

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

<http://revistaendocrino.org/>

Volumen 13, número 2, 2026

En esta edición

Repensando el riesgo cardiovascular en la acromegalia

Síndrome metabólico: prevalencia y factores asociados en mujeres en menopausia en el Quindío

Distribución geográfica de los factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en pacientes indígenas atendidos en la I.P.S. Mallamas, Colombia

Revisión sistemática de cuestionarios validados en español para medir adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2: análisis de fiabilidad interna

Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia : una revisión narrativa

Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario

A scoping review on the efficacy, effectiveness, and safety of different pharmacological therapies for the management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis

Insulin resistance syndrome in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis and type 2 diabetes and its response to plasma exchange, immunosuppression, and the Minimed® 780G continuous subcutaneous insulin infusion hybrid system: A case report

Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff

Poliserositis y trastornos endocrinos en una paciente con anorexia nerviosa: a propósito de un caso

Riesgo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto: revisión narrativa de la literatura

La compleja historia médica y endocrina del presidente John F. Kennedy

Uso del sistema FreeStyle Libre 2 Plus en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en Colombia: orientaciones clínicas



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

SEMANAL

wegovy®

Terapia altamente eficaz
para la pérdida de peso.^{1*}

semaglutida inyectable 2.4 mg

Pérdida promedio
de peso corporal

>20%²

Reducción de
riesgo MACE⁺

20%³

en pacientes con IMC >27kg/m².
ECV establecida y sin diabetes.

INICIE EL TRATAMIENTO

DESDE

\$175.000_{COP**}

1 pluma = 1 mes
de tratamiento¹

**Estimación basada en el promedio de precios de venta al público general en las cadenas de farmacias a MAR 2026 en Colombia sin programa de descuento, el precio de los otros meses de tratamiento son diferentes.

*La modelo no es una paciente real y la situación mostrada no refleja su experiencia.

Inicie Wegovy® con resultados transformadores en
pérdida de peso para mejorar beneficios en salud.^{2,5}

Tecnología Flextouch®, fácil de usar



Agujas NovoFine
32G x 4mm

Todas las presentaciones
incluyen agujas NovoFine.



1

Pluma

=

1

Mes de
tratamiento¹

Referencias:

1. Wegovy® información para prescribir aprobada para Colombia.
2. Joshua C. Toliver et al. Adv Ther (2025) 42:5010-5022.
3. Lincoff AM et al. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232.
4. Novo Nordisk A/S. (2025, 28 de julio). Periodic Safety Update Report/Periodic Benefit-Risk Evaluation Report: Semaglutide (Ozempic®, Rybelsus®, and Wegovy®) [IBD: 05 December 2017; Reporting Interval: 01 June 2024–31 May 2025]. Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Dinamarca.
5. Garvey et al. Nat Med 28, 2083–2091 (2022).

*Wegovy® está indicado como complemento de una dieta baja en calorías y un incremento de la actividad física para el control crónico del peso; incluyendo la pérdida y el mantenimiento del peso, en adultos que no han logrado un descenso significativo de peso con tratamiento no farmacológico supervisado con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (obesidad), o ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso. Estudios clínicos: pérdida promedio de peso corporal ~ 17% a 68 semanas y estudios de mundo real: pérdida promedio de peso corporal ~ 20% a 108 semanas.

+MACE: evento adverso cardiovascular mayor; + en población con obesidad y/o sobrepeso sin diabetes; *~80% de la reducción de MACE con Wegovy® es independiente de la pérdida de peso. El mecanismo exacto de Semaglutida para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) no está establecido. Es probable que sea multifactorial, impulsado en parte por la pérdida de peso y los efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Información para prescribir del producto escaneando el código QR. 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 2026. CO26SEMO00130. Publimed: 2025005912.



Información para
prescribir escaneando
este código QR



Tabla de contenidos

Editorial

- Repensando el riesgo cardiovascular en la acromegalia
Henry Tovar Cortés y Enrique Ardila 178

Artículos originales

- Síndrome metabólico: prevalencia y factores asociados en mujeres en menopausia en el Quindío
Franklin J. Espitia-De La Hoz 180
- Distribución geográfica de los factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en pacientes indígenas atendidos en la I.P.S. Mallamas, Colombia
William Rojas García, Christian Danilo Perugache Rosero, Karen Giselle Lasso Latorre, Emilia Burgos Rodríguez, Darío Sebastián López Delgado, 198
- Revisión sistemática de cuestionarios validados en español para medir adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2: análisis de fiabilidad interna
Mayerly Zapata Rodríguez y Jacqueline Seiglie 210

