Urieta González L, González Rubio F. Interferencia de la biotina en las pruebas de función tiroidea. *Semergen.* 2021;47(1):e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.018>
- [7] Ylli D, Soldin SJ, Stolze B, Wei B, Nigussie G, Nguyen H, *et al.* Biotin interference in assays for thyroid hormones, thyrotropin and thyroglobulin. *Thyroid.* 2021;31(8):1160–70. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0866>
- [8] Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. *Adv Clin Chem.* 2022;109:165–83. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2022.03.005>
- [9] James A, Stalan J, Kuzhively J. Biotin-induced biochemical hyperthyroidism: a

- case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):266. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04002-z>
- [10] Bouillet B, Rouland A. La prise de biotine à fortes doses: une cause d'hyperthyroïdie biologique factice. *Rev Med Interne.* 2020;41(2):123–5. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.11.005>
- [11] Mrosewski I, Neumann I, Switkowski R. Interference of high-dose biotin supplementation with thyroid parameters in immunoassays utilizing the interaction between streptavidin and biotin: a case report and review of current literature. *Clin Lab.* 2019;65(1). <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2018.180637>
- [12] Lam L, Bagg W, Smith G, Chiu WW, Middleditch MJ, Lim JC, *et al.* Apparent hyperthyroidism caused by biotin-like interference from IgM anti-streptavidin antibodies. *Thyroid.* 2018;28(8):1063–7. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0673>
- [13] Rosner I, Rogers E, Maddrey A, Goldberg DM. Clinically significant lab errors due to vitamin B7 (biotin) supplementation: a case report following a recent FDA warning. *Cureus.* 2019;11(8):e5470. <https://doi.org/10.7759/cureus.5470>
- [14] Kummer S, Hermsen D, Distelmaier F. Biotin treatment mimicking Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375(7):704–6. <https://doi.org/10.1056/nejmc1602096>
- [15] Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Variability in the detection of macro TSH in different immunoassay systems. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(1):9–15. <https://doi.org/10.1530/eje-15-0883>
- [16] Balieiro Neto G, Engracia Filho JR, Lemos Budino FE, de Paula Freitas AW, Boas Soares WV. Effects of high-biotin sample interference on antibody concentrations in sandwich immunoassays. *Vaccines.* 2023;11(11):1627. <https://doi.org/10.3390/vaccines11111627>
- [17] Jiajia N, Long Y, Jingyi L, Zhang L, Yang Q, Kou C, *et al.* Interference due to heterophilic antibody, biotin and thyroid hormone autoantibody. *Research Square.* 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-352785/v1>

Conciencia Láctea



Lácteos fermentados y control glucémico

Una matriz alimentaria con relevancia clínica en personas con diabetes tipo 2

El consumo de yogur y kéfir se ha asociado con reducciones significativas en niveles de glucosa en ayunas, HbA_{1c} e índice HOMA-IR, mediante mecanismos que incluyen estimulación de GLP-1, modulación de la microbiota intestinal, producción de ácidos grasos de cadena corta, disminución de la inflamación sistémica y potencial soporte a la función de la célula β pancreática¹⁻⁴

↑ Lactobacillus y Bifidobacterium

Mejora integridad barrera intestinal
Disminuye endotoxemia metabólica

Producción AGCC

Estimulación GLP-1 y PYY
↑ Sensibilidad insulina
↑ Saciedad

CONTRIBUYE A

Disminución inflamación crónica de bajo grado

Disminución FNT-α y PCR
Protección de función beta pancreática
Mejora sensibilidad insulina

↑ Microbiota intestinal¹

↑ Inflamación²



LÁCTEOS FERMENTADOS

↓ Efecto incretina³

Proteínas lácteas

Estimulación GLP-1
Mejora respuesta insulínica postprandial

↓ Homeóstasis glucosa⁴

Aporte de calcio, magnesio y péptidos bioactivos que pueden ayudar a modular la absorción de glucosa y la función de las células β pancreáticas

AGCC: ácidos grasos de cadena corta; PYY: péptido YY; GLP-1: péptido similar al glucagón-1; FNT-α: factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva

RESULTADOS CLÍNICOS OBSERVADOS EN PERSONAS CON DIABETES TIPO 2

El consumo diario de lácteos fermentados (entre 1 a 3 porciones) ha sido asociado con²:

Glucosa en ayunas
(-17 mg/dl) ↓

HbA_{1c}
(-0,47 %) ↓

Colesterol total
(-5,2 mg/dl) ↓

PCR
(-0,25 mg/dl) ↓

Referencias: 1) Zepeda, A. et al. Food Res Int. 2021; 142:110208. 2) Zhong H et al. Biology (Basel). 2024; 13(8):641. 3) Watanabe, D. et al. Nutrients. 2018; 10(12):1834. 4) Givens, D. Proc Nutr Soc. 2025: 1-11.

Kéfir Plus, Yogurt Finesse y Griego Finesse Tres Zeros de Alpina

Son lácteos fermentados que pueden acompañar una alimentación balanceada y, por sus características, pueden incluirse dentro de un patrón alimentario orientado al control metabólico.

Kéfir Plus Alpina: con miles de millones de probióticos activos único con fibra GOS, buena fuente de proteína y calcio.

Yogurt Finesse: Bajo en calorías, con probióticos activos y buena fuente de proteína y calcio.




Yogurt Finesse Griego Tres Zeros: Rico en proteína y calcio, no contiene grasa, azúcares añadidos ni edulcorantes.



Consuma productos Alpina junto a una alimentación balanceada y ejercicio físico. Yogurt Finesse y Kéfir Plus de Alpina contienen probióticos. Una adecuada alimentación y un consumo regular de alimentos con microorganismos probióticos, puede ayudar a normalizar las funciones digestivas y regenerar la flora intestinal.

Caso clínico

Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso de glucocorticoides: caso clínico

Doly Pantoja Guerrero  ¹, Luisa Maria Ruano Chamat ²

¹Centro de Especialistas Las Cuadras, Pasto (Nariño), Colombia

²Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Pantoja Guerrero D, Ruano Chamat LM. Insuficiencia suprarrenal secundaria a uso de glucocorticoides: caso clínico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e940. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.940>

Recibido: 18/Febrero/2025

Aceptado: 17/Enero/2026

Publicado: 26/Febrero/2026

Resumen

Introducción: el síndrome de Cushing secundario al uso crónico de corticoides exógenos es una alteración endocrina producida por la exposición prolongada a estos fármacos, los cuales se emplean habitualmente en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Una de sus complicaciones más graves es la insuficiencia adrenal secundaria, que puede presentarse posterior al síndrome de retirada de corticoides (SRC). Este síndrome ocurre cuando los glucocorticoides se suspenden de forma abrupta, lo que provoca la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) y, en consecuencia, una disminución aguda de la producción endógena de cortisol, provocando crisis adrenal.

Objetivo: informar sobre los riesgos asociados al uso indiscriminado de corticoides, sus efectos adversos para la salud debido al uso prolongado y las consecuencias del cese abrupto de estos medicamentos.


Presentación del caso: paciente que utilizó glucocorticoides por tiempo prolongado para manejo de dolor crónico, posteriormente desarrolló síndrome de Cushing exógeno. Tras el síndrome de retirada de corticoides, se evidenció supresión del eje HHA y, como consecuencia, insuficiencia adrenal (IA).

Discusión y conclusión: se estima que entre el 70 % y el 90 % de los casos de síndrome de Cushing son por uso de corticoides exógenos. Tras la suspensión abrupta del tratamiento puede ocurrir una crisis adrenal secundaria al síndrome de retirada de corticoides. En Colombia, el fácil acceso a glucocorticoides favorece su uso inadecuado; por ello, el diagnóstico debe basarse en una adecuada historia clínica y estudios de laboratorio ante la sospecha.

Palabras clave: eje HHA, insuficiencia adrenal, glucocorticoides, síndrome de Cushing.

Destacados

- El síndrome de Cushing secundario al uso de corticoides exógenos se produce por la exposición prolongada a glucocorticoides sintéticos. La suspensión abrupta de estos puede causar insuficiencia adrenal (IA) por supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, conocida como insuficiencia adrenal por uso crónico de corticoides (IAUCC), que se manifiesta con síntomas de déficit agudo de cortisol.
- Los glucocorticoides son de fácil acceso en Colombia, aumentando el riesgo de abuso.
- La principal contribución de este manuscrito es destacar los riesgos de su uso indiscriminado y la importancia de un manejo adecuado.

 **Correspondencia:** Doly Pantoja Guerrero, Centro de Especialistas Las Cuadras, carrera 31 #19A-10, 2do piso, barrio Las Cuadras, Pasto (Nariño), Colombia. Correo-e: pantojadoly@gmail.com

Adrenal insufficiency secondary to glucocorticoid use: Case report

Abstract

Background: Secondary Cushing's syndrome due to chronic use of exogenous corticosteroids is an endocrine disorder caused by prolonged exposure to these drugs, which are commonly used to treat various inflammatory and autoimmune diseases. One of its most serious complications is secondary adrenal insufficiency, which can occur following corticosteroid withdrawal syndrome (CWS). This syndrome arises when glucocorticoids are abruptly discontinued, leading to suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and, consequently, an acute reduction in endogenous cortisol production, potentially triggering an adrenal crisis.

Purpose: Provide information on the risks associated with the indiscriminate use of corticosteroids, their adverse health effects due to prolonged use, and the consequences of abruptly discontinuing these medications.

Case presentation: A patient who used glucocorticoids for a long time to manage chronic pain, subsequently developed exogenous Cushing's syndrome. After abrupt discontinuation of these medications, suppression of the HPA axis was evident and, consequently, AI.

Discussion and conclusion: It is estimated that Cushing's syndrome due to exogenous corticosteroid use accounts for 70–90% of cases. Abrupt withdrawal of these drugs may lead to adrenal crisis secondary to corticosteroid withdrawal syndrome. In Colombia, the easy availability of glucocorticoids favors their inappropriate use; therefore, diagnosis should rely on a thorough medical history and laboratory evaluation when clinically suspected.

Keywords: HPA axis, Adrenal insufficiency, Glucocorticoids, Cushing's syndrome.

Highlights

- Cushing's syndrome secondary to exogenous corticosteroids results from prolonged exposure to synthetic glucocorticoids. Abrupt discontinuation of these drugs can lead to adrenal insufficiency (AI) due to suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, a condition known as adrenal insufficiency due to chronic corticosteroid use (AIUCC), which manifests with symptoms of acute cortisol deficiency.
- Glucocorticoids are easily accessible in Colombia, increasing the risk of abuse.
- The main contribution of this manuscript is to highlight the risks of its indiscriminate use and the importance of proper management.

Introducción

Los glucocorticoides sintéticos se utilizan ampliamente por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, especialmente en enfermedades no endocrinas, sin embargo, su uso prolongado puede causar el síndrome de Cushing por glucocorticoides exógenos y, posterior al síndrome de retirada de corticoides (SRC), puede presentarse insuficiencia adrenal (IA) (1). Este fenómeno tiene una prevalencia significativa, ya que entre el 30% y el 50% de los pacientes que reciben glucocorticoides a largo plazo desarrollan este síndrome, con una alta morbilidad (2). La IA se caracteriza por una secreción inadecuada de cortisol, resultado de la supresión del eje HHA (3), y puede provocar síntomas como fatiga, debilidad, hipotensión, pérdida de peso, mareos, infecciones recurrentes y otros trastornos metabólicos (4). El diagnóstico de

la insuficiencia adrenal secundaria al uso crónico de corticoides se basa en la determinación de los niveles séricos de cortisol. En casos de valores bajos, se debe continuar el tratamiento con glucocorticoides y realizar una reducción gradual y supervisada para evitar una insuficiencia adrenal aguda. Es fundamental educar al paciente sobre la importancia de no suspender el tratamiento de forma abrupta, ya que esto puede desencadenar complicaciones graves. Adicionalmente, la prueba de estimulación con cosintropina permite valorar la función de la corteza suprarrenal mediante la administración de ACTH sintética (cosintropina) (1).

La probabilidad de supresión está determinada principalmente por la dosis, la duración y la potencia del corticoide empleado. La recuperación del eje HHA tras la interrupción del tratamiento es variable y depende del tiempo de exposición y la dosis utilizada (1).

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente masculino de 59 años que acude a consulta externa de Endocrinología por cuadro clínico de siete meses de evolución consistente en episodios de ansiedad, insomnio con despertar temprano, debilidad y parestesias en miembros superiores e inferiores, además, destaca su dificultad para subir escaleras. Como antecedentes de importancia, el paciente refirió hipertensión arterial e infarto agudo de miocardio (IAM) con implante de *stent* cardiaco en 2013. Actualmente, está en tratamiento con aspirina, losartán, carvedilol y atorvastatina. Comenta que es ciclista y recorre entre 50 y 60 km, cinco veces a la semana, y le preocupa que actualmente no puede realizar actividad física debido a una notable debilidad muscular que le impide mantener su nivel habitual de actividad. Se

descarta patología tiroidea mediante análisis de laboratorio.

El paciente notó un aumento de peso (figura 1) y al examen físico se documentó ganancia de peso cuantificado en 4 kg de predominio abdominal en dos meses, distensión abdominal, persistencia de pérdida de fuerza muscular y facies de luna llena. Al reinterrogar por los medicamentos en uso, mencionó que, debido a dolor tras un procedimiento odontológico, el personal de una farmacia le indicó usar Diprosan® (betametasona sódica fosfato (2 mg) y betametasona dipropionato (5 mg) – glucocorticoide sintético) intramuscular y en una droguería se aplicó dos ampollas semanales durante dos meses el último año. Afirmó que suspendió el tratamiento hace dos meses, previos a la consulta. También señaló que el año pasado recibió tres dosis del mismo medicamento, aproximadamente una mensual, por lumbalgia.



Figura 1. Obesidad central

Fuente: elaboración propia.

Tras la suspensión de medicamento sugerido en la farmacia, destacó la aparición de hiporexia, parestesias en la mandíbula y manos, vértigo, persistencia de insomnio y temblor distal. En el seguimiento en la especialidad de Endocrinología, se documentó un nivel de cortisol bajo, indicando

supresión del eje HHA (valores del paciente: 1,97 $\mu\text{g/dL}$; valores de referencia: 5,27–22 $\mu\text{g/dL}$).

Por hallazgos neurológicos como debilidad muscular fluctuante, el paciente fue valorado por el servicio de Neurología, quienes relacionaron sus síntomas al síndrome de Cushing iatrogénico.

También refirieron que la clínica fue sugestiva de un cuadro miasteniforme, con pruebas de Lambert (se evaluaron trastornos de la unión neuromuscular, mediante estimulación nerviosa repetitiva de alta frecuencia) y anticuerpos negativos, además de una mejoría espontánea y gradual, sin que se documentara una miopatía clara en el examen físico ni en la electromiografía.

Debido a la sintomatología de IA secundaria a la suspensión de glucocorticoides y al hallazgo de cortisol suprimido, se decidió iniciar tratamiento con hidrocortisona de 10 mg al despertar, 5 mg al mediodía y 5 mg por la tarde.

A los dos meses, se lograron retirar completamente los corticoides con remisión sintomática y valores de laboratorio que confirmaron su recuperación (valores del paciente: 7,2 µg/dL; valores de referencia: 5,27–22 µg/dL). El paciente ha reiniciado su actividad física de manera satisfactoria.

Se considera que el paciente cursó con síndrome de Cushing secundario al uso de glucocorticoides de depósito, con insuficiencia suprarrenal posterior a la suspensión abrupta del fármaco, por lo que requirió tratamiento con hidrocortisona debido a la sintomatología. Posteriormente, se documentó la normalización del eje suprarrenal.

Discusión

Según la literatura, la IA inducida por glucocorticoides es una causa frecuente de deficiencia de cortisol. Su diagnóstico es complejo debido a que los síntomas son inespecíficos y pueden confundirse con el síndrome de Cushing secundario al uso de corticoides exógenos, así como con los de la enfermedad subyacente para la cual se prescribieron los glucocorticoides. Muchos pacientes no reportan el uso de estos fármacos. Por ello, es fundamental un interrogatorio clínico detallado que evalúe la duración y dosis de exposición a glucocorticoides exógenos (5).

Los glucocorticoides pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica, rectal o inhalada, y a veces se usan sin supervisión médica. En adultos, entre el 0,5% y el 1,8% reciben glucocorticoides orales a largo plazo, con un riesgo de insuficiencia adrenal de hasta un 50% en los primeros dos meses

(4). Se han documentado casos en los que cremas blanqueadoras y esteroides inhalados potentes, como fluticasona y budesonida, provocan síndrome de Cushing e insuficiencia adrenal secundaria por absorción sistémica (2, 5–7). En contraste, ciclos cortos de glucocorticoides en dosis altas o terapias en pulsos para asma o EPOC suelen asociarse con recuperación rápida de la función suprarrenal (4). También se ha descrito que la suspensión súbita de glucocorticoides puede dar lugar a síntomas neurológicos como mareo, vértigo, insomnio y cefalea. Estos síntomas, observados en el presente caso, están relacionados con IA (8).

El diagnóstico de insuficiencia adrenal secundaria a corticoides se basa en medir el cortisol sérico, preferiblemente por la mañana, y en pacientes con valores bajos se debe continuar el tratamiento con reducción gradual para evitar crisis adrenal (1, 9). La prueba de estimulación con cosintropina evalúa la función suprarrenal, considerándose normal un cortisol >15 µg/dL a los 30 min y >18 µg/dL a los 60 min (1). El riesgo de supresión del eje HHA depende de la dosis, duración y potencia del corticoide: ≥7,5 mg de prednisona por más de 2–3 semanas, dosis >20 mg/día, tratamientos >3 meses o corticoides potentes. La recuperación del eje puede tardar de 4 semanas a más de 12 meses (1), por lo que los glucocorticoides no deben suspenderse hasta confirmar la recuperación del eje HHA.

Si los niveles de cortisol a las 8 a. m. son <5 µg/dL, hay alta probabilidad de IA inducida por glucocorticoides, por lo que se debe continuar el tratamiento con reducción gradual de la dosis, preferiblemente con hidrocortisona como reemplazo. La dosis inicial suele ser de 15–20 mg/día, repartida en varias tomas (por ejemplo, 10 mg al despertar, 5 mg al mediodía y 5 mg por la tarde). Es esencial monitorizar los síntomas y reevaluar la función suprarrenal. Si el resultado es de 5 a 10 µg/dL, se debe continuar con la dosis fisiológica de glucocorticoides y repetir el cortisol matutino después de un periodo de tiempo apropiado (generalmente semanas o meses) y, si el cortisol es >10 µg/dL, los glucocorticoides se pueden suspender de forma segura (1).

El manejo de la IA se centra en la reducción gradual y controlada de glucocorticoides para

permitir la recuperación del eje HHA, siempre bajo supervisión médica, ya que la suspensión abrupta puede causar insuficiencia adrenal aguda. El pronóstico depende de la dosis, duración del tratamiento y respuesta individual, y aunque muchos pacientes se recuperan completamente, algunos pueden presentar efectos residuales a largo plazo (4). En el caso presentado, el paciente utilizó el medicamento sin receta y desconocía sus efectos secundarios; tras el SRC, desarrolló síntomas de IA.

El presente caso es una clara fuente de estudio sobre la aplicación deliberada de glucocorticoides sin medir las consecuencias, lo que puede llevar a desenlaces desafortunados. Por lo tanto, el objetivo de este manuscrito es concientizar a la población sobre los riesgos de la autoformación y hacer un llamado al personal médico para que realice un interrogatorio exhaustivo. Esto permitirá obtener respuestas concluyentes en un periodo de tiempo más corto, lo que se traducirá en resultados más favorables para los pacientes.

Conclusión

En el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, es crucial indagar sobre el uso de glucocorticoides exógenos, ya que estos medicamentos son comúnmente prescritos para el tratamiento del dolor crónico. Un adecuado interrogatorio clínico es fundamental para identificar este uso y prevenir complicaciones. La interrupción abrupta de glucocorticoides puede suprimir el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, lo que resulta en insuficiencia suprarrenal, con consecuencias potencialmente graves, incluyendo la muerte.