Revisión

- Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia: una revisión narrativa
Nicolás Ardila Castañeda, Alberto Álzate Gutierrez, Camila Andrea Guerrero Bermúdez, Bryan Alejandro Gutiérrez Jaimes, Carlos Esteban Builes Montaña 230
- Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario
Andrés Flórez Romero, Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Carlos Arturo Réverend 244
- A scoping review on the efficacy, effectiveness, and safety of different pharmacological therapies for the management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis
Gloria Ibis Tirado Romero, Juan Felipe Alvarado, Estefany Daniela Mesa Orduz, Syndy Katherine Guarín Rivera, Zeyany Vanessa Guerrero Flórez 256

Caso clínico

- Insulin resistance syndrome in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis and type 2 diabetes and its response to plasma exchange, immunosuppression, and the Minimed® 780G continuous subcutaneous insulin infusion hybrid system: A case report
Fabio Nelson Figueroa Agudelo, Víctor Manuel Blanco Pico, Andrés Octavio García Trujillo, Jorge Wilmar Tejada Marín, Karen Milena Feriz Bonelo, Guillermo Edinson Guzmán Gómez, Carlos Alberto Cañas 288
- Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff
Laura Vanessa Montes Fontalvo, Adonis Arrieta, Audrey Matallana 298
- Poliserositis y trastornos endocrinos en una paciente con anorexia nerviosa: a propósito de un caso
Aura María Salazar Solarte, Wilfredo Antonio Rivera-Martínez, Cristina Vernaza Obando, Jose Mauricio González Murillo, Yesit Bolaños Moreno, Alin Abreu Lomba 304

Página del residente

- Riesgo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto: revisión narrativa de la literatura
Ligia Patricia Laverde 312

Historia de la Endocrinología

- La compleja historia médica y endocrina del presidente John F. Kennedy
Alfredo Jácome Roca 320

Consensos

- Uso del sistema FreeStyle Libre 2 Plus en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en Colombia: orientaciones clínicas
Paola Durán, María Beatriz Suárez, Audrey Mary Matallana Rhoades, Camila Céspedes, Juan Pablo Llano, Estefanía Pinzón Serrano 328

- Política editorial 342

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 Mendiivil 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

Repensando el riesgo cardiovascular en la acromegalia

Henry Tovar Cortés ¹, Enrique Ardila ²

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

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

Cómo citar: Tovar Cortés H, Ardila E. Repensando el riesgo cardiovascular en la acromegalia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e1028. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.1028>

Recibido: 07/Julio/2025

Aceptado: 21/Julio/2026

Publicado: 28/Julio/2026

La historia natural de la acromegalia ha cambiado de manera sustancial durante las últimas décadas. La mayor disponibilidad de herramientas diagnósticas, el perfeccionamiento de la cirugía hipofisaria y el desarrollo de terapias farmacológicas eficaces han permitido que un número creciente de pacientes alcance el control bioquímico de la enfermedad y experimente una mejor expectativa de vida. Paradójicamente, este éxito terapéutico ha desplazado el foco de atención hacia un desafío igualmente trascendental: comprender hasta qué punto el control endocrinológico modifica el riesgo cardiovascular y cuáles son las estrategias necesarias para reducir de manera efectiva la morbilidad en estos pacientes.

El exceso crónico de hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) induce una compleja cascada de alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales que comprometen prácticamente todos los componentes del sistema cardiovascular. La hipertensión arterial, la resistencia a la insulina, la diabetes mellitus, la dislipidemia, la cardiomiopatía acromegálica, las valvulopatías y los trastornos del ritmo cardíaco no representan entidades aisladas, sino manifestaciones de un mismo

proceso fisiopatológico que evoluciona lentamente y cuyos efectos pueden comenzar muchos años antes del diagnóstico clínico. Precisamente, esta evolución silenciosa explica por qué algunos pacientes continúan presentando complicaciones cardiovasculares incluso después de alcanzar un adecuado control hormonal.

En este contexto, la revisión narrativa publicada en este número adquiere especial relevancia (1). Más que ofrecer un inventario actualizado de las manifestaciones cardiovasculares de la acromegalia, los autores integran de forma crítica la evidencia disponible sobre sus mecanismos fisiopatológicos y, especialmente, sobre uno de los aspectos que continúa generando mayor discusión: la verdadera magnitud del beneficio cardiovascular derivado del control bioquímico de la enfermedad. El análisis pone de manifiesto una realidad que merece atención: aunque la normalización de la GH y del IGF-1 mejora variables intermedias tan importantes como la presión arterial, el perfil metabólico y algunos parámetros de remodelado cardíaco, la evidencia disponible aún no demuestra de forma consistente un impacto proporcional sobre desenlaces clínicos mayores, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular o la mortalidad cardiovascular.