Por lo tanto, la reducción de glucocorticoides debe realizarse de manera gradual para permitir que las glándulas suprarrenales recuperen su función fisiológica. Es esencial un manejo responsable de estos medicamentos, acompañado de educación al paciente y vigilancia continua, para minimizar riesgos y asegurar una recuperación segura. La planificación adecuada en el tratamiento es vital para evitar desenlaces indeseables.

Contribución de las autoras

Doly Pantoja Guerrero: conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, adquisición de recursos, investigación, metodología, administración del proyecto, software, supervisión, validación, visualización y escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Luisa María Ruano Chamat: conceptualización, análisis formal, adquisición de recursos, investigación, metodología, administración del proyecto, *software*, validación, visualización, escritura del borrador original, revisión del borrador y revisión/corrección.

Implicaciones éticas

Las autoras han obtenido el consentimiento informado del paciente referido en el artículo. Las autoras declaran que han seguido los protocolos pertinentes sobre la publicación de datos de pacientes.

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras declaran que no recibieron financiación para la realización o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Las autoras no declaran que no tuvieron ningún conflicto de interés relacionado con este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Las autoras declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este caso.

Declaración de datos

Las autoras declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a la autora de correspondencia.

Referencias

- [1] Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(5):G25-51. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae029>
- [2] González Clavijo AM, Fierro Maya LF, Alvarez-Lozano MA, Moreno-Soler GA, Rodríguez-Paz S, Tarquino-Rincón D. Síndrome de Cushing exógeno de difícil diagnóstico. *Acta Med Colomb*. 2020;45(3):75-7. <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1500>
- [3] Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):19. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7>
- [4] Endocrine Society. 2022 Endocrine Case Management: Meet the Professor e-Book. Washington D. C.: Endocrine Society; 2022.
- [5] Carroll TB, Findling JW. Cushing's syndrome of nonpituitary causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(4):308-15. <https://doi.org/10.1097/med.0b013e32832d8950>
- [6] Bertholle-Gil J, Gil-Palmer A, Nicolau-Ramis J. Adrenal insufficiency secondary to topic clobetasol. *Med Clin*. 2020;154(8):324-5. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.03.026>
- [7] Mateos Moreno L, Palacios García N, Estrada García FJ. Adrenal insufficiency in critical patients: new ethiopathogenic concepts and therapeutic implications. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(10):557-63. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.004>
- [8] Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, Sherlock M. Iatrogenic adrenal insufficiency in adults. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(4):209-27. <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00929-x>
- [9] Savas M, Mehta S, Agrawal N, van Rossum EFC, Feelders RA. Approach to the patient: diagnosis of Cushing syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):3162-74. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac492>

Página del residente

Revisión

Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa

Néstor Andrés Díaz ¹, Salomón Andrés Daguer ¹, Santiago Escalante-Pérez ¹,
Salomé Lopera-Cardona ¹, Laura Restrepo-Álvarez ¹

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Cómo citar: Díaz NA, Daguer SA, Escalante-Pérez S, Lopera-Cardona S, Restrepo-Álvarez L. Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA): una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e962. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.962>

Recibido: 28/Mayo/2025

Aceptado: 05/Febrero/2026

Publicado: 31/Marzo/2026

Resumen

Contexto: la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma de diabetes con características clínicas, inmunológicas y fisiopatológicas que se superponen entre la diabetes tipo 1 y tipo 2. Su diagnóstico suele retrasarse o confundirse con la diabetes tipo 2, lo que puede afectar negativamente el manejo y pronóstico del paciente.

Objetivo: describir los criterios diagnósticos, los fenotipos clínicos, las complicaciones asociadas y las opciones terapéuticas actuales en pacientes con LADA.

Metodología: se llevó a cabo una revisión narrativa basada en la recopilación no sistemática de la literatura científica disponible. Se consultaron bases de datos como PubMed y Scopus, seleccionando estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones y consensos de expertos relevantes. Se incluyeron artículos en inglés y español, sin aplicar otros criterios formales de inclusión ni evaluación metodológica.


Resultados: se analizaron los criterios diagnósticos propuestos para LADA, los fenotipos clínicos según títulos de autoanticuerpos, y su asociación con características metabólicas y autoinmunes. Asimismo, se revisaron las complicaciones microvasculares y macrovasculares y se expusieron las estrategias terapéuticas actuales dirigidas a preservar la función de las células beta.

Conclusiones: la diabetes autoinmune latente del adulto es una entidad subdiagnosticada que requiere sospecha clínica y la medición de autoanticuerpos en adultos con diagnóstico reciente de diabetes. Su identificación oportuna permite evitar tratamientos inadecuados y facilita intervenciones que podrían preservar la función pancreática y mejorar los desenlaces a largo plazo.

Palabras clave: diabetes mellitus, diabetes autoinmune latente del adulto, diabetes mellitus tipo 1.5, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, complicaciones diabéticas.

Destacados

- La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una entidad subdiagnosticada con características compartidas con la diabetes tipo 1 y tipo 2.
- Se describen los criterios diagnósticos propuestos, basados en autoanticuerpos, edad de inicio y evolución clínica sin insulina durante los primeros meses.
- Se presentan los fenotipos clínicos según títulos de anticuerpos anti-GAD y su relación con características metabólicas y autoinmunes.
- Se revisan las complicaciones microvasculares y macrovasculares en LADA y su comparación con la diabetes tipo 2.
- Se analiza la evidencia sobre el manejo terapéutico actual, así como las estrategias para preservar la función de las células beta.

 **Correspondencia:** Néstor Andrés Díaz. Universidad Pontificia Bolivariana, Cq 1 # 70-01, Medellín, Colombia.
Correo-e: Ndiaz51@unab.edu.co

Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A narrative review

Abstract

Context: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is a form of diabetes with clinical, immunological, and pathophysiological features that overlap with type 1 and type 2 diabetes. Its diagnosis is often delayed or misclassified as type 2 diabetes, which can negatively affect patient outcomes.

Objective: To describe the diagnostic criteria, clinical phenotypes, associated complications, and current therapeutic options in patients with LADA.

Methodology: A narrative review was conducted based on a non-systematic collection of the available scientific literature. Databases such as PubMed and Scopus were consulted, selecting relevant observational studies, clinical trials, reviews, and expert consensus documents. Articles in English and Spanish were included, without applying additional formal inclusion criteria or methodological assessment.

Results: The review highlights the proposed diagnostic criteria, clinical phenotypes based on autoantibody titers, and their associations with metabolic and autoimmune characteristics. Microvascular and macrovascular complications are discussed, along with current therapeutic strategies aimed at preserving beta-cell function.

Conclusions: LADA is an underdiagnosed condition that requires clinical suspicion and autoantibody testing in adults with recent-onset diabetes. Early identification can prevent inappropriate treatments and enable interventions that may preserve pancreatic function and improve long-term outcomes.

Keywords: Diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes of adults, diabetes mellitus type 1.5, diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, diabetes complications.

Highlights

- Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is an underdiagnosed condition that shares features of both type 1 and type 2 diabetes.
- Diagnostic criteria are discussed, including the presence of autoantibodies, age at onset, and absence of insulin requirement during the first months after diagnosis.
- Clinical phenotypes based on anti-GAD antibody titers are described, along with their association with metabolic and autoimmune characteristics.
- The review examines microvascular and macrovascular complications in LADA and compares them with those observed in type 2 diabetes.
- Current therapeutic strategies and approaches to preserve beta-cell function are analyzed.

Introducción

La condición, también denominada diabetes 1.5, fue descrita por primera vez como “diabetes autoinmune latente en adultos” (LADA, por sus siglas en inglés) durante la década de 1990 y se introdujo como una nueva clasificación en el espectro de la diabetes mellitus (1–2). Esta es una enfermedad multifacética, con una evolución clínica que puede ser muy variable (1). Se ha reportado que hasta un 12 % de los pacientes con diabetes de inicio en la adultez podría padecer LADA (1).

Este tipo de diabetes es autoinmune y se desarrolla de manera progresiva. Aunque los pacientes exhiben marcadores séricos de autoinmunidad, suelen mantener niveles de insulina endógena suficientes durante los primeros meses tras el diagnóstico, lo que retrasa la necesidad de insulino terapia por al menos seis meses (1, 3). El reconocimiento clínico de LADA puede resultar

complejo debido a su presentación superpuesta con otras formas de diabetes en adultos; por ello, se han descrito los fenotipos de la enfermedad, así como los criterios diagnósticos (4). La edad de inicio de la enfermedad y el tiempo transcurrido hasta requerir insulina son factores clave para diferenciar la LADA de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) (4).

Fenotipos

Definir un fenotipo específico para los pacientes con LADA es difícil; sin embargo, se han descrito algunas características y grupos de pacientes con el fin de aproximarse a esta clasificación. A diferencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los individuos con LADA suelen ser diagnosticados a edades más tempranas y presentan un índice de masa corporal (IMC) más bajo (2). Al analizar a pacientes con LADA, se observa que tienden a presentar síndrome metabólico más frecuentemente que aquellos con DM1, pero con menor frecuencia en comparación

con la DM2 (4). Desde la perspectiva de los autoanticuerpos, se divide en dos categorías: LADA tipo 1 y LADA tipo 2 (1).

Aquellos con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-GAD (anticuerpos antiglutamato decarboxilasa), también llamados GADA, muestran un perfil clínico más próximo al de la diabetes tipo 1, con menor índice de masa corporal, menores niveles de péptido C, mayor riesgo de cetosis, un periodo más corto libre de insulina y un inicio más temprano de síntomas (1, 4). Adicionalmente, es frecuente la coexistencia de autoinmunidad hacia otros órganos, como la tiroides, las glándulas suprarrenales o la mucosa gástrica, reflejando una activación inmune sistémica (4). En contraste, los pacientes con GADA bajo (LADA 2) suelen tener un fenotipo menos propenso a cetosis, pero tienden a presentar obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares; esto los asemeja más al fenotipo típico de la DM2 (2).

Además de la positividad para GADA, se ha descrito que la positividad para IA-2 se asocia con un perfil clínico más cercano al de la DM2 (4). El autoanticuerpo IA-2 está presente en 30 % de los pacientes con GADA positivo y en 3,4 % de los pacientes con GADA negativo, y es el único autoanticuerpo que se ha asociado con IMC más elevados (1).

Epidemiología

Se proyecta que la prevalencia mundial de diabetes será de 578 millones de casos para el año 2035, según la Federación Internacional de Diabetes (5). En cuanto a la LADA, su prevalencia e incidencia reales son inciertas. Anteriormente, se consideraba una condición poco frecuente, pero se ha demostrado que el problema radica en el subdiagnóstico de la misma, esto debido a la falta de un consenso claro para su identificación (4). Se proyecta que, a medida que mejora su identificación, la LADA podría representar hasta el 10 % de los diagnósticos de diabetes en adultos (5).

La mayoría de los estudios que reportan la prevalencia de LADA se han realizado en Europa y Asia, y no hay datos registrados, o al menos estudios de prevalencia amplia en América Latina (1, 5). Las prevalencias reportadas en estas regiones varían

del 2 % al 18 %, atribuyéndose estas diferencias a factores como la región, la raza, la genética y factores medioambientales (5). Además, otros estudios han mostrado que el anticuerpo contra la decarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) es el autoanticuerpo más común entre estos pacientes (1, 4, 6). En cohortes de DM1, hasta un 37 % de los pacientes eran mayores de 29 años, lo que podría sugerir el diagnóstico de LADA (7). Los estudios también han demostrado que el anticuerpo anti-GAD se encuentra en un 3,82 % de los casos de DM2 en Europa y un 4,11 % en América del Norte. Asimismo, estudios como el UKPDS han reportado una prevalencia de estos anticuerpos de hasta el 10 % en pacientes con DM2 (6-7).

Fisiopatología

La fisiopatología asociada a esta condición está influenciada por factores genéticos e inmunológicos y, además, por factores ambientales aún en investigación (figura 1) (1-2). Esta se fundamenta en la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes componentes del islote pancreático, como GAD e IA-2, aunque con una carga de autoanticuerpos generalmente menor que en la DM1 (1). Estudios con gammagrafía pancreática han demostrado la producción de insulinitis, posiblemente mediada por una infiltración linfocítica en los islotes pancreáticos (1, 4). La destrucción de las células beta ocurre de forma más gradual, como resultado de una insulinitis de progresión lenta y en menor grado que en la DM1 (1).

La fisiopatología combina características de la DM1 y la DM2, sugiriendo una base genética mixta (4). Se ha documentado una asociación entre la LADA y determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente HLA-DRB1*04, HLA-DQB1*03:02, HLA-DRB1*03:01 (2-4, 6-7). En distintas cohortes, se ha reportado la presencia de los haplotipos HLA-DR3, DR4 y la combinación DR3/DR4 en aproximadamente el 28 %, 27 % y 22 % de los casos, respectivamente, lo que refuerza la base autoinmune de la enfermedad (2-4, 6-7). Esto condiciona una susceptibilidad genética que, si bien está documentada, se reporta como menor que la de la DM1 (1, 4).

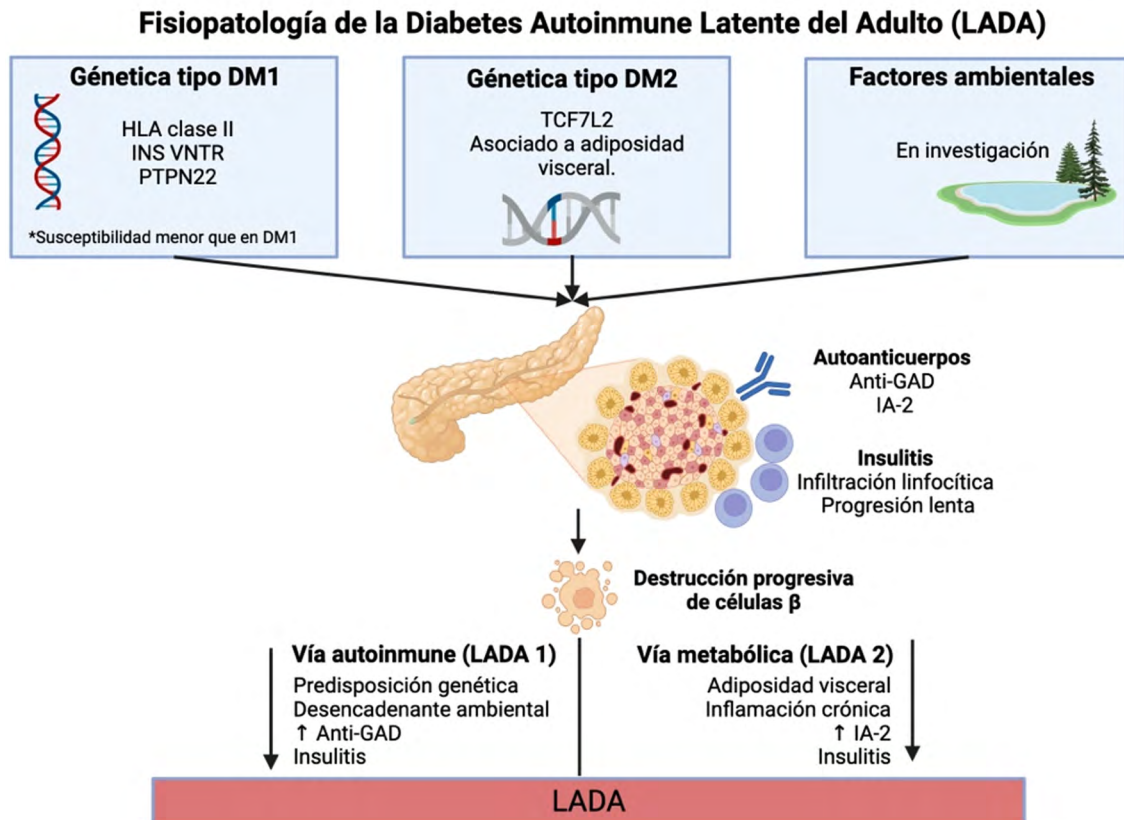


Figura 1. Fisiopatología

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GADA: anticuerpos anti–glutamato descarboxilasa (anti–GAD65); IA-2A: anticuerpos contra la proteína asociada a insulinoma 2; HLA: antígeno leucocitario humano; DRB1 y DQB1: genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase II; INS–VNTR: región de repeticiones en tándem del gen de la insulina; PTPN22: proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22; TCF7L2: factor de transcripción 7–like 2.

Fuente: elaboración propia.

Además del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha demostrado que la LADA comparte genes asociados con los otros tipos de diabetes (7). Con la DM1 se han documentado polimorfismos en algunos genes, como HLA, INS VNTR y PTPN22; con la DM2, genes como TCF7L2, especialmente en pacientes con sobrepeso. Cabe resaltar que no todos los estudios han encontrado asociación con este último (1–2, 4, 7–8). Retomando los fenotipos de LADA, se ha documentado la presencia de PTPN22 con títulos altos de anti–GAD como en el LADA 1, y de TCF7L2 con títulos más bajos, como en el LADA

2. Se han realizado estudios en los que se evalúa la carga genética de LADA basada en puntajes poligénicos para 69 polimorfismos de nucleótido único, encontrando que, si bien tanto la DM1 como la LADA resultaron positivas, el puntaje fue menor para esta última (8).

Teniendo en cuenta lo anterior y este componente genético mixto, se plantean dos vías para el desarrollo de LADA. Por un lado, un paciente con una predisposición genética que es expuesto a un desencadenante, llevando al desarrollo de los anticuerpos GADA, produciendo insulitis y finalmente la enfermedad (4). La otra vía de la

enfermedad se describe en pacientes con adiposidad visceral, lo que genera una inflamación crónica de bajo grado que desencadena la producción de los autoanticuerpos IA-2, insulinitis y culmina en el desarrollo de la diabetes (4, 7).

Diagnóstico

El diagnóstico de LADA, según el último consenso internacional de la Asociación Americana

de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) 2020, consta de tres criterios principales (2) (figura 2):

1. La presencia de autoanticuerpos.
2. El inicio de la enfermedad en la edad adulta (usualmente por encima de los 30 años).
3. No requerir inicialmente tratamiento con insulina dentro de los primeros seis meses después del diagnóstico.

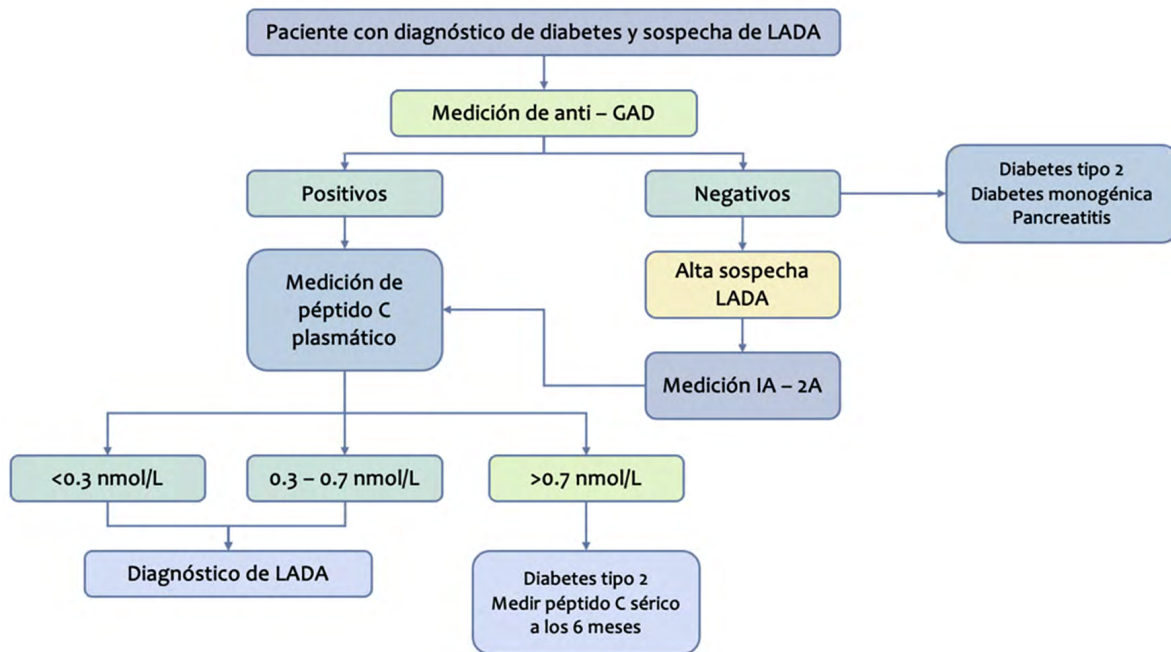


Figura 2. Algoritmo diagnóstico LADA

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM2: diabetes mellitus tipo 2; anti-GAD o GADA: anticuerpos contra la glutamato descarboxilasa (GAD65); IA-2A: anticuerpos contra la proteína asociada a insulinoma tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Los autoanticuerpos más comúnmente detectados son los anti-GAD, que se encuentran en aproximadamente el 90 % de los pacientes con LADA (3). Sin embargo, se han encontrado otros autoanticuerpos, aunque con menor frecuencia, como IA-2A y ZnT8A (3, 4). La detección de GADA se considera la más confiable debido a que se mantiene a lo largo de la evolución de la enfermedad, aunque estudios longitudinales han

demostrado que los GADA pueden desaparecer en aproximadamente el 59 % de los pacientes después de 10 años (9), con una tasa de fluctuación del 20 % observada en un período de tres años (10).

El péptido C, que es un indicador de la función residual de las células beta, tiende a disminuir de manera más gradual que en la DM1 (11). Se ha identificado una relación positiva entre la edad al momento de diagnóstico de la diabetes autoinmune y

los niveles de péptido C en ayunas. Específicamente, los individuos con LADA presentan niveles de péptido C más elevados tras la estimulación con una prueba de tolerancia a la comida mixta, en comparación con aquellos que padecen DM1 clásica (11). El algoritmo diagnóstico de la ADA propone unos niveles de péptido C altos por encima de 600 pmol/L, indeterminados entre 200 y 600 pmol/L y bajos menores de 200 pmol/L, siendo este último indicativo de destrucción autoinmune de la célula beta (12).

Se han desarrollado escalas de predicción basadas en el IMC, el control glicémico, la pérdida de peso, la edad, los síntomas de hiperglicemia y los antecedentes personales o familiares de autoinmunidad; sin embargo, estas aún no han sido validadas (13). En un estudio prospectivo, basado en hallazgos clínicos previamente descritos en pacientes con LADA, la aplicación de un puntaje clínico mostró que aquellos sujetos que cumplían con dos o más criterios presentaban una sensibilidad del 90 % y especificidad del 71 % para el diagnóstico de LADA, con un valor predictivo negativo del 99 % (14). De forma similar, un estudio de cohorte clínica demostró que un enfoque de tamizaje orientado por características clínicas permitió aumentar la eficiencia, identificando autoanticuerpos pancreáticos en aproximadamente un tercio de los pacientes clínicamente seleccionados, sin permitir estimar la sensibilidad global del método (15).

Comparación de diabetes tipo 1, tipo 2 y LADA

Los pacientes con LADA pueden mostrar características tanto de la DM1 como de la DM2: poliuria, polidipsia y pérdida de peso, así como resistencia a la insulina y obesidad (tabla 1). A diferencia de la DM1, que a menudo se diagnostica en la infancia o adolescencia, la LADA se diagnostica en adultos y progresa más lentamente (16). En

Polonia se realizó un estudio en el que se analizaron casos nuevos de diabetes mellitus (17), los resultados mostraron que el IMC y la circunferencia de cintura de los pacientes con LADA al momento del diagnóstico eran menores que en los pacientes con DM2 (17).

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para LADA, lo que refleja una superposición con la DM2. Sin embargo, los pacientes con LADA tienden a ser más delgados que los pacientes con DM2 y presentan una menor resistencia a la insulina (4). El estudio de caso y controles sueco (ESTRID) y el estudio prospectivo HUNT en Noruega, concluyeron que tanto el sobrepeso como la obesidad están asociados con un mayor riesgo de LADA (18). En el estudio sueco ESTRID, la obesidad se asoció con un aumento en el riesgo de LADA (OR = 2,93; IC 95 % = 2,17– 3,97), mientras que en el estudio HUNT en Noruega, el riesgo fue aún más alto (HR = 6,07; IC 95 % = 3,76– 9,78). Los resultados también revelaron que la obesidad en pacientes con LADA está acompañada de un fenotipo más similar a la DM2, con una mayor resistencia a la insulina y una mejor función de las células beta que en sus contrapartes con LADA de peso normal (18). Además, la obesidad y la historia familiar de diabetes se asociaron con un mayor riesgo de LADA y DM2, lo que sugiere que los factores de resistencia a la insulina podrían desencadenar el desarrollo de LADA incluso bajo condiciones autoinmunes (19).

Como ya se mencionó anteriormente, los pacientes con LADA con títulos altos tienen mayor probabilidad de presentar otras enfermedades autoinmunes en comparación con DM2, al tener anticuerpos positivos como los anti-peroxidasa tiroidea, anti-transglutaminasa, anti-célula parietal gástrica o anti-21-hidroxilasa. La prevalencia es similar a la de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 clásica (20).

Tabla 1. Diferencias entre LADA, DM1 y DM2

Características	LADA	DM1	DM2
Edad de diagnóstico	> 30 años	Infancia/adolescencia (raramente en la edad adulta)	Edad adulta (raramente antes)
Antecedentes familiares de diabetes	Negativo o positivo	Negativo o positivo	Frecuentemente positivo
Susceptibilidad HLA	Elevada	Muy elevada	Levemente elevada
Comienzo	Subclínico (raramente agudo)	Agudo	Silencioso/subclínico
Tasa de complicaciones a largo plazo al diagnóstico	Bajo	Bajo	Alto
Riesgo de complicaciones agudas al diagnóstico	Bajo	Aumentado	Levemente aumentado
Niveles de péptido C al diagnóstico	Niveles bajos pero detectables	No detectable (raramente disminuido)	Normal a aumentado
Autoinmunidad	Levemente aumentada	Aumento importante	Ausente
Cetosis	Extraño	Extraño	Extraño
Resistencia a la insulina	Aumento/sin cambios	Ausente (raramente aumenta)	Aumento
Función de la célula β	Disminuido	Pérdida de función	Aumentado o normal
Requerimiento de insulina	> 6 meses después del diagnóstico	Desde el diagnóstico	Ausente o años después
Índice de masa corporal	Normal (raramente sobrepeso u obesidad)	Normal (o bajo peso)	Sobrepeso u obesidad
Riesgo cardiovascular	Aumentado	Aumentado	Aumentado
Perfil lipídico	Normal a hipertrigliceridemia	Normal	Frecuentemente hipertrigliceridemia y/o hipercolesterolemia

Fuente: (4, 13, 21).

LADA: diabetes autoinmune latente del adulto; DM1: diabetes mellitus tipo 1;
DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Fuente: elaboración propia.

Complicaciones microvasculares

Algunos estudios han investigado el riesgo de complicaciones en pacientes con LADA, encontrando que, en comparación con los pacientes con DM2 sin anticuerpos anti GAD, el riesgo de complicaciones y muerte es muy similar, excepto por una menor prevalencia e incidencia de microalbuminuria al momento del diagnóstico y durante el seguimiento en los pacientes con LADA (22). Según un estudio transversal en una población china, los pacientes con un diagnóstico de LADA de menos de 5 años presentaban una menor prevalencia de nefropatía y retinopatía diabética en comparación con aquellos con diabetes tipo 2 (23).

A medida que aumentaba la duración de LADA, el riesgo de complicaciones también se incrementaba hasta alcanzar un nivel de riesgo similar al observado en aquellos con diabetes tipo 2. Cuando la duración del diagnóstico superaba los 5 años, el riesgo de complicaciones era similar en ambos grupos (23). De acuerdo con el estudio BOTNIA, los pacientes con LADA con una duración de enfermedad de más de 5.5 años tenían también más de cinco veces más probabilidades de presentar retinopatía (24). En la mayoría de los estudios que examinan la neuropatía diabética, se ha encontrado que los pacientes con LADA presentan una mayor prevalencia de neuropatía diabética que aquellos con DM2 (22, 24–26).

Complicaciones macrovasculares

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, algunos estudios han demostrado que los pacientes con LADA muestran un perfil lipídico más favorable, cifras de presión arterial reducidas y un índice de masa corporal y adiposidad central más bajos en comparación con los pacientes con DM2, lo que implicaría un menor riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (26–28). En el estudio BOTNIA, citado anteriormente, se demostró que la prevalencia de la enfermedad coronaria y cerebrovascular era similar en pacientes con LADA en comparación con aquellos con DM2, y tampoco se observó una diferencia significativa en la mortalidad (23). Esto es consistente con los resultados del estudio Fremantle, cuyo objetivo fue comparar la prevalencia e incidencia de complicaciones crónicas y mortalidad

en LADA frente a la DM2. Dicho estudio encontró que no había una diferencia significativa en términos de infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y mortalidad cardiovascular o por todas las causas entre ambos grupos (22).

Tratamiento

Aunque los pacientes con LADA se están detectando cada vez con mayor frecuencia, todavía no existen lineamientos sobre cómo tratar a estos pacientes. La mayoría de ellos son manejados con terapia para la diabetes mellitus tipo 2 y pueden progresar hacia la dependencia de insulina. El principal objetivo del tratamiento en estos pacientes jóvenes es lograr un buen control metabólico y mantener la función de las células beta para impedir la progresión hacia la destrucción del tejido, minimizando así la probabilidad de complicaciones a largo plazo (4).

Un primer consenso de expertos sobre el diagnóstico y tratamiento de la LADA se publicó en 2020 (2). En este consenso se propone un manejo basado en los niveles de péptido C para guiar el tratamiento. Cuando los niveles de péptido C son inferiores a 0,3 nmol/L, el manejo debe ser con insulina (2). Para niveles entre 0,3 y 0,7 nmol/L, se recomienda el uso de antidiabéticos orales como metformina, iDPP4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4), aGLP1 (agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1) y TZD (tiazolidinedionas), con una evaluación periódica para determinar la necesidad de insulina a largo plazo (1). A continuación, se mencionan algunas de las terapias que han sido estudiadas en este tipo de diabetes (2).

Cambios en el estilo de vida

Se indica una pérdida de peso moderada de ser necesario, junto con el aumento de la actividad física y la reducción de la ingesta de alcohol. A pesar de la numerosa evidencia que demuestra su utilidad en otras patologías, aún se necesitan más investigadores que prueben su efecto en pacientes con LADA (2). El tabaquismo ha sido tradicionalmente relacionado con un mayor riesgo de resistencia a la insulina, una característica común tanto en la DM2 como en la LADA; sin embargo, algunos estudios sugieren que los fumadores con

LADA pueden presentar una menor gravedad en la respuesta autoinmune (1).

Un estudio realizado en Suecia evaluó el vínculo entre el tabaquismo y el riesgo de LADA, y documentó que los fumadores pesados (≥ 15 paquetes-año) tenían un riesgo 37 % mayor de LADA (OR = 1,37; IC 95 % = 1,02-1,84) y un riesgo aún mayor de diabetes tipo 2 (OR = 1,53; IC 95 % = 1,25-1,88) (29). Los fumadores pesados con LADA también mostraron una mayor resistencia a la insulina (HOMA-IR) y una mayor función de las células beta (HOMA- β), pero niveles más bajos de anticuerpos GAD en comparación con los no fumadores. Estos hallazgos sugieren que el tabaquismo exacerba la resistencia a la insulina, lo que resulta en un mayor riesgo tanto de LADA como de DM2 (29).

Terapias farmacológicas

Insulina

La insulina es el pilar fundamental del tratamiento para los pacientes con pérdida completa de la función de las células beta. Se ha documentado que, tras un seguimiento de 6 años, un 80 % de los pacientes ya eran insulino dependientes (4, 21). En aquellos diagnosticados recientemente, la administración temprana de insulina mejora el control metabólico y ayuda a proteger las células beta, lo que puede disminuir la progresión y, retomando la fisiopatología de la misma, presentar una insulinitis menos severa que en los pacientes que no la utilizan (4). Esto se fundamenta en la reducción de la expresión de antígenos en las células beta, lo que podría prevenir su destrucción autoinmune y la acumulación de amiloide (30). Un estudio comparó el uso temprano de insulina frente al tratamiento convencional con agentes orales (metformina y/o sulfonilureas) en pacientes con LADA durante un seguimiento de tres años (31).

Los resultados mostraron que los pacientes tratados con insulina desde el inicio mantuvieron un mejor control metabólico, reflejado en niveles estables de HbA1c (7.3 % al inicio y 7.2 % a los 36 meses) (31). En contraste, en el grupo tratado con agentes orales, el control glucémico se deterioró significativamente, con un aumento de HbA1c del 7.0 % al 7.5 % a los 36 meses ($p = 0,006$). Se consideró la función de las células beta midiendo

los niveles de péptido C, encontrando en ambos grupos un deterioro progresivo de la función de las células beta, sin diferencia entre ellos. El grupo tratado con insulina, sin embargo, mostró una tendencia hacia una mejor preservación de la función de las células beta. A los 36 meses, el 61 % de los pacientes tratados con insulina tenían niveles de péptido C por encima de 0,5 nmol/L, frente al 86 % en los pacientes tratados con medicamentos antidiabéticos orales; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística (31).

Agentes sensibilizadores de la insulina (metformina y tiazolidinedionas)

Los sensibilizadores de la insulina, como la metformina y las tiazolidinedionas (TZD), son utilizados comúnmente en pacientes con DM2. Ambos cuentan con evidencia a favor de un mejor control metabólico en los pacientes con LADA; sin embargo, la metformina no ha demostrado retrasar el deterioro de la célula beta. Lo anterior contrasta con las TZD, que poseen propiedades antiinflamatorias y pueden inhibir la actividad de las células T autorreactivas, disminuyendo el estrés oxidativo y la apoptosis (30). Un estudio comparó el uso de insulina sola frente a insulina combinada con rosiglitazona en pacientes con LADA (32). Después de 12 meses, los pacientes con insulina más rosiglitazona mantuvieron niveles estables de péptido C postprandial (PCP) y *delta C-peptide* (Δ CP), mientras que en el grupo tratado solo con insulina estos niveles disminuyeron significativamente (PCP = 1,68 a 0,61 nmol/L, $p = 0,028$). A los 18 meses, esta tendencia se mantuvo, con mayores descensos de PCP y Δ CP en el grupo de insulina sola. Además, el grupo de terapia combinada requirió menores dosis diarias de insulina (14,8 vs. 26,4 U/día, $p = 0,032$), lo que sugiere que la combinación de insulina y rosiglitazona puede ayudar a preservar las células beta en pacientes con LADA (32).

Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos, utilizado principalmente en la diabetes tipo 2, aunque en menor medida actualmente por el riesgo de hipoglucemia asociado, ha sido estudiado en LADA. Sin embargo, se ha documentado que los pacientes con sulfonilureas y LADA presentan una mayor

pérdida de la función de las células beta, un peor control metabólico y, finalmente, una dependencia más rápida de la insulina (4). Un estudio comparó la intervención temprana con insulina frente al uso de sulfonilureas (SU) en pacientes con LADA o DM1 de progresión lenta (SPIDDM) (33). Los resultados mostraron que el 43 % de los pacientes en el grupo de SU progresaron a un estado dependiente de insulina, en comparación con solo el 10 % en el grupo tratado con insulina ($p = 0,003$). Además, el análisis longitudinal demostró que los valores de péptido C se preservaban mejor en el grupo tratado con insulina que en el de SU. El tratamiento con insulina, un título bajo de GAD y la preservación de la función de las células beta fueron factores clave en la prevención de la progresión hacia la dependencia de insulina (33).

Inhibidores de DPP4 e inhibidores de SGLT2

Los inhibidores de DPP4 han mostrado, en estudios animales, una posible preservación de las células beta mediante el control de la insulinitis, aunque con evidencia aún limitada (4, 30). Se evaluó el uso de sitagliptina junto con insulina frente al uso de insulina sola en pacientes con LADA. Después de 12 meses, el grupo tratado con sitagliptina mantuvo niveles estables de péptido C en ayunas y postprandiales, mientras que en el grupo tratado únicamente con insulina estos niveles disminuyeron significativamente ($p < 0,05$) (34). Los niveles de péptido C postprandiales a las 2 horas fueron significativamente más altos en el grupo con sitagliptina al final del estudio (843,0 vs. 563,3 pmol/L, $p < 0,01$), sugiriendo que la sitagliptina puede ayudar a preservar la función de las células beta (34). Adicionalmente, en el tratamiento con linagliptina frente a glimepirida en pacientes con LADA durante 2 años, los niveles de péptido C en ayunas aumentaron significativamente en el grupo tratado con linagliptina (de 821 a 917 pmol/L) y disminuyeron en el grupo con glimepirida (de 1,326 a 1,221 pmol/L) después de 52 semanas (35). Las comparaciones entre ambos mostraron resultados significativos en las semanas 28 y 52 ($p < 0,001$) (35).

Por su parte, los inhibidores de SGLT2 han demostrado ser efectivos en la disminución de los niveles de HbA1c en pacientes con DM2; sin

embargo, su efectividad en LADA y su impacto en las células beta no están claramente descritos (30). Aunque no se han realizado estudios específicos en pacientes con LADA, los iSGLT2 se han evaluado en pacientes con DM1 y han mostrado beneficios como reducción de HbA1c, menor variabilidad glucémica, pérdida de peso y disminución en las dosis de insulina (30). No obstante, presentan un mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD), especialmente en pacientes con bajo índice de masa corporal ($IMC < 27 \text{ kg/m}^2$) (30). Este riesgo es importante en pacientes con LADA con niveles bajos de péptido C ($< 0,3 \text{ nmol/L}$), quienes presentan un mayor riesgo de progresión hacia la deficiencia de insulina (2). Por lo tanto, los iSGLT2 pueden utilizarse con precaución, monitoreando los cuerpos cetónicos y suspendiendo su uso en situaciones de estrés metabólico con niveles de péptido C entre 0,3 y 0,7 nmol/L que tengan adicionalmente otro beneficio cardiorrenometabólico (2).

Análogos GLP-1

Los análogos del GLP-1, como la dulaglutida, en los estudios AWARD demostraron reducir los niveles de HbA1c y preservar la función de las células beta en pacientes con LADA, particularmente en aquellos con obesidad, sin causar hipoglucemia (4, 30). También, es muy importante mencionar la evidencia en pacientes con riesgo cardiovascular. Estudios en animales no obesos han encontrado que este grupo de medicamentos disminuye la apoptosis de las células beta, promueve su regeneración y podría evitar la progresión de la enfermedad (30).

Un análisis post hoc que evaluó la eficacia del tratamiento con dulaglutida en el control glucémico en pacientes con LADA, identificados a través de la presencia de anticuerpos anti GAD (GADA), en comparación con pacientes con DM2 negativos para GADA, utilizó datos de tres ensayos clínicos (AWARD-2, AWARD-4 y AWARD-5) que investigaron el uso de dulaglutida, un agonista del receptor de GLP-1 (36). Los resultados mostraron que la dulaglutida fue efectiva en reducir los niveles de HbA1c tanto en pacientes GADA positivos como en GADA negativos, con reducciones comparables en ambos grupos; sin embargo, se observó una mayor reducción numérica en los pacientes con títulos bajos de GADA en comparación con aquellos con títulos altos. Estos hallazgos sugieren que la

dulaglutida es una opción eficaz para el tratamiento de pacientes con LADA, sin un aumento significativo en eventos de hipoglucemia (36).

Un reporte de caso publicado en Italia describe a una paciente de 34 años con LADA que presentaba hipoglicemias con el manejo con insulina, por lo que se instauró manejo con semaglutida. Con este manejo, se logró mantener un control glucémico estable durante cinco años de seguimiento, con niveles de hemoglobina A1c (HbA1c) que oscilaron entre 5,9 % y 7,1 %. Tras un incremento en la HbA1c a los 36 meses, el ajuste de la dosis de semaglutida permitió normalizar los niveles a 5,8 % al final del estudio.

Adicionalmente, se observó una preservación significativa de la función de las células beta, reflejada en un aumento del péptido C en ayunas de 0,65 ng/mL al diagnóstico a 1,3 ng/mL a los cinco años, acompañado de mejoras en la respuesta del péptido C bajo estímulo. Los autores concluyen que la semaglutida no solo es eficaz en el control glucémico, sino que también podría contribuir a preservar la función de las células beta sin inducir hipoglucemia, retrasando potencialmente la necesidad de insulina en pacientes con LADA. Sin embargo, se trata de un reporte de caso, por lo que se requieren más estudios para evaluar este posible beneficio (37).

Estrategias de preservación de células beta

Se encuentran en investigación y desarrollo moléculas para uso como inmunoterapia, con el objetivo de contrarrestar la respuesta del sistema inmune contra las células beta (4, 30). El uso del compuesto poliglucósido de Tripterygium ha mostrado efectos reguladores en la respuesta inmune humoral y celular, con un efecto regulador sobre los linfocitos T y, por ende, generando preservación de las células B. Asimismo, se busca identificar la relación entre la microbiota intestinal y este tipo de diabetes (38).

Se ha documentado un posible efecto inmunomodulador de la suplementación de vitamina D, lo que podría influir en la tolerancia inmune y ejercer un rol antiinflamatorio (39). Adicionalmente, se han documentado los elementos de respuesta a la vitamina D en las regiones promotoras del gen

de la insulina, por lo que se estudia su influencia como estímulo de la expresión del gen y, por ende, de la secreción de insulina, lo cual finalmente podría mantener la viabilidad de la célula beta. Estudios en ratones han demostrado una menor incidencia de diabetes tipo 1 en aquellos con niveles normales de vitamina (40). Si bien se ha documentado la deficiencia de vitamina D en los pacientes con diabetes, los resultados de los estudios aún no son concluyentes y se requiere mayor evidencia que demuestre un beneficio claro de la suplementación en esta población (39–40). En este contexto, están en desarrollo estrategias inmunomoduladoras con inyecciones intralinfáticas de GAD-alum más vitamina D en 14 pacientes con LADA. Un estudio realizado en Suecia demostró, a los cinco meses, que esta terapia fue segura, bien tolerada y mostró una preservación estable de la función de las células beta, lo que sugiere un potencial para retrasar la progresión hacia la insulinodependencia en pacientes altamente autoinmunes (41).

El estudio fase 3 PROTECT demostró que dos ciclos de teplizumab preservan significativamente la función de la célula beta en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de reciente diagnóstico (42). Aunque no se observaron mejoras clínicas secundarias (HbA1c, insulina, tiempo en rango), la intervención inmunomoduladora temprana mostró un beneficio biológico, con niveles de péptido C superiores en el grupo de intervención a la semana 78, con una diferencia de 0,13 pmol/mL (IC 95 % = 0,09–0,17; $p < 0,001$), y manteniendo un pico de péptido C significativo del 94 % en el grupo de intervención frente a 79 % comparado con placebo (42). Si bien el ensayo fue en DM1, la DM tipo LADA comparte una base autoinmune similar, por lo que se están iniciando estudios que evalúan este enfoque en dicha población.

Un reciente artículo de revisión publicado en *Current Opinion in Endocrinology*, Diabetes and Obesity explora el estado actual de la inmunoterapia específica de antígenos (ASIT) como estrategia para inducir tolerancia inmunológica en la diabetes tipo 1 (43). Esta aproximación busca preservar la función de las células beta mediante la administración de autoantígenos como proinsulina, ya sea en forma exógena o a través de plataformas de ADN plasmídico que permiten su expresión endógena con modificaciones postraduccionales. Aunque

los estudios clínicos iniciales han demostrado seguridad, la eficacia tolerogénica aún es limitada y parece depender del uso combinado de antígenos con moduladores inmunes (como citoquinas) y una correcta selección de pacientes (43). Esta estrategia podría tener un valor particular en formas lentas como la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), al ofrecer una oportunidad de intervención temprana con bajo impacto sobre la inmunidad general.

La rosiglitazona, un agente sensibilizador de la insulina, ha sido objeto de diversos estudios clínicos enfocados en su seguridad y eficacia en individuos con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). La evidencia disponible indica que su administración, ya sea como tratamiento único o en combinación con insulina, podría ser ventajosa para mantener la función de las células beta (38). Este efecto protector parece estar mediado por la inhibición de las vías inflamatorias asociadas al factor nuclear de células T activadas (NFAT) y al factor nuclear kappa B (NF- κ B), además de potenciar la acción reguladora de las células T CD4+CD25+, lo que ayudaría a prevenir la destrucción inmunomediada de las células beta (38).

Limitaciones

En cuanto a las limitaciones, este trabajo corresponde a una revisión narrativa basada en una selección de artículos realizada por los autores, sin una búsqueda sistemática ni una evaluación formal de la calidad mediante herramientas estandarizadas, lo que implica un potencial sesgo de selección inherente a este tipo de estudios. Además, la evidencia disponible es heterogénea y, en varios casos, aún preliminar, lo que limita la solidez de algunas conclusiones. No obstante, las revisiones narrativas constituyen una parte importante de la evidencia al integrar y contextualizar el conocimiento disponible. En este sentido, este estudio aporta una síntesis crítica y actualizada, con utilidad para la práctica clínica y para orientar futuras investigaciones.

Conclusiones

La diabetes autoinmune latente del adulto (LADA) es una forma de diabetes que inicia en la adultez, con progresión lenta y características mixtas entre la diabetes tipo 1 y 2. Los pacientes con LADA suelen tener menor IMC y un diagnóstico más temprano que los pacientes de tipo 2, pero presentan mayor frecuencia de síndrome metabólico que los de tipo 1. Se distinguen dos subgrupos: LADA 1, con un perfil más similar al de la diabetes tipo 1, y LADA 2, con características más cercanas a la diabetes tipo 2.

Su diagnóstico se basa en tres criterios: la presencia de autoanticuerpos positivos, debut en adultos y el no requerimiento de insulina en los primeros seis meses. Comparte complicaciones con ambos tipos de diabetes, destacando mayor prevalencia de neuropatía frente a la diabetes tipo 2, pero con un mejor perfil cardiometabólico. El abordaje terapéutico debe adaptarse a cada paciente e incluye tanto intervenciones sobre hábitos como estrategias farmacológicas dirigidas a preservar la función beta.

Contribución de los autores

Néstor Andrés Díaz: conceptualización, investigación y metodología, escritura del borrador original, correcciones y de edición; Salomón Andrés Daguer: conceptualización, supervisión, validación, escritura, correcciones y de edición; Santiago Escalante-Pérez: conceptualización, escritura, correcciones y de edición; Salomé Lopera-Cardona: conceptualización, escritura, correcciones y de edición; Laura Restrepo Álvarez: conceptualización, escritura, correcciones y de 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.

Implicaciones éticas

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

Uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que se utilizó inteligencia artificial únicamente como herramienta de apoyo para mejorar la redacción y claridad del manuscrito. No fue empleada para la generación de datos ni para la interpretación de resultados. Los autores asumen plena responsabilidad por el contenido del artículo.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: Current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:674–686. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.99>
- [2] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: A consensus statement from an international expert panel. *Diabetes.* 2020;69(10):2037–2047. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- [3] Cabrera Rode E, Licea Puig ME. Nueva definición, prevalencia, caracterización y tratamiento de la diabetes autoinmune latente del adulto. *Rev Cuba Endocrinol.* 2008;19(1).
- [4] Pozzilli P, Pieralice S. Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):147–159. <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.147>
- [5] Ramu D, Ramaswamy S, Rao S, Paul SFD. The worldwide prevalence of latent autoimmune diabetes of adults among adult-onset diabetic individuals: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2023;82:28–41. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03424-5>
- [6] Pollak CF, Vásquez AT. Diabetes autoinmune (latente) del adulto. *Rev Med Chile.* 2012;140(11):1476–1481. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001100015>
- [7] Ravikumar V, Ahmed A, Anjankar A. A review on latent autoimmune diabetes in adults. *Cureus.* 2023;15(10):e47915. <https://doi.org/10.7759/cureus.47915>
- [8] Deutsch AJ, Ahlqvist E, Udler MS. Phenotypic and genetic classification of diabetes. *Diabetologia.* 2022;65:1758–1769. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05769-4>
- [9] Sørngjerd EP, Skorpen F, Kvaløy K, Midthjell K, Grill V. Time dynamics of autoantibodies are coupled to phenotypes and add to the heterogeneity of autoimmune diabetes in adults: The HUNT study, Norway. *Diabetologia.* 2012;55(2012):1310–1318. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2463-y>
- [10] Huang G, Yin M, Xiang Y, Li X, Shen W, Luo S, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: A prospective study with 3-year follow-up. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):615–622. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2779>
- [11] Hernandez M, Mollo A, Marsal JR, Esquerda A, Capel I, Puig-Domingo M, et al. Insulin secretion in patients with latent autoimmune diabetes (LADA): Half way between type 1 and type 2 diabetes: Action LADA 9. *BMC Endo Dis.* 2015;15(1):1. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-15-1>
- [12] American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>


- Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes—2026. *Diabetes Care.* 2026;49(S1):S27–49. <https://doi.org/10.2337/dc26-S002>
- [13] Pieralice S, Pozzilli P. Latent autoimmune diabetes in adults: A review on clinical implications and management. *Diabetes Metab J.* 2018;42(6):451–464. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0190>
- [14] Fourlanos S, Perry C, Stein MS, Stankovich J, Harrison LC, Colman PG. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care.* 2006;29(5):970–975. <https://doi.org/10.2337/diacare.295970>
- [15] Monge L, Bruno G, Pinach S, Grassi G, Maghenzani G, Dani F, et al. A clinically orientated approach increases the efficiency of screening for latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in a large clinic-based cohort of patients with diabetes onset over 50 years. *Diabet Med.* 2004;21(5):456–459. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01177.x>
- [16] Davies H, Brophy S, Fielding A, Bingley P, Chandler M, Hilldrup I, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: Incidence and characterization. *Diabet Med.* 2008;25(11):1354–1357. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02580.x>
- [17] Szepietowska B, Głębocka A, Puch U, Gorska M, Szelachowska M. Latent autoimmune diabetes in adults in a population-based cohort of Polish patients with newly diagnosed diabetes mellitus. *Arch Med Sci.* 2012;8(3):491–495. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.29405>
- [18] Hjort R, Ahlqvist E, Carlsson PO, Grill V, Groop L, Martinell M, et al. Overweight, obesity and the risk of LADA: Results from a Swedish case-control study and the Norwegian HUNT Study. *Diabetologia.* 2018;61:1333–1343. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4596-0>
- [19] Krokstad S, Langhammer A, Hveem K, Holmen TL, Midthjell K, Stene TR, et al. Cohort profile: the HUNT study, Norway. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):968–977. <https://doi.org/10.1093/ije/dys095>
- [20] Schloot NC, Pham MN, Hawa MI, Pozzilli P, Scherbaum WA, Schott M, et al. Inverse relationship between organ-specific autoantibodies and systemic immune mediators in type 1 diabetes and type 2 diabetes: Action LADA 11. *Diabetes Care.* 2016;39(11):1932–1939. <https://doi.org/10.2337/dc16-0293>
- [21] Lundholm MD, Zhou K. Latent autoimmune diabetes in adults: Not type 1, not type 2, a little of both. *Cleve Clin J Med.* 2025;92(12):757–763. <https://doi.org/10.3949/ccjm.92a.25069>
- [22] Myhill P, Davis WA, Bruce DG, Mackay IR, Zimmet P, Davis TME. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: The Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.* 2008;25(10):1245–1250. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02562.x>
- [23] Lu J, Hou X, Zhang L, Hu C, Zhou J, Pang C, et al. Associations between clinical characteristics and chronic complications in latent autoimmune diabetes in adults and type 2 diabetes. *Diabet Metab Res Rev.* 2015;31(4):411–420. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2626>
- [24] Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, Taskinen MR, Tuomi T, Groop L, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care.* 1999;22(8):1347–1353. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.8.1347>
- [25] Wang C, Lu J, Lu W, Yu H, Jiang L, Li M, et al. Evaluating peripheral nerve function in asymptomatic patients with type 2 diabetes or latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Results from nerve conduction studies. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(2):265–269. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.001>
- [26] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, Beyan H, Paschou SA, Buzzetti R, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent

- with a broad clinical phenotype: Action LADA 7. *Diabetes Care*. 2013;36(4):908–913. <https://doi.org/10.2337/dc12-0931>
- [27] Maddaloni E, Coleman RL, Agbaje O, Buzzetti R, Holman RR. Time-varying risk of microvascular complications in latent autoimmune diabetes of adulthood compared with type 2 diabetes in adults: A post-hoc analysis of the UK Prospective Diabetes Study 30-year follow-up data (UKPDS 86). *Lancet Diabet Endocrinol*. 2020;8(3):06–15. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30003-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30003-6)
- [28] Tuomi T, Carlsson A, Li H, Isomaa B, Miettinen A, Nilsson A, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies. *Diabetes*. 1999;48(1):150–157. <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.1.150>
- [29] Rasouli B, Andersson T, Carlsson P-O, Grill V, Groop L, Martinelli M, et al. Smoking and the risk of LADA: results from a swedish population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):794–800. <https://doi.org/10.2337/dc15-2348>
- [30] Yin W, Luo S, Xiao Z, Zhang Z, Liu B, Zhou Z. Latent autoimmune diabetes in adults: A focus on β -cell protection and therapy. *Front Endocrinol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.959011>
- [31] Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C, Petersson C, Landin-Olsson M. β -cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: A 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(2):239–245. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0901>
- [32] Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, et al. Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(2):203–208. <https://doi.org/10.1002/dmrr.503>
- [33] Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2115–2121. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2267>
- [34] Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: One year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):E876–880. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3633>
- [35] Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Trrjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, et al. C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: Exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):e11–12. <https://doi.org/10.2337/dc13-1523>
- [36] Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, et al. Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1490–1498. <https://doi.org/10.1111/dom.13237>
- [37] Da Porto A, Varisco E, Antonello M, Casarsa V, Sechi LA. Semaglutide treatment in adult-onset autoimmune diabetes: A case study with long-term follow-up and periodic evaluation of beta-cell function. *Cureus*. 2024;16:e55771. <https://doi.org/10.7759/cureus.55771>
- [38] Hu J, Zhang R, Zou H, Xie L, Zhou Z, Xiao Y. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): From immunopathogenesis to immunotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:917169. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>
- [39] Sun Q, Yang M, Jing Y, Meng L, Zhang C, Ruan J, et al. Latent autoimmune diabetes in youth. *Front Immunol*. 2025;16:1691377. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1691377>
- [40] Mourelatou NG, Kounatidis D, Jude EB, Rebelos E. Vitamin D supplementation

- as a therapeutic strategy in autoimmune diabetes: Insights and implications for LADA management. *Nutrients*. 2024;16(23):4072. <https://doi.org/10.3390/nu16234072>
- [41] Björklund A, Hals IK, Grill V, Ludvigsson J. Latent autoimmune diabetes in adults: Background, safety and feasibility of an ongoing pilot study with intra-lymphatic injections of GAD-alum and oral vitamin D. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:926021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.926021>
- [42] Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, Sumnik Z, Simmons KM, Szypowska A, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151–2161. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308743>
- [43] Kreiner FF, von Scholten BJ, Coppieters K, von Herrath M. Current state of antigen-specific immunotherapy for type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021;28(4):411–418. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000647>

Historia de la Endocrinología

Antonio Ucrós Cuéllar y el desarrollo de la Endocrinología en Colombia

Agaph Stella Acosta Prada ¹

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

Cómo citar: Acosta Prada AS. Antonio Ucrós Cuéllar y el desarrollo de la Endocrinología en Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(1):e841. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.841>

Recibido: 21/Marzo/2026

Aceptado: 30/Marzo/2026

Publicado: 10/Abril/2026

Resumen

Introducción: el presente artículo aborda la vida y obra del doctor Antonio Ucrós Cuéllar (1919–2005), figura fundamental en el desarrollo de la Endocrinología en Colombia. Se destaca su papel como pionero en la institucionalización de la especialidad, su compromiso con la formación médica y su contribución al conocimiento científico y a la salud pública.


Desarrollo de contenidos: se describen los principales hitos de su formación académica en Colombia y España, así como su especialización bajo la influencia de reconocidos maestros europeos. A su regreso al país, se analizan sus aportes fundacionales, entre ellos la creación del primer servicio de endocrinología en el Hospital de San José y su liderazgo en la consolidación de la, entonces llamada, Sociedad Colombiana de Endocrinología. Se examina su participación en la investigación sobre el bocio endémico y su contribución a la implementación de la yodación obligatoria de la sal en Colombia. Asimismo, se abordan sus estudios sobre crecimiento y desarrollo, su impulso a la medicina nuclear y al laboratorio clínico, y su papel en la formación de múltiples generaciones de médicos. Finalmente, se destaca su labor editorial, académica e institucional, así como su enfoque humanista en la práctica médica.

Conclusiones: la trayectoria del doctor Antonio Ucrós Cuéllar constituye un pilar en la consolidación de la Endocrinología colombiana. Su legado científico, académico e institucional evidencia una visión integral de la medicina, articulando investigación, docencia, práctica clínica y salud pública. Su influencia perdura en la formación de especialistas, en las políticas sanitarias y en la tradición endocrinológica del país.

Palabras clave: Endocrinología, historia de la medicina, Colombia, bocio endémico, yodación de la sal, salud pública, educación médica, medicina nuclear, crecimiento y desarrollo, instituciones médicas.

Destacados

- El doctor Antonio Ucrós Cuéllar fue pionero en la creación y consolidación de la endocrinología en Colombia, incluyendo el primer servicio especializado en el país.
- Contribuyó de manera decisiva al estudio de bocio endémico y a la implementación de la yodación obligatoria de la sal como medida de salud pública.
- Impulsó el desarrollo académico e institucional de la especialidad mediante la formación de múltiples generaciones de médicos y la creación de espacios científicos.
- Integró un enfoque humanista, científico y multidisciplinario en la práctica médica, promoviendo el uso riguroso del laboratorio clínico y de la medicina nuclear.

 **Correspondencia:** Agaph Stella Acosta Prada. Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Cra 15 # 98–42, oficina 303, Bogotá, Colombia. Correo–e: agaphacosta@gmail.com

Antonio Ucrós Cuéllar and the development of endocrinology in Colombia

Abstract

Introduction: This article examines the life and work of Dr. Antonio Ucrós Cuéllar (1919–2005), a key figure in the development of endocrinology in Colombia. His role in the institutionalization of the specialty, his commitment to medical education, and his contributions to scientific knowledge and public health are highlighted.

Contents: The paper outlines the main milestones of his academic training in Colombia and Spain, including his specialization under distinguished European mentors. Upon returning to Colombia, his foundational contributions are analyzed, particularly the creation of the first endocrinology service at the San José Hospital and his leadership in the consolidation of the then-called Colombian Society of Endocrinology. His participation in research on endemic goiter and his contribution to the implementation of mandatory salt iodization policies in Colombia are examined. Additionally, his work on growth and development, his promotion of nuclear medicine and clinical laboratory practices, and his role in training multiple generations of physicians are discussed. Finally, his editorial, academic, and institutional contributions, as well as his humanistic approach to medical practice, are emphasized.

Conclusions: The career of Dr. Antonio Ucrós Cuéllar represents a cornerstone in the consolidation of endocrinology in Colombia. His scientific, academic, and institutional legacy reflects a comprehensive vision of medicine, integrating research, teaching, clinical practice, and public health. His influence endures in the training of specialists, health policies, and the national endocrinological tradition.

Keywords: Endocrinology, History of medicine, Colombia, Endemic goiter, Salt iodization, Public health, Medical education, Nuclear medicine, Growth and development, Medical institutions.

Highlights

- Dr. Antonio Ucrós Cuéllar was a pioneer in the creation and consolidation of endocrinology in Colombia, including the establishment of the first specialized service in the country.
- He made key contributions to the study of endemic goiter and to the implementation of mandatory salt iodization as a public health measure.
- He fostered the academic and institutional development of the specialty by training generations of physicians and creating scientific spaces.
- He integrated a humanistic, scientific, and multidisciplinary approach to medical practice, promoting the rigorous use of the clinical laboratory and nuclear medicine.

La Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE) conmemora la vida del doctor Antonio Ucrós Cuéllar (figura 1), figura prestigiosa de la endocrinología nacional, científico, maestro ejemplar y constructor de instituciones.

Su vida profesional se caracterizó por un compromiso generoso con la ciencia, la docencia y el servicio al país; no solo en lo científico, sino también en la formación humana de sus alumnos. Su devoción le permitió no recibir salario en el Hospital de San José, y su generosidad y empatía hicieron que se le llamara “Papá Ucrós” en el círculo de sus estudiantes.

Realizó sus estudios de Medicina en la Universidad Nacional de Colombia, donde obtuvo, en 1948, el título de médico cirujano con honores, sustentando la tesis *Biopsia del endometrio en la hemorragia uterina funcional*. Durante su formación, mostró inclinación hacia la



Figura 1. Dr. Antonio Ucrós Cuéllar (Bogotá, 28 de octubre de 1919 – Bogotá, 26 de septiembre de 2005).

Fuente: cortesía del Dr. Gonzalo Ucrós.

investigación. Seguidamente, viajó a España y en el Hospital Central de Madrid, con la guía del profesor Gregorio Marañón, realizó su especialización en endocrinología. Posteriormente, amplió sus estudios en Medicina Interna y Ginecología Médica en el Hospital Provincial de Barcelona, con los profesores Cristian De Nogales y Josep María Cañadell.

A su regreso a Colombia, en 1950, se vinculó al Hospital de San José, donde fundó, en 1951, el primer servicio de endocrinología del país. En 1950 lideró la creación de la Sociedad Colombiana de Endocrinología, hoy Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, entidad que presidió en dos ocasiones (1952 y 1971). Simultáneamente, fue cofundador de UNIDIA (Unidad para Diagnóstico y Tratamiento), centro de especialistas pionero en la integración de especialidades, la atención clínica, las revisiones académicas y el establecimiento de la revista médica UNIDIA.

En 1953 organizó, junto con sus colegas de UNIDIA, el primer curso de endocrinología en Colombia, logrando la asistencia de los doctores Henry Turner, Lawson Wilkins y Ernesto Salgado; la traducción simultánea estuvo a cargo del anesthesiólogo doctor Colmenares.

El doctor Ucrós escribió el editorial del primer número de la Revista Colombiana de Endocrinología en 1954, en el cual describe su trabajo incansable para abordar los problemas endocrinológicos (ver anexo) (1).

Participó en los estudios que documentaron la alta prevalencia de bocio endémico en la región andina y en la asesoría técnica que condujo a la yodación obligatoria de la sal (Ley 44 de 1955), considerada uno de los logros más importantes de la endocrinología colombiana en el siglo XX.

El doctor Ucrós fue pionero en el estudio de bocio endémico y de bocio residual posterior a la yodación de la sal en Colombia, analizando su prevalencia regional, los factores ambientales y nutricionales, así como su relación con la ingesta de yodo y la persistencia de bocio endémico tras la yodación de la sal.

Sus estudios en Mariquita en 1963 señalan que la debilidad mental, en ausencia de otros síntomas de cretinismo, no presenta una asociación directa

con la endemia de bocio, contradiciendo la tríada entonces aceptada de bocio, hipotiroidismo y oligofrenia.

Publicó la monografía titulada *Consideraciones histórico endémicas del coto en Colombia*, documento de referencia obligatoria en las revisiones bibliográficas sobre el tema, así como el estudio *Descripción y seguimiento de la endemia de bocio en Mariquita* (1963 y 1985).

Fue editor, impulsor y coautor del libro *Historia de la Endocrinología en Colombia*, presentado en la Academia Nacional de Medicina, donde se conserva. En 1970, su visión multidisciplinaria le permitió organizar la consulta de endocrinología pediátrica en articulación con el servicio de pediatría en el Hospital de San José y en el Hospital Lorencita Villegas de Santos, respondiendo a la necesidad existente ante la ausencia de esta especialidad.

Coordinó investigaciones sobre crecimiento y desarrollo, prevalencia de bocio, estado nutricional y elaboración de tablas de desarrollo de crecimiento en diferentes grupos etarios en colegios en Bogotá.

Su herencia académica se consolida no solo en múltiples publicaciones científicas y libros, sino en la proyección institucional y de salud pública de la endocrinología en Colombia y Latinoamérica.

Introdujo y fortaleció el uso de métodos de laboratorio endocrinológico en el ejercicio médico, así como la necesidad del rigor científico en la práctica clínica del endocrinólogo. Enseñaba que el laboratorio clínico podía convertirse en una fuente de error grave en la práctica clínica, y en su servicio era obligatoria la rotación por el laboratorio clínico y la medicina nuclear.

Fue profesor en la Pontificia Universidad Javeriana y en la Universidad del Rosario, donde formó generaciones de médicos bajo el ejemplo de la disciplina, la ética y el rigor intelectual.

En 1980 fundó el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital de San José, ampliando las capacidades diagnósticas y terapéuticas en el campo endocrinológico. En 1986 recibió un reconocimiento nacional por sus estudios sobre el impacto del Nevado del Ruiz en la endemia de bocio en Mariquita, ejemplo de su permanente preocupación por la relación entre el ambiente y la enfermedad.

Entre 1990 y 1992 ejerció como decano de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario, cargo desde el cual fortaleció la excelencia académica y la formación humanística. En 2001 fue elegido miembro de número de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, distinción que consagró una vida dedicada al conocimiento y al servicio.

El doctor Antonio Ucrós Cuéllar fue un modelo a seguir del ideal médico: humanista, visionario, investigador, filántropo, maestro generoso y servidor público, que trazó nuevos caminos, removiendo paradigmas que aún orientan la práctica médica actual.

Su legado trasciende las instituciones que fundó, los discípulos que formó y la sólida tradición endocrinológica que ayudó a edificar en Colombia. Su nombre permanecerá grabado con gratitud y respeto en la historia de la medicina nacional.

Implicaciones éticas

Este artículo no tiene implicaciones éticas en sus contenidos o desarrollo que el lector deba considerar.

Declaración de fuentes de financiación

La autora no recibió recursos para la preparación, escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflictos de intereses relacionados con este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

La autora declara que no usó inteligencia artificial en la elaboración o escritura de este artículo.

Declaración de datos

La autora declara que no existen datos previamente publicados en acceso abierto sobre este artículo. Cualquier consulta al respecto, se debe contactar directamente a su autora.

Agradecimientos

La autora desea agradecer al Dr. Gonzalo Ucrós Rodríguez por sus contribuciones en la escritura de este artículo y por autorizar el uso de la foto del Dr. Antonio Ucrós Cuéllar.

Referencias

- [1] Ucrós Cuéllar A. Editorial. Rev Soc Colomb Endocrinol. 1955;1(1):3-4.

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI en ampolla bebible



La presentación **iDeal** de Vitamina **D**
en altas **Dosis** para prevención
y tratamiento de la deficiencia de **Vitamina D**



Ampolla bebible en base
de aceite de oliva.



Fácil y cómoda dosificación:
Dosis semanal, quincenal
o mensual.



Permite titular la dosis de
vitamina D según la necesidad
del paciente.

Caja x 4
Ampollas

INVIMA 2022M-0017880-R1















MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO



Consensus

Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method

María Del S. Cabarcas-Solano ^{1,2}, Alejandro Román-González ³, Marta L. Muñoz-Cardona ^{3,4},
María G. Mejía-López ^{5,6}, Natalia Aristizábal-Henao ^{4,7}, Katherine Restrepo-Erazo ⁸,
Jennifer Camargo González ⁹, Hernando Vargas-Uricoechea ¹⁰, Henry M. Arenas-Quintero ¹¹,
Alejandro A. Castellanos-Pinedo ¹², Carlos E. Builes-Montaño  ^{3,13}

¹Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

²Universidad San Martín, Barranquilla, Colombia.

³Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁵Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁶Hospital San José, Bogotá, Colombia.

⁷Clínica Las Américas-AUNA, Medellín, Colombia.

⁸Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

⁹Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

¹⁰Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

¹¹Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.

¹²Hospital San Jerónimo, Montería, Colombia.

¹³Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

How to cite this article: Cabarcas-Solano MDS, Román-González A, Muñoz-Cardona ML, Mejía-López MG, Aristizábal-Henao N, Restrepo-Erazo K, et al. Consensus-based recommendations for the medical management of moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2026;13(1):e994. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.994>

Submitted: 14/September/2025

Accepted: 12/February/2026


Published: 1/April/2026

Abstract

Background: Thyroid eye disease (TED) is the most common extrathyroidal manifestation of Graves' disease and a major cause of morbidity. Management of active, moderate-to-severe thyroid eye disease remains challenging due to clinical heterogeneity, a variable response to glucocorticoids, and an evolving evidence base for alternative therapies. Although international guidelines provide general recommendations, uncertainty persists regarding the role of biologics, immunosuppressants, and local interventions.

Highlights

- Intravenous glucocorticoids were rated as necessary as a first-line therapy for active, moderate-to-severe thyroid eye disease.
- Teprotumumab and tocilizumab were consistently rated as

 **Corresponding author:** Carlos E. Builes-Montaño, CL 78B #69 – 240, Hospital Pablo Tobón Uribe, Cordoba, Medellín, Colombia. E-mail: esteban.builes@udea.edu.co

Objective: To assess the appropriateness and necessity of medical therapies for active, moderate-to-severe thyroid eye disease using the RAND/UCLA Appropriateness Method, integrating systematic evidence with expert consensus.

Methods: A systematic review of randomized trials, meta-analyses, systematic reviews, and observational studies was conducted following PRISMA standards. A multidisciplinary panel (n=10) rated 14 clinical scenarios across 238 intervention-scenario pairs in three rounds using a 9-point scale. Appropriateness was defined by median scores and the interpercentile range; necessity was evaluated for appropriate interventions according to RAND/UCLA criteria.

Results: Intravenous glucocorticoids were consistently rated as necessary as a first-line therapy. Teprotumumab and tocilizumab were considered appropriate in multiple scenarios, with teprotumumab frequently meeting necessity criteria. Mycophenolate was appropriate but not necessary, reflecting concerns about the robustness of the evidence and its modest efficacy. Rituximab was rated conservatively due to heterogeneous evidence and safety concerns, including dysthyroid optic neuropathy. Local therapies, such as periocular triamcinolone and botulinum toxin, were appropriate in several scenarios and necessary in selected cases.

Conclusions: Intravenous glucocorticoids remain the cornerstone of TED management. This consensus clarifies the role of emerging therapies and provides context-specific recommendations that complement existing guidelines.

Keywords: Thyroid eye disease, Graves' orbitopathy, Glucocorticoids, Teprotumumab, Tocilizumab, RAND/UCLA Appropriateness Method.

appropriate, with teprotumumab often deemed necessary in refractory or severe scenarios.

- Mycophenolate was rated appropriate but not necessary, reflecting concerns over the quality of the evidence.
- Rituximab was appraised conservatively due to inconsistent efficacy and safety concerns, particularly the risk of dysthyroid optic neuropathy.
- Local therapies, including periocular triamcinolone and botulinum toxin, were judged appropriate in multiple scenarios and necessary in selected cases, supporting their role as adjunctive treatments.

Recomendaciones basadas en consenso para el manejo médico de la oftalmopatía tiroidea moderada a severa mediante el método de adecuación RAND/UCLA

Resumen

Antecedentes: la enfermedad ocular tiroidea (EOT) es la manifestación extratiroidea más frecuente de la enfermedad de Graves y una causa importante de morbilidad. Su manejo en fases activas moderadas a graves es complejo por la heterogeneidad clínica, la respuesta variable a los glucocorticoides y la evidencia aún limitada para terapias alternativas. Persisten incertidumbres sobre el papel de los biológicos, inmunosupresores e intervenciones locales.

Objetivo: evaluar la adecuación y necesidad de terapias médicas para la enfermedad ocular tiroidea activa moderada a grave mediante el método RAND/UCLA, integrando evidencia sistemática y consenso experto.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y estudios observacionales según PRISMA. Un panel multidisciplinario (n = 10) evaluó 14 escenarios clínicos y 238 pares intervención-escenario en tres rondas con escala de 9 puntos. La adecuación se definió por la mediana y el rango interpercentil; la necesidad se evaluó según criterios RAND/UCLA.

Resultados: los glucocorticoides intravenosos se clasificaron como una terapia de primera línea necesaria. Teprotumumab y tocilizumab fueron considerados adecuados en múltiples escenarios, con teprotumumab alcanzando frecuentemente criterios de necesidad. El micofenolato fue adecuado pero no necesario, reflejando limitaciones en la evidencia y una eficacia moderada. Rituximab recibió valoraciones conservadoras por evidencia heterogénea y preocupaciones de seguridad. Las terapias locales (triamcinolona periocular, toxina botulínica) fueron adecuadas y, en algunos casos, necesarias.

Destacados

- Los glucocorticoides intravenosos fueron calificados como una terapia de primera línea necesaria para la enfermedad ocular tiroidea activa, moderada a grave.
- Teprotumumab y tocilizumab fueron consistentemente considerados apropiados, y teprotumumab alcanzó el nivel de necesidad en escenarios refractarios o graves.
- El micofenolato fue calificado como apropiado pero no necesario, debido a preocupaciones sobre la calidad de la evidencia.
- Rituximab fue evaluado de manera conservadora por la inconsistencia en su eficacia y preocupaciones de seguridad, especialmente el riesgo de neuropatía óptica distiroidea.

Conclusiones: los glucocorticoides intravenosos siguen siendo la base del tratamiento. Este consenso delimita el rol de terapias emergentes y aporta recomendaciones contextuales que complementan las guías.

Palabras clave: oftalmopatía tiroidea, orbitopatía de Graves, glucocorticoides, teprotumumab, tocilizumab, método RAND/UCLA de adecuación.

- Las terapias locales, incluyendo triamcinolona periorcular y toxina botulínica, fueron consideradas apropiadas en múltiples escenarios y necesarias en casos seleccionados, apoyando su rol como tratamientos adyuvantes.

Introduction

Thyroid eye disease (TED), also referred to as Graves' orbitopathy or thyroid-associated ophthalmopathy, is the most frequent extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD), affecting up to 40% of patients with GD over the course of their illness (1). TED is an autoimmune condition driven by shared antigenic targets in the thyroid and orbit, particularly the thyrotropin receptor (TSHR) and the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), leading to orbital fibroblast activation, adipogenesis, and glycosaminoglycan deposition (2). This process results in the expansion of orbital tissues, causing a spectrum of ocular manifestations such as proptosis, eyelid retraction, diplopia, ocular surface exposure, and, in severe cases, optic neuropathy (3). Risk factors associated with TED include smoking, older age, high thyroid-stimulating immunoglobulin levels, and radioiodine therapy (1).

The clinical expression of TED varies in activity and severity, with approximately 5–10% of cases progressing to a moderate-to-severe form that significantly compromises quality of life and may threaten vision (1). Moderate-to-severe TED is typically defined by the presence of active inflammation (Clinical Activity Score ≥ 3) and sight-threatening features, including significant diplopia, restrictive myopathy, corneal exposure, or optic nerve compression. Management of these patients requires a tailored approach, with intravenous glucocorticoids recommended as the first-line therapy for active, moderate-to-severe disease (3). Nonetheless, a substantial proportion of patients exhibit a suboptimal response or intolerance to steroids, prompting the investigation and use of alternative treatments such as biologic therapies and targeted immunomodulators (2, 3).

In this context, decision-making in moderate-to-severe TED is complicated by variability in clinical

presentation, heterogeneity in patient response, and limited comparative evidence across therapeutic options (4). In this setting, formal consensus methodologies offer a valuable approach to guide clinical practice when evidence alone is insufficient. The RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM) is particularly suited for this purpose, as it combines a systematic literature review with expert clinical judgment to assess the appropriateness of interventions across a range of patient scenarios. Its structured, iterative process facilitates transparent recommendations while capturing the diversity of expert perspectives. Given the growing interest in optimizing individualized therapy in TED and the lack of universally accepted algorithms beyond guideline statements, RAM provides a rigorous yet flexible framework to support consensus-based clinical decision-making in this complex field (5, 6). The objective of this study was to apply the RAND/UCLA Appropriateness Method to evaluate and generate consensus-based recommendations on the medical management of patients with active, moderate-to-severe TED. While the study was conceived in the context of the Colombian health care system, with its unique challenges related to access, availability of biologics, and referral pathways, the methodological framework and findings may also be applicable and transferable to other health systems with comparable characteristics in Latin America and beyond.

Methods

Evidence synthesis process

A systematic review was conducted to synthesize the available evidence on medical treatments for active, moderate-to-severe TED, following PRISMA guidelines. Eligible studies included randomized controlled trials, meta-

analyses, systematic reviews, and observational studies. Risk of bias was assessed using the RoB 2, ROBINS-I, and AMSTAR 2 tools. The full review was made available to all panelists before rating and is published separately for in-depth appraisal.

Expert panel

An expert panel of ten specialists (three ophthalmologists and eight endocrinologists) was convened. Members were identified through stakeholder analysis (7), prioritizing expertise, influence, and relevance to TED. All participants declared their conflicts of interest. A three-member coordinating committee oversaw the review, structured the scenarios, and managed the process.

RAND/UCLA Appropriateness Method

A modified RAND/UCLA Appropriateness Method (RAM) was employed, encompassing the following phases:

Phase 1. Preparation of the information package: The project coordinating committee compiled an information package that included the results of the systematic review with references, a standardized set of clinical definitions, a list of 14 clinical scenarios, and detailed instructions for appropriateness rating. Definitions covered disease activity and severity, exophthalmos thresholds, response to corticosteroids, contraindications, and other relevant clinical parameters. Panelists independently reviewed this material and were allowed to provide feedback and suggest modifications to the scenarios, which were incorporated before voting.

Phase 2. First-round ratings: To assess the appropriateness of pharmacological interventions for moderate-to-severe TED, panelists used a 9-point Likert scale adapted from the RAND/UCLA Appropriateness Method, where 1 indicated that risks clearly outweigh benefits, 5 indicated that benefits and risks are approximately equivalent or that evidence is insufficient to draw conclusions, and 9 signified that benefits clearly outweigh risks. Each panelist independently reviewed the clinical scenarios and supporting evidence materials and rated each proposed intervention using an online evaluation form. They were instructed to apply their

clinical judgment in an average setting, without considering cost implications.

Phase 3. Panel discussion: A face-to-face meeting was held, moderated by a member of the coordinating committee. All panelists provided informed consent for the recording of the discussion, which was transcribed using the AI tool, Read AI.

Phase 4. Second-round ratings: Following the discussion, panelists re-rated each scenario. The average rating from the first round was provided for reference.

Phase 5. Necessity ratings: In a third round, panelists evaluated the necessity of treatments deemed appropriate in the second round. The necessity of treatment was assessed using a 9-point Likert scale, where 1 indicated that the intervention was clearly not necessary and 9 stated that it was clearly necessary. A treatment was considered essential if omitting it would constitute improper care, there was a reasonable likelihood of patient benefit, and the expected benefit was clinically significant (5).

Analysis

For each clinical scenario-intervention pair, individual panel ratings were aggregated to calculate the median and the interpercentile range (IPR), defined as the difference between the 70th and 30th percentiles of the distribution. To assess disagreement, the asymmetry index (AI) was calculated as the absolute difference between the midpoint of the IPR and the central point of the scale (5.0). The interpercentile range adjusted for symmetry (IPRAS) was then computed as:

$$IPRAS = 2.35 + (1.5 \times AI)$$

Disagreement was deemed present if the IPR > IPRAS.

Appropriateness classifications followed RAND/UCLA rules: appropriate: median 7–9, without disagreement; uncertain: median 4–6, or any median with disagreement; inappropriate: median 1–3, without disagreement.

In the third round, necessity ratings were analyzed for interventions classified as *appropriate*

in the second round. The same analytical procedure (median, IPR, AI, IPRAS) was applied. A treatment was classified as *necessary* if it met all of the following criteria: median rating 7–9; no disagreement ($IPR \leq IPRAS$); and fulfilled RAM necessity criteria, defined as follows: omitting the intervention would constitute improper care, a reasonable likelihood of benefit exists, and the expected benefit outweighs potential harm by a clinically significant margin.

All analyses were performed using R (version 4.3.1), with custom scripts implementing the RAND/UCLA statistical approach (5).

Results

Evidence synthesis

A comprehensive systematic review of 58 studies informed the consensus process, including randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, and observational studies evaluating pharmacologic treatments for active, moderate-to-severe TED. Interventions were assessed using a semi-quantitative framework across four domains: proptosis, Clinical Activity Score (CAS), diplopia, and safety/tolerability.

Intravenous glucocorticoids (IVGCs) remain the most consistently supported first-line therapy. Compared with oral regimens, IVGCs demonstrated superior control of inflammatory activity, with

better tolerability and fewer systemic adverse effects. Their strongest benefit was observed in reducing CAS, with moderate impact on proptosis and diplopia. No clear superiority was identified between weekly versus monthly regimens or across higher cumulative doses.

Biologic therapies have expanded options in glucocorticoid-refractory or intolerant patients. Teprotumumab showed the most robust and consistent efficacy across all domains, particularly in proptosis reduction, though access, cost, and adverse effects (e.g., hearing-related events) remain important considerations. Tocilizumab and rituximab demonstrated moderate efficacy, primarily in early active or steroid-resistant disease.

Among non-biologic immunosuppressants, mycophenolate mofetil (MMF) showed consistent benefits across inflammatory outcomes, while methotrexate and cyclosporine produced more variable results. Adjunctive local therapies (e.g., periocular triamcinolone, botulinum toxin) may provide targeted benefits in selected clinical contexts but are supported by limited evidence from smaller studies.

To facilitate clinical comparison, a semi-quantitative synthesis of efficacy and safety across the four domains is presented in table 1. This structured framework supports therapeutic prioritization, particularly in the absence of direct head-to-head comparative trials.

Table 1. Qualitative summary of the efficacy and safety of therapeutic options for moderate-to-severe thyroid eye disease

Intervention	Proptosis response	CAS change	Diplopia response	Safety / tolerability	Supporting evidence
IV glucocorticoids	+++	++++	++	+++	RCTs and meta-analyses
Oral glucocorticoids	+	++	+	+	RCTs and meta-analyses
Rituximab	++	+++	++	++	RCTs, meta-analyses, observational
Tocilizumab	++	+++	++	++	RCT, systematic review, observational

Teprotumumab	++++	++++	+++	++	RCTs and MAIC
Adalimumab	-	+	-	++	Case series
Mycophenolate Mofetil	++	+++	++	+++	Meta-analysis
Methotrexate	+	++	+	++	RCT + observational
Sirolimus	++	+++	+	++	observational
Cyclophosphamide	+	++	+	+	Meta-analysis
Cyclosporine	+	++	++	+	RCTs
Intravenous immunoglobulin	+	++	+	+++	Observational
Somatostatin Analogues	-	++	-	++	RCTs + observational
Botulinum toxin	+	+	+	+++	Systematic review
Colchicine	-	++	-	+++	RCT
Triamcinolone	+	+++	++	++	Observational
Plasma filtration	-	++	-	++	RCT

RCT: Randomized controlled trial; MAIC: Matching-adjusted indirect comparison.

Note. Efficacy ratings are based on reported outcomes in proptosis response, CAS reduction, and improvements in diplopia. Safety/tolerability ratings reflect adverse event profiles as reported in clinical trials or observational studies. Ratings are semi-quantitative (- to +++) and derived from the overall body of supporting evidence.

Source: Authors.

Consensus based on the RAND/UCLA Appropriateness Method

A total of 238 scenario-intervention combinations were evaluated across 14 clinical scenarios. After the second rating round, 49 combinations (20.6%) were classified as appropriate, 145 (60.9%) as inappropriate, and 44 (18.5%) as uncertain, of which 40 (16.8%) corresponded to intermediate scores and 4 (1.7%) were due to panel disagreement. The distribution of appropriateness

ratings across categories is presented in table 2. The 14 clinical scenarios were grouped into four categories reflecting disease severity, treatment refractoriness, comorbidities, and risk of vision loss. The scenario-intervention combinations rated as appropriate and necessary within each category and scenario are summarized in supplementary table 1. Detailed RAND/UCLA second-round ratings for each intervention in all scenarios are provided in supplementary table 2.

Table 2. Interventions rated as “appropriate” by clinical category and scenario

Category	Scenario	Interventions rated appropriate
1. Moderate TED without functional urgency or refractoriness	1	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab.
	2	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil; Periocular triamcinolone.
	8	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Periocular triamcinolone; Botulinum toxin.
	11	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Periocular triamcinolone.
2. Moderate TED with refractoriness, comorbidities, or risk factors	4	Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil.
	5	Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil.
	7	Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil; Periocular triamcinolone.
	9	Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil.
	12	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil; Periocular triamcinolone; Botulinum toxin.
3. Severe TED with acute visual compromise or optic neuropathy	3	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Periocular triamcinolone.
	6	Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil.
	10	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Mycophenolate mofetil.
	14	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab.
4. Severe TED with major corneal complications	13	None.

Source: Authors.

Of the 49 combinations rated appropriate, 33 (67.3%) were also classified as necessary. The distribution of essential ratings across categories is shown in table 3.

Table 3. Interventions rated as “necessary” by clinical category and scenario

Category	Scenario	Interventions rated necessary
1. Moderate TED without functional urgency or refractoriness	1	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab.
	2	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Periocular triamcinolone.
	8	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Periocular triamcinolone.
	11	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Periocular triamcinolone.
2. Moderate TED with refractoriness, comorbidities, or risk factors	4	Teprotumumab; Tocilizumab.
	5	Teprotumumab; Tocilizumab.
	7	Teprotumumab; Tocilizumab; Periocular triamcinolone.
	9	Teprotumumab; Tocilizumab.
	12	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab; Botulinum toxin.
3. Severe TED with acute visual compromise or optic neuropathy	3	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab; Tocilizumab.
	6	Teprotumumab; Tocilizumab.
	10	Intravenous glucocorticoids; Teprotumumab.
	14	Intravenous glucocorticoids.
4. Severe TED with major corneal complications	13	None.

Source: Authors.

Patterns of uncertainty and disagreement

In the second rating round, a total of 43 scenario–intervention combinations were classified as uncertain. The majority (39/43; 90.7%) corresponded to intermediate median scores (4–6) without disagreement, indicating primarily

insufficient or inconclusive evidence rather than divergent clinical positions among panelists.

In contrast, four interventions (9.3%) were classified as uncertain due to disagreement, as their interpercentile ranges exceeded the IPRAS threshold. These cases occurred across different clinical categories:

- In Category 1 (moderate TED without functional urgency or refractoriness), mycophenolate mofetil in scenario 11 (patients with moderate TED, with cosmetic impact but no functional urgency) showed disagreement.
- In Category 2 (moderate TED with refractoriness or comorbidities), periocular triamcinolone in scenario 5 (patients with partial response to IV glucocorticoids and uncontrolled diabetes mellitus) also showed disagreement.
- In Category 3 (severe TED with acute optic neuropathy or visual risk), both mycophenolate mofetil and teprotumumab in scenario 14 (patients with globe luxation and acute optic neuropathy) were classified as uncertain due to disagreement.

Analysis by categories

Category 1 – Moderate TED without functional urgency or refractoriness

Across scenarios, IVGCs and teprotumumab were consistently rated necessary, reflecting strong alignment between trial-level evidence and panel consensus. Teprotumumab demonstrated superior efficacy across proptosis, CAS, and diplopia, whereas IVGCs retained a central role in inflammatory control. Tocilizumab, MMF, and periocular triamcinolone were considered appropriate in selected contexts, particularly when the inflammatory burden predominated without visual compromise. Purely cosmetic presentations lacked strong evidence for systemic escalation, though panel ratings suggested variability in expert perception of disease impact.

Category 2 – Moderate TED with refractoriness, comorbidities, or risk factors

In steroid-refractory or contraindicated patients, biologics predominated. Teprotumumab and tocilizumab were consistently rated necessary across scenarios, supported by randomized data in resistant disease. MMF and periocular triamcinolone were appropriate in selected contexts, particularly where systemic steroids posed safety concerns (e.g., uncontrolled diabetes). These findings

underscore the importance of individualized therapy in moderate but complex presentations.

Category 3 – Severe TED with acute visual involvement or optic neuropathy

In vision-threatening disease, IVGCs remained foundational when not contraindicated. Teprotumumab and tocilizumab were rated necessary in multiple scenarios, particularly in refractory cases. MMF was considered appropriate but not necessary, reflecting its slower onset of action and more limited evidence in acute settings. Scenarios involving extreme emergencies (e.g., globe luxation with neuropathy) showed the highest disagreement, highlighting limited high-quality evidence in these rare but critical contexts.

Category 4 – Severe TED with major corneal complications

No systemic pharmacologic therapy was rated appropriate or necessary in corneal perforation. Management relies on urgent surgical and local interventions. Systemic immunotherapy may be considered after structural stabilization.

Consensus-based treatment algorithm

This algorithm integrates three sources: (i) formal case definitions and clinical scenarios used to elicit ratings, (ii) RAND/UCLA consensus classifications (appropriate vs. necessary), and (iii) the systematic review summarizing efficacy and safety across drug classes. Active thyroid eye disease (TED) was defined as CAS $\geq 3/7$; moderate disease encompassed typical inflammatory signs and functional impact, whereas severe disease required the presence of optic neuropathy or major corneal complications (e.g., perforation). Refractoriness was operationalized as no or partial response after a standardized 12-week course of intravenous glucocorticoids (IVGCs), and absolute contraindications to systemic glucocorticoids were specified a priori. These criteria, together with scenario-level modifiers (e.g., smoking, uncontrolled diabetes, cosmetic burden, corneal exposure), were used to structure the decision nodes.

Among moderate cases without refractoriness or critical comorbidities, IVGCs and teprotumumab were consistently rated necessary, aligning with

the evidence base supporting IVGCs as first-line therapy and the superior efficacy of teprotumumab across proptosis, diplopia, and CAS outcomes. Tocilizumab, mycophenolate mofetil (MMF),

and periocular triamcinolone were considered appropriate in selected contexts, reflecting their safety-efficacy balance in non-urgent presentations (figure 1).

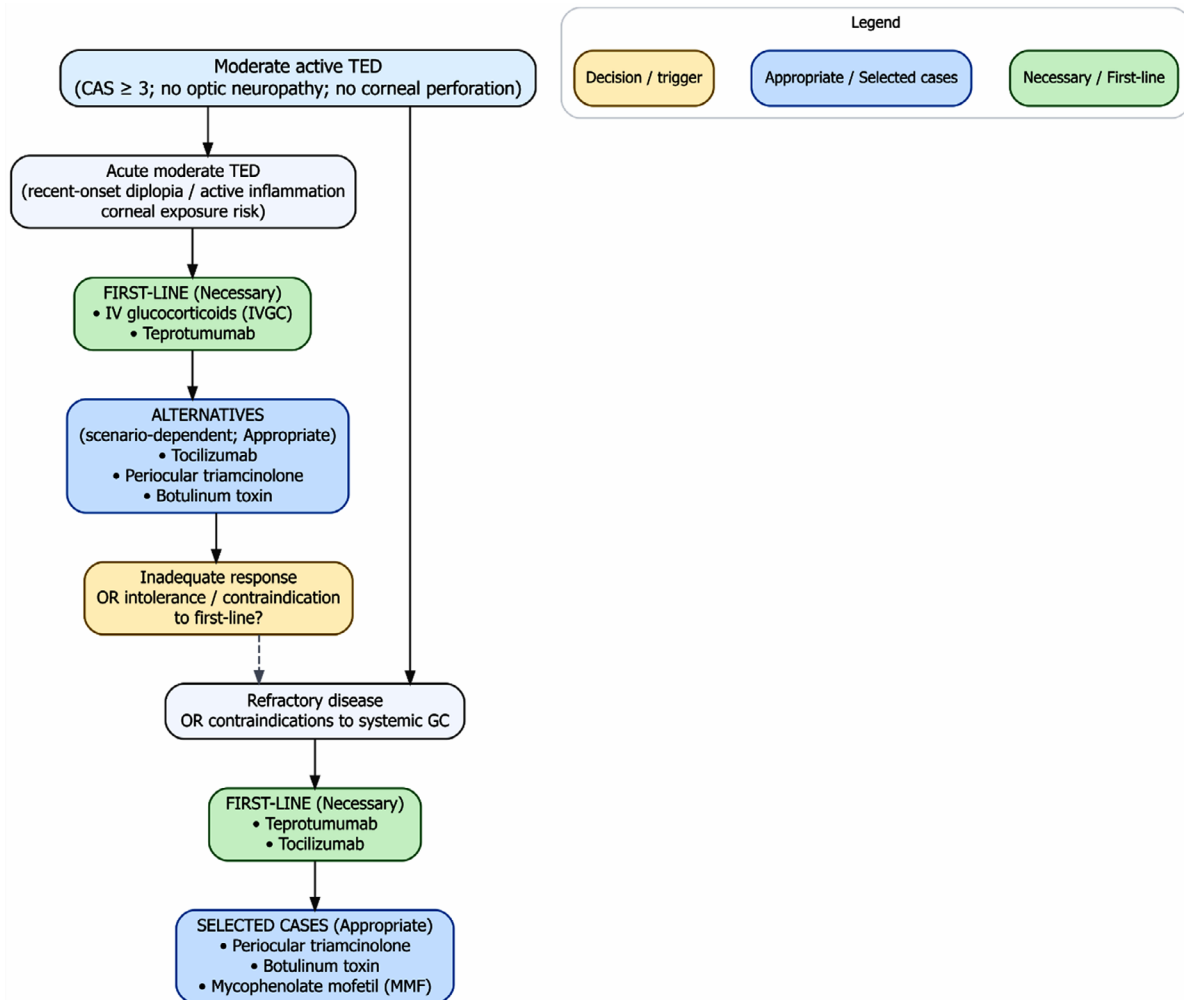


Figure 1. Consensus-based treatment algorithm for moderate active thyroid eye disease

Note. This figure presents the detailed consensus-derived treatment algorithm for moderate active thyroid eye disease without optic neuropathy or corneal perforation. Therapeutic prioritization is based on RAND/UCLA appropriateness and necessity ratings across clinical scenarios, incorporating refractoriness to IVGC, contraindications to systemic glucocorticoids, inflammatory activity, and risk modifiers. Green boxes denote treatments classified as necessary (first-line). Blue boxes indicate appropriate interventions in selected cases. Dashed connectors represent escalation pathways following inadequate response or intolerance.

Source: Authors.

In moderate disease with refractoriness, contraindications, or risk-modifying comorbidities, biologics predominated. Teprotumumab and tocilizumab were rated necessary across scenarios, supported by randomized evidence in steroid-refractory contexts, while MMF and periocular triamcinolone were appropriate in selected profiles (e.g., uncontrolled diabetes favoring local steroid delivery and corneal exposure allowing broader therapeutic flexibility, including the use of botulinum toxin when deemed necessary).

For severe disease with acute optic neuropathy, IVGCs (when not contraindicated), teprotumumab,

and tocilizumab were consistently rated necessary, in line with the standard-of-care role of IVGCs and trial-level data supporting biologics in refractory cases. MMF was deemed appropriate but not necessary, reflecting weaker evidence and a slower onset. Extreme emergency scenarios, such as globe luxation with acute neuropathy, showed the most extraordinary polarization, with uncertain-by-disagreement ratings recorded for MMF and teprotumumab in the global uncertainty set, reflecting the paucity of robust data in extreme emergencies (figure 2).

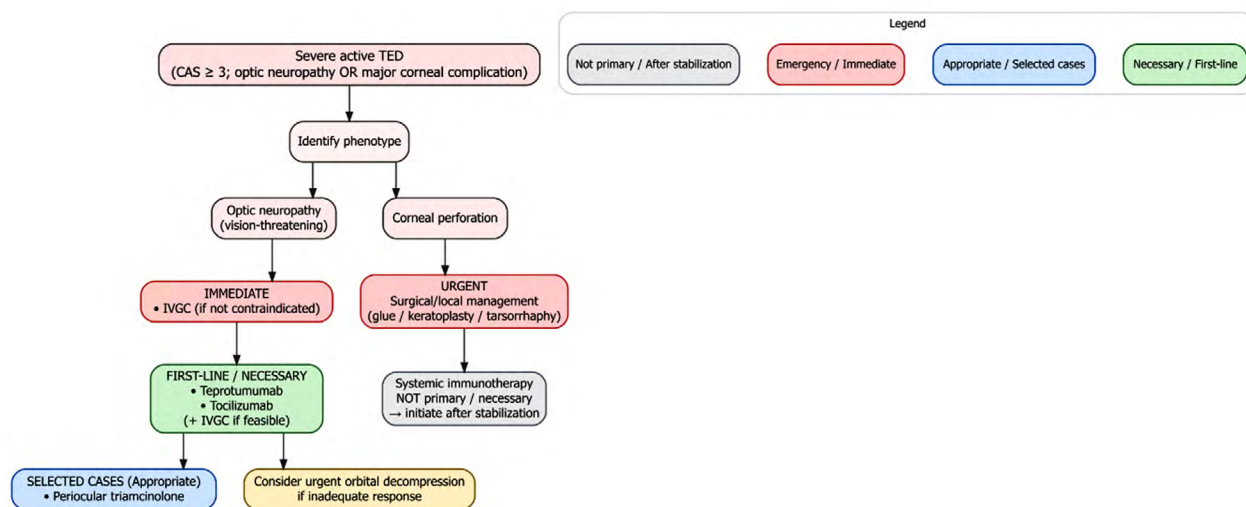


Figure 2. Consensus-based treatment algorithm for severe active thyroid eye disease

Note. This figure outlines the consensus-based management algorithm for severe active thyroid eye disease, defined by the presence of optic neuropathy or major corneal complications. Immediate interventions for vision-threatening disease are highlighted, followed by escalation strategies for refractory or contraindicated cases. Red boxes denote emergency or immediate management steps. Green boxes indicate therapies rated as necessary. Blue boxes represent appropriate treatments in selected scenarios. Gray boxes identify interventions not considered primary therapy in the acute setting.

Source: Authors.

Finally, in cases of severe corneal perforation, no systemic pharmacologic intervention was rated appropriate or necessary, indicating surgical or local management as the preferred approach. After the perforation is controlled, prompt systemic therapy should be initiated.

To facilitate bedside clinical application of these consensus recommendations, a simplified

clinical decision pathway is presented in figure 3. This practical algorithm integrates disease severity, refractoriness, and urgency into a streamlined framework intended for rapid clinical use, while detailed scenario-based consensus algorithms are provided in figures 1 and 2.

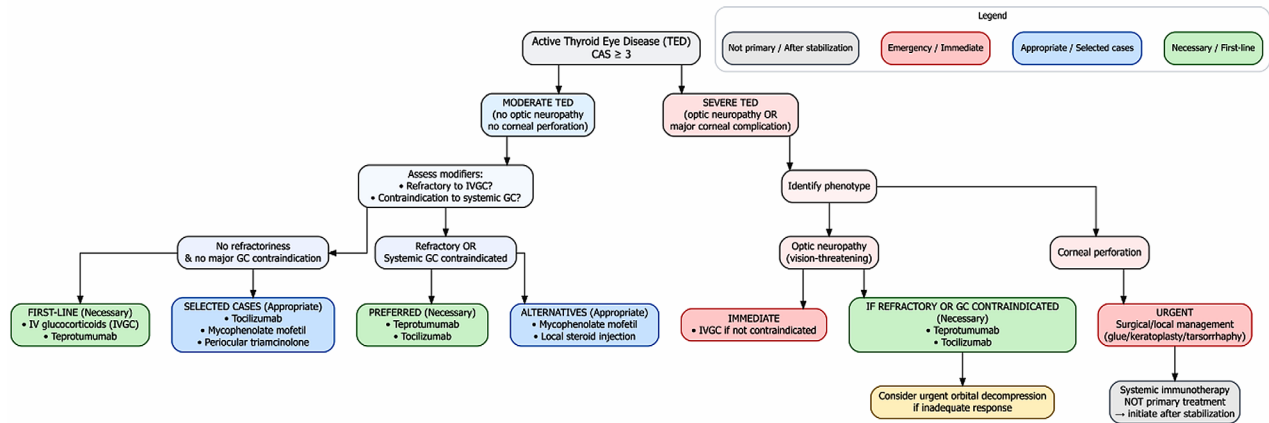


Figure 3. Practical clinical decision pathway for active moderate-to-severe thyroid eye disease

Note. This simplified clinical algorithm summarizes consensus-based therapeutic priorities for active thyroid eye disease (TED) (Clinical Activity Score ≥ 3). The pathway integrates disease severity (moderate vs. severe), refractoriness to intravenous glucocorticoids (IVGC), and urgency of visual compromise into a streamlined framework intended for rapid bedside application. Green boxes indicate therapies rated as necessary or first-line according to the RAND/UCLA consensus process. Blue boxes represent appropriate treatments in selected clinical contexts. Red boxes denote emergency or immediate interventions.

Gray boxes indicate therapies that are not considered first-line treatments in the specified scenario.

For detailed scenario-level consensus algorithms and full therapeutic stratification, see figures 1 and 2.

Source: Authors.

Discussion

Our consensus study using the RAND/UCLA Appropriateness Method provides a structured appraisal of medical therapies for active, moderate-to-severe TED in the context of the Colombian health care system. The systematic review confirmed intravenous glucocorticoids (IVGCs) as the cornerstone of treatment while also highlighting the selective role of biologics such as teprotumumab and tocilizumab, and the consistent benefit of mycophenolate as an adjunct or alternative immunosuppressant. Panel deliberations further refined these findings, distinguishing between scenarios where therapies were deemed appropriate, uncertain, or inappropriate, thereby offering practical guidance for clinical decision-making across heterogeneous clinical presentations. Notably, ratings were based exclusively on clinical efficacy and safety, as panelists were explicitly instructed not to consider costs or availability.

When compared with both the EUGOGO 2021 guidelines (4) and the ATA/ETA 2022 consensus

statement (8), our findings align in reaffirming intravenous glucocorticoids as the cornerstone of therapy for active moderate-to-severe TED and in supporting the selective use of biologics such as teprotumumab and tocilizumab. A key point of divergence relates to mycophenolate mofetil (MMF). EUGOGO recommends MMF, in combination with IVGCs, as a preferred first-line regimen, while ATA/ETA considers it an acceptable therapy, particularly in combination with glucocorticoids. In contrast, our panel did not classify MMF as necessary. This more cautious stance reflected two main concerns: the retraction of pivotal publications, which undermined confidence in the robustness of the evidence (8), and the perception among several panelists that the therapeutic effect of MMF appeared less consistent when compared with the more consistent benefits demonstrated with teprotumumab or IVGC monotherapy. This divergence illustrates how evolving evidence and expert interpretation can shift the weighting of the same therapeutic options, even within consensus frameworks.

Another relevant divergence concerns the use of rituximab. Both the EUGOGO 2021 guidelines and the ATA/ETA 2022 consensus statement acknowledge rituximab as an acceptable option in selected cases of active, moderate-to-severe TED, particularly in patients resistant to glucocorticoids. Our panel, however, expressed greater reservations. While recognizing that some randomized trials and observational studies suggest benefit, the group discussed at length the potential risk of dysthyroid optic neuropathy (DON) associated with rituximab therapy (9, 10), a complication reported in clinical practice and highlighted by panelists as a serious safety concern. This perception, coupled with the inconsistency of trial results, led to a more conservative classification of rituximab in our consensus, underscoring the importance of weighing not only efficacy signals but also the potential for rare but sight-threatening adverse events in therapeutic decision-making.

The emergence of biologic therapies is reshaping the therapeutic landscape of TED, with particular attention to tocilizumab and teprotumumab. Tocilizumab has shown consistent benefits in patients with glucocorticoid-resistant disease, including a randomized trial demonstrating significant reductions in CAS (11). Yet, it remains without formal regulatory approval for TED in Colombia. Teprotumumab, on the other hand, has been approved in several countries, including Colombia, as the first targeted therapy specifically indicated for TED and has demonstrated robust efficacy across all clinical domains (12–16). Although not widely available, its broader incorporation into clinical practice would represent a paradigm shift, especially for patients with rapidly progressive disease or an inadequate response to glucocorticoids. Our consensus classified both agents as appropriate in defined scenarios, underscoring their potential role in advancing individualized care and highlighting the need for regulatory pathways and access strategies to ensure their eventual integration into clinical practice.

Beyond systemic interventions, our consensus also highlighted the value of local therapies, which remain underrepresented in international guidelines. Both periocular triamcinolone and botulinum toxin were classified as appropriate in several scenarios and even necessary in some contexts, underscoring

their perceived utility as adjuncts. Evidence from the systematic review further supports these findings. A recent meta-analysis of 30 studies (n=299 patients treated for eyelid retraction; n=205 for TED-associated strabismus) reported an 84% pooled success rate of BTX (Botulinum toxin type A) for eyelid retraction, with a mean MRD (margin reflex distance) reduction of 2.4 mm and mainly transient adverse events such as ptosis (13%) and diplopia (2%) (17). In contrast, outcomes in strabismus were less consistent, with only 24% achieving resolution of diplopia and the majority eventually requiring surgery.

For periocular triamcinolone, the prospective study by Bordaberry *et al.* (18) evaluated repeated peribulbar injections in patients with active, moderate-to-severe TED, including those with optic neuropathy. Significant reductions in CAS and improvement in visual function were observed, with two-thirds of patients experiencing complete resolution of optic neuropathy and minimal adverse events. Nevertheless, the non-randomized design, lack of controls, and potential for selection and detection bias limit confidence in these results. Despite these limitations, both the systematic review and the consensus panel converged on the view that periocular triamcinolone represents a valuable local option, particularly when systemic steroids are contraindicated or insufficient.

Collectively, these findings position local therapies as pragmatic, well-tolerated adjuncts for selected patients with TED. Their inclusion among interventions rated appropriate or necessary by our panel emphasizes the importance of broadening treatment algorithms beyond systemic agents and highlights the need for controlled studies to define their optimal role.

A key strength of this study is the use of the RAND/UCLA Appropriateness Method, which integrates the best available evidence with structured expert judgment (6, 19). This approach goes beyond narrative expert consensus by applying iterative rating rounds, moderated discussion, and quantitative measures of agreement and disagreement (IPR, IPRAS, AI). As such, it provides a transparent and reproducible framework that captures both convergence and divergence of expert opinion, allowing for nuanced recommendations that reflect the complexity of TED management.

Nonetheless, certain limitations should be acknowledged. The panel size was relatively small, and although composed of experts in endocrinology and ophthalmology, broader representation might have yielded additional perspectives. The study was conceived in the Colombian health care setting, which may affect generalizability; however, the methodology ensures relevance to similar contexts. Notably, costs and availability were intentionally excluded from consideration, consistent with RAND/UCLA principles, which may limit direct applicability to policy-making. Finally, for several therapies, especially local interventions and some immunomodulators, the evidence base remains limited and heterogeneous, thereby constraining the strength of the recommendations (20).

These findings have important implications for both clinical practice and research. They provide structured, scenario-based recommendations that can inform local and regional guidelines in Latin America and other comparable health systems. They also emphasize the role of emerging biologics, the more cautious appraisal of older immunosuppressants, and the potential utility of local therapies such as periocular triamcinolone and botulinum toxin.

Future research should prioritize randomized controlled trials of these interventions, as well as long-term comparative effectiveness studies and consensus updates that incorporate evolving therapies and regulatory approvals, ensuring that therapeutic algorithms for TED remain both evidence-based and adaptable.

Conclusions

This RAND/UCLA consensus study provides a structured evaluation of medical therapies for active, moderate-to-severe thyroid eye disease. The panel confirmed intravenous glucocorticoids as the necessary first-line therapy while highlighting the emerging role of biologics such as teprotumumab and tocilizumab and the selective use of local therapies including periocular triamcinolone and botulinum toxin. Mycophenolate was judged appropriate but not necessary, reflecting concerns about the reliability of its evidence base. Rituximab was appraised conservatively due to inconsistent

trial results and safety concerns, particularly the risk of dysthyroid optic neuropathy.

By integrating systematic evidence with structured expert judgment, this study offers scenario-based recommendations that complement and refine international guidelines. These findings may serve as a reference for clinicians in Colombia and other comparable health systems, while also emphasizing the need for ongoing research to clarify the role of immunomodulators, biologics, and local therapies in individualized treatment algorithms.

Authors' contributions

Carlos E. Builes-Montaña: Conceptualization, methodology, project administration, and supervision; María G. Mejía-López: Methodology, project administration; Alejandro Román-González: Methodology, project administration, final approval; María Del S. Cabarcas-Solano: Writing, review, and editing, final approval; Marta L. Muñoz-Cardona: Writing, review, and editing, final approval; Natalia Aristizábal-Henao: Writing, review, and editing, final approval; Katherine Restrepo-Erazo: Writing, review, and editing, final approval; Jennifer Camargo González: Writing, review, and editing, final approval; Hernando Vargas-Uricoechea: Writing, review, and editing, final approval; Henry M. Arenas-Quintero: Writing, review, and editing, final approval; Alejandro A. Castellanos-Pinedo: Writing, review, and editing, final approval.

Ethical implications

This work was a systematic review and consensus statement; therefore, no specific ethical considerations were identified. The study did not directly involve patients, human participants, or animals and was based exclusively on a review of the scientific literature and contributions from multidisciplinary experts.

Funding

Festina Lente support was funded by the Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. This work was funded by the Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes

y Metabolismo, through an unrestricted educational grant from Amgen.

Conflicts of interest

The authors declare the following conflicts of interest: Natalia Aristizábal-Henao has received academic consulting fees from Amgen. Katherine Restrepo-Erazo has participated in conferences and advisory boards for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Merck, Sanofi, Recordati, Eli Lilly, Bayer, and Abbott. Hernando Vargas-Uricoechea has received speaking honoraria from Sanofi, Abbott, and Boehringer Ingelheim. Carlos E. Builes-Montaña has received consulting and speaking fees from Sanofi, Novo Nordisk, Novartis, Recordati Rare Diseases, Valentech, Janssen, Abbott, and Boehringer Ingelheim, and is a shareholder of Festina Lente. Marta Lucía Muñoz-Cardona has received travel support from Amgen. María del Socorro Cabarcas-Solano, María G. Mejía-López, Alejandro Román-González, Jennifer Camargo, and Alejandro Castellanos-Pinedo report no conflicts of interest.

Data statement

No data was collected in the development of this manuscript.

Use of artificial intelligence (AI)

The authors acknowledge the use of Grammarly, an artificial intelligence-based tool, exclusively for language editing purposes. This tool was not used for generating ideas, analyzing data, or creating scientific content. All intellectual contributions, including study design, data interpretation, conclusions, and final approval of the manuscript, remain the sole responsibility of the authors.

Acknowledgements

Festina Lente provided methodological support and was responsible for medical writing and editorial assistance. The authors assume full responsibility for the content and conclusions expressed in this manuscript.

References

- [1] Chin YH, Ng CH, Lee MH, Koh JWH, Kiew J, Yang SP, *et al.* Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrin.* 2020;93(4):363–374. <https://doi.org/10.1111/cen.14296>
- [2] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(2020):615993. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615993>
- [3] Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): Clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(7):600–614. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00066-X)
- [4] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43–G67. <https://doi.org/10.1530/eje-21-0479>
- [5] Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, *et al.* RAND/UCLA appropriateness method user's manual. RAND corporation Santa Monica, CA; 2000.
- [6] Sparks JB, Klamerus ML, Caverly TJ, Skurla SE, Hofer TP, Kerr EA, *et al.* Planning and reporting effective web-based RAND/UCLA Appropriateness Method panels: Literature review and preliminary recommendations. *J Med Internet Res.* 2022;24(8):e33898. <https://doi.org/10.2196/33898>
- [7] Bourne L. Making projects work: Effective stakeholder and communication management. CRC press; 2015. <https://doi.org/10.1201/b18100>
- [8] Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, *et al.* Management of thyroid eye disease: A consensus

- statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2022;32(12):1439–1470. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0251>
- [9] Zhang B, Li Y, Xu W, Peng B, Yuan G. Use of rituximab after orbital decompression surgery in two Grave's ophthalmopathy patients progressing to optic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(2020):583565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.583565>
- [10] Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: Emerging treatment strategies. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(7):1305–1316. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02036-0>
- [11] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, Perez-Pampin E, Romo Lopez A, Rodríguez Alvarez FM, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: A randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:181–190. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>
- [12] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1748–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>
- [13] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New Engl J Med*. 2020;382(4):341–352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>
- [15] Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: A pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):360–372. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00056-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00056-5)
- [15] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, *et al.* Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology*. 2022;129(4):438–449. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.10.017>
- [16] Douglas RS, Batten R, Qadeer RA, Cameron C. Meta-Analysis of proptosis response in thyroid eye disease: Efficacy of EUGOGO recommended treatment regimen with IV methylprednisolone. *J Endocr Soc*. 2021;5(s1):A842. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvab048.1718>
- [17] Zong AM, Giannakakos VP, Delbourgo Patton C, Barmettler A. Botulinum toxin treatment in thyroid eye disease: A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2025;41(3):250–257. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002852>
- [18] Bordaberry M, Marques DL, Pereira-Lima JC, Marcon IM, Schmid H. Repeated peribulbar injections of triamcinolone acetonide: A successful and safe treatment for moderate to severe Graves' ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(1):58–64. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01171.x>
- [19] Jandhyala R. Delphi, non-RAND modified Delphi, RAND/UCLA appropriateness method and a novel group awareness and consensus methodology for consensus measurement: A systematic literature review. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(11):1873–1887. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1816946>
- [20] Tamhankar MA, Raza S, Brutsaert E, Urdániz E, Vainilovich Y, Heyes A, *et al.* The burden of illness in thyroid eye disease: Current state of the evidence. *Front Ophthalmol (Lausanne)*. 2025;5(2025):1565762. <https://doi.org/10.3389/fopht.2025.1565762>

Supplementary Table 1. Grouping of clinical scenarios into categories

Category	Description	Included Scenarios
1. Moderate TED without functional urgency or refractoriness	Patients with active moderate disease, without imminent visual threat, with good response or no previous treatment, and without critical comorbidities. This category represents typical cases of moderate TED in early or subacute phases, with controllable symptoms and without treatment failure or visual emergencies.	<p>Scenario 1 – Active moderate TED, <6 months of evolution, intermittent diplopia, without optic neuropathy, without risk factors, stabilized thyroid status.</p> <p>Scenario 2 – Active moderate TED, >6 months of evolution, progressive exophthalmos (>24 mm), without diplopia or neuropathy, active smoker.</p> <p>Scenario 8 – Active moderate TED, without relevant exophthalmos, but with persistent diplopia and CAS=3, without other comorbidities.</p> <p>Scenario 11 – Active moderate TED, without significant functional or visual symptoms, but with exophthalmos or eyelid edema that impacts quality of life for cosmetic reasons. CAS=3. Non-smoker, euthyroid.</p>
2. Moderate TED with refractoriness, comorbidities, or risk factors	Moderate cases with complicating factors for treatment choice: Therapeutic failure, limiting comorbidities, active smoking, or high functional impact. This category includes patients in whom treatment indication is complex due to insufficient response to glucocorticoids, conditions limiting their use, or risks modifying the benefit-risk balance.	<p>Scenario 4 – Active moderate TED, significant diplopia and high CAS, no response after 12 weeks of IV glucocorticoids.</p> <p>Scenario 5 – Active moderate TED, partial response to IV glucocorticoids, but with uncontrolled diabetes mellitus.</p> <p>Scenario 7 – Active moderate TED, exophthalmos and orbital pain, active smoker, no response to initial treatment with glucocorticoids.</p> <p>Scenario 9 – Patient with active moderate-to-severe TED who presents an absolute contraindication or documented intolerance to systemic glucocorticoids.</p> <p>Scenario 12 – Active moderate TED with unilateral or bilateral corneal thinning due to exposure.</p>

<p>3. Severe TED with acute visual involvement or optic neuropathy</p>	<p>Severe disease scenarios with clear visual risk (optic neuropathy, acute visual loss), with or without contraindication to standard treatment. This category gathers ophthalmologic emergencies in which timely intervention is critical to preserve vision.</p>	<p>Scenario 3 – Active severe TED, with incipient optic neuropathy, <6 months of evolution, without contraindications to glucocorticoids.</p> <p>Scenario 6 – Active severe TED with established optic neuropathy, and absolute contraindication to IV glucocorticoids.</p> <p>Scenario 10 – Patient with active severe TED, bilateral optic neuropathy with rapid visual loss (days) and imaging findings suggestive of orbital compression. No contraindication to IV glucocorticoids.</p> <p>Scenario 14 – Severe TED with globe luxation and acute optic neuropathy due to stretching.</p>
<p>4. Severe TED with severe corneal complications</p>	<p>Cases of TED with severe ocular surface involvement: corneal thinning or perforation, with structural and visual risk. This category distinguishes a less frequent but highly severe subgroup, in which corneal involvement predominates and requires a different management approach compared to optic neuropathy.</p>	<p>Scenario 13 – Active severe TED with unilateral or bilateral corneal perforation.</p>

Source: Authors.

Supplementary Table 2. RAND/UCLA Round 2 ratings by category and scenario

Category	Scenario	Intervention	Median	IPRAS	Disagreement	Classification
1	1	Intravenous glucocorticoids	9	8.35	FALSE	Appropriate
	1	Teprotumumab	9	7.60	FALSE	Appropriate
	1	Adalimumab	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	1	Somatostatin analogues	1	7.60	FALSE	Inappropriate

1	1	Cyclophosphamide	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	1	Cyclosporine	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	1	Oral glucocorticoids	3	5.50	FALSE	Inappropriate
	1	Intravenous immunoglobulin	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	1	Plasmapheresis	1	7.30	FALSE	Inappropriate
	1	Rituximab	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	1	Sirolimus	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	1	Colchicine	4	4.60	FALSE	Uncertain
	1	Methotrexate	4	4.75	FALSE	Uncertain
	1	Mycophenolate mofetil	6	3.25	FALSE	Uncertain
	1	Tocilizumab	6	4.75	FALSE	Uncertain
	1	Botulinum toxin	5	4.60	FALSE	Uncertain
	1	Periocular triamcinolone	6	4.00	FALSE	Uncertain
	2	Intravenous glucocorticoids	9	8.20	FALSE	Appropriate
	2	Mycophenolate mofetil	7	6.10	FALSE	Appropriate
	2	Teprotumumab	9	7.60	FALSE	Appropriate
	2	Tocilizumab	8	6.25	FALSE	Appropriate
	2	Periocular triamcinolone	7	5.20	FALSE	Appropriate
	2	Adalimumab	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	2	Somatostatin analogues	2	7.45	FALSE	Inappropriate
2	Cyclophosphamide	2	7.45	FALSE	Inappropriate	
2	Cyclosporine	2	7.45	FALSE	Inappropriate	

1	2	Colchicine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	2	Intravenous immunoglobulin	2	7.60	FALSE	Inappropriate
	2	Methotrexate	3	4.90	FALSE	Inappropriate
	2	Plasmapheresis	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	2	Sirolimus	2	6.10	FALSE	Inappropriate
	2	Oral glucocorticoids	4	4.45	FALSE	Uncertain
	2	Rituximab	4	4.00	FALSE	Uncertain
	2	Botulinum toxin	6	3.85	FALSE	Uncertain
	8	Intravenous glucocorticoids	8	7.60	FALSE	Appropriate
	8	Teprotumumab	9	8.20	FALSE	Appropriate
	8	Tocilizumab	8	6.85	FALSE	Appropriate
	8	Botulinum toxin	7	3.70	FALSE	Appropriate
	8	Periocular triamcinolone	8	6.70	FALSE	Appropriate
	8	Adalimumab	3	6.10	FALSE	Inappropriate
	8	Somatostatin analogues	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	8	Cyclophosphamide	3	6.70	FALSE	Inappropriate
	8	Cyclosporine	3	6.85	FALSE	Inappropriate
	8	Colchicine	3	6.70	FALSE	Inappropriate
	8	Oral glucocorticoids	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	8	Intravenous immunoglobulin	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	8	Plasmapheresis	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	8	Methotrexate	4	5.35	FALSE	Uncertain
	8	Mycophenolate mofetil	6	3.10	FALSE	Uncertain

1	8	Rituximab	4	4.00	FALSE	Uncertain
	8	Sirolimus	4	5.35	FALSE	Uncertain
	11	Intravenous glucocorticoids	9	7.45	FALSE	Appropriate
	11	Teprotumumab	9	8.20	FALSE	Appropriate
	11	Tocilizumab	8	6.70	FALSE	Appropriate
	11	Periocular triamcinolone	8	6.70	FALSE	Appropriate
	11	Adalimumab	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	11	Somatostatin analogues	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	11	Cyclophosphamide	3	6.70	FALSE	Inappropriate
	11	Cyclosporine	3	6.85	FALSE	Inappropriate
	11	Colchicine	2	6.10	FALSE	Inappropriate
	11	Oral glucocorticoids	2	5.80	FALSE	Inappropriate
	11	Intravenous immunoglobulin	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	11	Methotrexate	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	11	Plasmapheresis	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	11	Rituximab	3	4.75	FALSE	Inappropriate
	11	Sirolimus	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	11	Botulinum toxin	3	3.85	FALSE	Inappropriate
	11	Mycophenolate mofetil	4	2.95	TRUE	Uncertain (disagreement)
2	4	Mycophenolate mofetil	7	5.65	FALSE	Appropriate
	4	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	4	Tocilizumab	9	7.60	FALSE	Appropriate
	4	Somatostatin analogues	2	7.60	FALSE	Inappropriate

2	4	Cyclophosphamide	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	4	Cyclosporine	2	7.30	FALSE	Inappropriate
	4	Colchicine	2	7.30	FALSE	Inappropriate
	4	Intravenous glucocorticoids	3	5.80	FALSE	Inappropriate
	4	Oral glucocorticoids	2	7.00	FALSE	Inappropriate
	4	Intravenous immunoglobulin	2	5.95	FALSE	Inappropriate
	4	Plasmapheresis	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	4	Sirolimus	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	4	Adalimumab	5	4.15	FALSE	Uncertain
	4	Methotrexate	4	5.35	FALSE	Uncertain
	4	Rituximab	6	2.95	FALSE	Uncertain
	4	Botulinum toxin	5	3.55	FALSE	Uncertain
	4	Periocular triamcinolone	5	2.65	FALSE	Uncertain
	5	Mycophenolate mofetil	7	6.10	FALSE	Appropriate
	5	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	5	Tocilizumab	8	7.60	FALSE	Appropriate
	5	Adalimumab	3	4.75	FALSE	Inappropriate
	5	Somatostatin analogues	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	5	Cyclophosphamide	2	5.95	FALSE	Inappropriate
	5	Cyclosporine	3	6.10	FALSE	Inappropriate
	5	Colchicine	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	5	Intravenous glucocorticoids	3	5.50	FALSE	Inappropriate
	5	Oral glucocorticoids	2	7.60	FALSE	Inappropriate

2	5	Intravenous immunoglobulin	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	5	Plasmapheresis	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	5	Methotrexate	5	4.45	FALSE	Uncertain
	5	Rituximab	6	2.95	FALSE	Uncertain
	5	Sirolimus	4	4.75	FALSE	Uncertain
	5	Botulinum toxin	5	4.60	FALSE	Uncertain
	5	Periocular triamcinolone	5	2.35	TRUE	Uncertain (disagreement)
	7	Mycophenolate mofetil	7	5.20	FALSE	Appropriate
	7	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	7	Tocilizumab	8	6.85	FALSE	Appropriate
	7	Periocular triamcinolone	7	4.15	FALSE	Appropriate
	7	Adalimumab	3	4.75	FALSE	Inappropriate
	7	Somatostatin analogues	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	7	Cyclophosphamide	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	7	Colchicine	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	7	Intravenous glucocorticoids	3	6.85	FALSE	Inappropriate
	7	Oral glucocorticoids	1	8.35	FALSE	Inappropriate
	7	Intravenous immunoglobulin	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	7	Plasmapheresis	2	5.20	FALSE	Inappropriate
	7	Rituximab	3	5.20	FALSE	Inappropriate
	7	Sirolimus	3	5.50	FALSE	Inappropriate
7	Cyclosporine	4	6.10	FALSE	Uncertain	

2	7	Methotrexate	4	4.75	FALSE	Uncertain
	7	Botulinum toxin	5	2.50	FALSE	Uncertain
	9	Mycophenolate mofetil	7	6.10	FALSE	Appropriate
	9	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	9	Tocilizumab	9	8.20	FALSE	Appropriate
	9	Adalimumab	3	4.15	FALSE	Inappropriate
	9	Somatostatin analogues	2	6.10	FALSE	Inappropriate
	9	Cyclophosphamide	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	9	Cyclosporine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	9	Colchicine	3	5.50	FALSE	Inappropriate
	9	Intravenous glucocorticoids	1	8.35	FALSE	Inappropriate
	9	Oral glucocorticoids	1	8.35	FALSE	Inappropriate
	9	Intravenous immunoglobulin	2	6.40	FALSE	Inappropriate
	9	Periocular triamcinolone	2	6.25	FALSE	Inappropriate
	9	Methotrexate	4	4.00	FALSE	Uncertain
	9	Plasmapheresis	5	4.60	FALSE	Uncertain
	9	Rituximab	6	3.85	FALSE	Uncertain
	9	Sirolimus	4	5.35	FALSE	Uncertain
	9	Botulinum toxin	4	3.85	FALSE	Uncertain
	12	Intravenous glucocorticoids	8	6.85	FALSE	Appropriate
	12	Mycophenolate mofetil	7	3.85	FALSE	Appropriate
	12	Teprotumumab	9	7.60	FALSE	Appropriate
	12	Tocilizumab	7	5.80	FALSE	Appropriate

2	12	Botulinum toxin	7	5.05	FALSE	Appropriate
	12	Periocular triamcinolone	7	6.10	FALSE	Appropriate
	12	Adalimumab	3	4.60	FALSE	Inappropriate
	12	Somatostatin analogues	2	6.25	FALSE	Inappropriate
	12	Cyclophosphamide	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	12	Cyclosporine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	12	Colchicine	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	12	Oral glucocorticoids	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	12	Intravenous immunoglobulin	3	6.55	FALSE	Inappropriate
	12	Methotrexate	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	12	Plasmapheresis	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	12	Rituximab	4	5.20	FALSE	Uncertain
	12	Sirolimus	4	4.90	FALSE	Uncertain
	12	Botulinum toxin	7	6.60	FALSE	Appropriate (7–9)
3	3	Intravenous glucocorticoids	9	8.35	FALSE	Appropriate
	3	Mycophenolate mofetil	7	5.05	FALSE	Appropriate
	3	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	3	Tocilizumab	8	6.70	FALSE	Appropriate
	3	Periocular triamcinolone	7	3.85	FALSE	Appropriate
	3	Adalimumab	2	6.25	FALSE	Inappropriate
	3	Somatostatin analogues	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	3	Cyclophosphamide	3	6.70	FALSE	Inappropriate

3	3	Cyclosporine	3	6.85	FALSE	Inappropriate
	3	Colchicine	3	6.25	FALSE	Inappropriate
	3	Oral glucocorticoids	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	3	Intravenous immunoglobulin	3	6.70	FALSE	Inappropriate
	3	Methotrexate	3	4.90	FALSE	Inappropriate
	3	Plasmapheresis	3	6.55	FALSE	Inappropriate
	3	Rituximab	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	3	Sirolimus	3	6.25	FALSE	Inappropriate
	3	Botulinum toxin	4	2.95	FALSE	Uncertain
	6	Mycophenolate mofetil	7	5.50	FALSE	Appropriate
	6	Teprotumumab	9	8.35	FALSE	Appropriate
	6	Tocilizumab	8	7.00	FALSE	Appropriate
	6	Adalimumab	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	6	Somatostatin analogues	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	6	Cyclophosphamide	2	5.95	FALSE	Inappropriate
	6	Cyclosporine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	6	Colchicine	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	6	Intravenous glucocorticoids	1	8.35	FALSE	Inappropriate
	6	Oral glucocorticoids	1	8.35	FALSE	Inappropriate
	6	Intravenous immunoglobulin	3	5.95	FALSE	Inappropriate
	6	Sirolimus	3	5.35	FALSE	Inappropriate
	6	Periocular triamcinolone	2	7.60	FALSE	Inappropriate
	6	Methotrexate	4	5.35	FALSE	Uncertain

3	6	Plasmapheresis	5	4.00	FALSE	Uncertain
	6	Rituximab	5	3.85	FALSE	Uncertain
	6	Botulinum toxin	5	4.60	FALSE	Uncertain
	10	Intravenous glucocorticoids	9	8.35	FALSE	Appropriate
	10	Mycophenolate mofetil	7	4.75	FALSE	Appropriate
	10	Teprotumumab	9	8.20	FALSE	Appropriate
	10	Tocilizumab	8	6.25	FALSE	Appropriate
	10	Somatostatin analogues	2	6.25	FALSE	Inappropriate
	10	Cyclophosphamide	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	10	Cyclosporine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	10	Colchicine	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	10	Oral glucocorticoids	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	10	Intravenous immunoglobulin	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	10	Plasmapheresis	2	5.35	FALSE	Inappropriate
	10	Rituximab	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	10	Botulinum toxin	3	4.75	FALSE	Inappropriate
	10	Periocular triamcinolone	2	5.80	FALSE	Inappropriate
	10	Adalimumab	4	4.15	FALSE	Uncertain
	10	Methotrexate	4	5.35	FALSE	Uncertain
	10	Sirolimus	4	5.35	FALSE	Uncertain
	14	Intravenous glucocorticoids	9	8.35	FALSE	Appropriate
	14	Tocilizumab	8	4.75	FALSE	Appropriate
	14	Adalimumab	2	7.45	FALSE	Inappropriate

3	14	Somatostatin analogues	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	14	Cyclophosphamide	1	7.30	FALSE	Inappropriate
	14	Cyclosporine	1	6.70	FALSE	Inappropriate
	14	Colchicine	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	14	Oral glucocorticoids	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	14	Intravenous immunoglobulin	2	6.10	FALSE	Inappropriate
	14	Methotrexate	2	6.10	FALSE	Inappropriate
	14	Plasmapheresis	2	7.15	FALSE	Inappropriate
	14	Rituximab	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	14	Sirolimus	2	5.50	FALSE	Inappropriate
	14	Botulinum toxin	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	14	Periocular triamcinolone	2	6.85	FALSE	Inappropriate
	14	Mycophenolate mofetil	3	3.85	TRUE	Uncertain (disagreement)
	14	Teprotumumab	8	3.10	TRUE	Uncertain (disagreement)
4	13	Adalimumab	1	7.45	FALSE	Inappropriate
	13	Somatostatin analogues	2	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Cyclophosphamide	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Cyclosporine	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Colchicine	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Intravenous glucocorticoids	2	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Oral glucocorticoids	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Intravenous immunoglobulin	2	7.60	FALSE	Inappropriate

4	13	Methotrexate	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Mycophenolate mofetil	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	13	Plasmapheresis	2	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Rituximab	2	6.55	FALSE	Inappropriate
	13	Sirolimus	1	7.60	FALSE	Inappropriate
	13	Teprotumumab	2	6.70	FALSE	Inappropriate
	13	Tocilizumab	2	7.45	FALSE	Inappropriate
	13	Botulinum toxin	2	7.30	FALSE	Inappropriate
	13	Periocular triamcinolone	1	7.60	FALSE	Inappropriate

Note. IPRAS: interpercentile range adjusted for symmetry; Disagreement; Refers to panel disagreement per RAND/UCLA, where TRUE, items are labeled "Uncertain (disagreement)".

Source: Authors.

 **minimed | Medtronic**

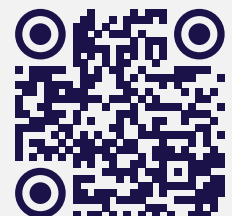
Sistema de bomba de insulina
MiniMed™ 780G
con tecnología SmartGuard™

Más control.
Menos esfuerzo.

El único sistema con
**tecnología de detección
de comidas*** que
proporciona ajustes y
correcciones automáticos†
basado en los niveles de
glucosa del sensor **cada
5 minutos‡**



Conozca más de nuestro
Sistema Minimed™ 780G



El **94%**
de los usuarios están
satisfechos con el
impacto que el sistema
MiniMed™ 780G
tiene en su
calidad de vida¹

Ayuda
a alcanzar un
80%
del Tiempo
en Rango²

Diseñado
para la vida real,
cuando los conteos
de carbohidratos
**no siempre
son exactos.**

Visíte: www.rlm.medtronicacademy.com/diabetes

* La administración de un bolus 15 o 20 minutos antes de una comida permite mejorar significativamente el control posterior a la comida. Recomendamos administrar bolus antes de las comidas.
† Se hace referencia a la función Autocorrección que brinda asistencia con los bolus. Puede administrar todas las dosis de corrección automáticamente sin interacción del usuario. Esta función se puede activar y desactivar.
‡ Se hace referencia a la función SmartGuard™. Los resultados pueden variar según la persona.
** Para acceder a la función SmartGuard™, se necesita una lectura de glucosa en sangre (GS). Si las alertas de glucosa y las lecturas del sistema de MCG no coinciden con los síntomas, use un medidor de GS para tomar decisiones sobre el tratamiento de la diabetes.
1. Datos de archivo de Medtronic: encuesta a usuarios de MiniMed™ 780G realizada entre abril y mayo de 2021 en Reino Unido, Suecia, Italia, Países Bajos y Bélgica. N = 789.
2. Arrieta A. et al, Diabetes Obes Metab. 2022;24(7):1370-1379

©2026 Medtronic. Reservados todos los derechos. Medtronic, el logo de Medtronic y Otros, son en conjunto, marcas registradas de Medtronic.

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](#)

Prolevo®

LEVOTIROXINA SÓDICA



Eficacia sin restricciones

Única Levotiroxina en CBG con Tecnología **gelcore**⁵

Eficacia terapéutica garantizada aún con la ingesta de alimentos.^{1,2}



Sin las restricciones de ayuno el

66%

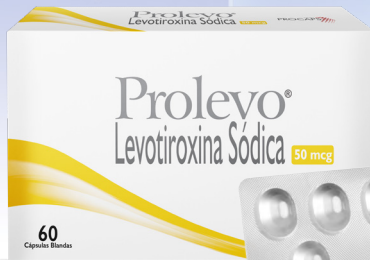
de los pacientes mejoraron su calidad de vida.⁶



CBG mayor control de la TSH vs tableta^{3,4}



Para todo tipo de pacientes nuevos y tratados^{1-3,-6-13}



Con empaque Alu-Alu

60 DÍAS de tratamiento

11 CONCENTRACIONES DISPONIBLES



REFERENCIAS: 1. Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, Bellastella G, Giovannella L. Different Formulations of Levothyroxine for Treating Hypothyroidism: A Real-Life Study. *Int J Endocrinol*. 2020 Jan 20;2020:4524759. doi: 10.1155/2020/4524759. PMID: 32184819; PMCID: PMC7059087 2. Fallahi P, Ferrari SM, Ruffilli I, Ragusa F, Bircotti M, Materazzi G, Miccoli P, Antonelli A. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017 May;14(5):647-655. doi: 10.1080/17425247.2016.1227782. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27552635 3. Patla D, Akhlaghi F, & Zia, H. (2009). A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 72(1), 105-110 4. Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misischi I, Graziano F, Cipri C, Guastamacchia E, Triggiani V, Papini E. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2018;18(3):235-240. doi: 10.2174/1871530318666180125155348. PMID: 29376496; PMCID: PMC5997842 5. Data on file 6. Trimboli P, Virili C, Centanni M, Giovannella L. Thyroxine Treatment With Softgel Capsule Formulation: Usefulness in Hypothyroid Patients Without Malabsorption. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Mar 21;9:118. doi: 10.3389/fendo.2018.00118. PMID: 29619010; PMCID: PMC5871661 7. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine*. 2016 Oct;54(1):3-14. doi: 10.1007/s12020-016-1035-1. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27473098 8. Oteri V, Volpe S, Lopes M, Seceusa G, Tumminia A, Belfiore A, Frasca F, Gullo D. Therapeutic efficacy and patient compliance of levothyroxine liquid and softgel formulations taken with meals: a systematic review. *Endocrine*. 2025 Jan;87(1):48-58. doi: 10.1007/s12020-024-04016-7. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39215906; PMCID: PMC11739177 9. Vita R, Fallahi P, Antonelli A, Benvenega S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv*. 2014 Jul;11(7):1103-11. doi: 10.1517/17425247.2014.918101. Epub 2014 Jun 4. PMID: 24896369 10. Ernst FR, Sandulli W, Elmor R, Welstead J, Stermann AB, Lavan M. Retrospective Study of Patients Switched from Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. *Drugs R D*. 2017 Mar;17(1):103-115. doi: 10.1007/s40268-016-0150-z. PMID: 27943146; PMCID: PMC5318319 11. Sachmachi I, Lucas KJ, Stonesifer LD, Ansley JF, Sack P, Celi FS, Scarsi C, Lanzi G, Wartofsky L, Burman KD. Efficacy of Levothyroxine Sodium Soft Gelatin Capsules in Thyroidectomized Patients Taking Proton Pump Inhibitors: An Open-Label Study. *Thyroid*. 2023 Dec;33(12):1414-1422. doi: 10.1089/thy.2023.0382. Epub 2023 Nov 16. PMID: 37885233; PMCID: PMC10754356 12. Benvenega S. Liquid and softgel capsules of l-thyroxine results lower serum thyrotropin levels more than tablet formulations in hypothyroid patients. *J Clin Transl Endocrinol*. 2019 Aug 6;18:100204. doi: 10.1016/j.jcte.2019.100204. PMID: 31844631; PMCID: PMC6896494 13. Colucci P, D'Angelo P, Mautone G, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetic equivalence of a levothyroxine sodium soft capsule manufactured using the new food and drug administration potency guidelines in healthy volunteers under fasting conditions. *Ther Drug Monit*. 2011 Jun;33(3):355-61. doi: 10.1097/FTD.0b013e318217b69f. PMID: 21516059

JUNTOS, ES POSIBLE ALCANZAR LAS METAS



**EL ÉXITO DE SUS PACIENTES ALLÁ AFUERA
DEPENDIENDO DE LO QUE USTED Y SU PACIENTE
DECIDAN AQUÍ**

Trabajar juntos para alcanzar una eficacia sin precedentes que está transformando el manejo de la diabetes tipo 2.¹⁻⁶

Referencias: 1. Información para prescribir Mounjaro[®] (Tirzepatida) 2. Willard FS, Douras JD, Gabe MBN, et al. JCI Insight. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532 3. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. Diabetes Obesity and Metabolism. 2021;23(suppl 3):5-29. doi:10.1111/dom.14496 4. Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519 Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647 5. Meng Z, Yang M, Wen H, Zhou S, Xiong C, Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide – a new dual GLP-1 and GIP agonist: is its safety profile acceptable? Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2023 Mar 27;14:1121387. doi:10.3389/fendo.2023.1121387 PMID: 37051199 PMCID: PMC10084319 6. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodriguez A. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534-545. doi:10.1001/jama.2022.0078 PMID: 35133415.



ESCANEE EL QR PARA
VER LA INFORMACIÓN
PARA PRESCRIBIR (IPP)