 **Correspondencia:** Henry Tovar Cortés, Carrera 19 No. 8A-32, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. Correo-e: htovar7@gmail.com

Lejos de interpretarse como una limitación del tratamiento endocrinológico, esta aparente discrepancia obliga a replantear la forma en que entendemos el riesgo cardiovascular en la acromegalia. Es probable que la exposición prolongada al exceso hormonal genere modificaciones estructurales que no siempre son completamente reversibles. También es posible que, una vez instauradas las comorbilidades metabólicas y vasculares, los factores de riesgo tradicionales adquieran un protagonismo propio, independiente del estado bioquímico de la enfermedad. Desde esta perspectiva, el control hormonal deja de ser el objetivo final para convertirse en el punto de partida de una estrategia más amplia orientada a la prevención cardiovascular.

Este cambio de paradigma tiene implicaciones directas para la práctica clínica. La evaluación cardiovascular no debería limitarse al momento del diagnóstico ni depender exclusivamente del grado de actividad hormonal. Debe formar parte de un seguimiento longitudinal que incorpore una valoración sistemática de la presión arterial, el metabolismo glucídico, el perfil lipídico, la función cardíaca y otras comorbilidades que, en conjunto, determinan el pronóstico a largo plazo. La atención del paciente con acromegalia exige, por tanto, una verdadera integración entre endocrinología, cardiología, medicina interna y otras disciplinas involucradas en su cuidado.

La revisión también deja en evidencia una necesidad que trasciende esta enfermedad en particular: la urgencia de generar estudios prospectivos con desenlaces clínicos robustos. La endocrinología contemporánea dispone de biomarcadores cada vez más precisos para definir el control hormonal; sin embargo, el reto continúa siendo demostrar cómo esos logros bioquímicos se traducen en beneficios tangibles para los pacientes. La reducción de la mortalidad, la prevención de eventos cardiovasculares mayores y la preservación de la calidad de vida siguen siendo los desenlaces que, finalmente, validan cualquier estrategia terapéutica.

Los lectores encontrarán en esta revisión una síntesis actualizada de un tema de creciente interés clínico y científico. Pero, sobre todo, encontrarán una invitación a reconsiderar el papel del riesgo cardiovascular dentro del abordaje integral de la

acromegalia. En una enfermedad en la que el éxito terapéutico ya no se define únicamente por la normalización de la GH y del IGF-1, comprender la compleja interacción entre el control hormonal, el daño cardiovascular y la prevención a largo plazo constituye uno de los desafíos más importantes para la endocrinología del presente y del futuro.

Contribución de los autores

Henry Cortés Tovar: conceptualización, validación y redacción del borrador original; Enrique Ardila: conceptualización y redacción (revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Los autores no tienen asuntos éticos que declarar.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores no recibieron financiación para escribir o publicar este editorial.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar en la escritura o publicación de este editorial.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores usaron la herramienta de inteligencia artificial ChatGPT para la revisión y corrección de este texto.

Declaración de datos abiertos

Los autores no tienen datos previamente publicados sobre los contenidos de este editorial.

Referencias

- [1] Ardila Castañeda N, Álzate Gutiérrez A, Guerrero Bermúdez CA, Gutiérrez Jaimes BA, Builes Montaña CE. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e987. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.987>

Artículo original

Síndrome metabólico: prevalencia y factores asociados en mujeres en menopausia en el Quindío

Franklin J. Espitia-De La Hoz ^{1,2}

¹Departamento de Uroginecología y Cirugía Reconstructiva del Piso Pélvico,
Urogolyn Care, Eje Cafetero, Armenia y Pereira, Colombia

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

Cómo citar: Espitia-De la Hoz FJ. Síndrome metabólico: prevalencia y factores asociados en mujeres en menopausia en el Quindío. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e1006. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.1006>

Recibido: 01/Noviembre/2025

Aceptado: 05/Mayo/2026

Publicado: 05/Junio/2026

Resumen

Contexto: el síndrome metabólico constituye un importante factor de riesgo cardiometabólico, cuya frecuencia aumenta en las mujeres durante la transición menopáusica, en asociación con cambios metabólicos relacionados con el déficit estrogénico y el envejecimiento. En Colombia, particularmente en el Eje Cafetero, existe información limitada sobre su prevalencia y los factores asociados en mujeres en menopausia.

Objetivo: estimar la prevalencia del síndrome metabólico e identificar los factores asociados en mujeres en menopausia.

Materiales y métodos: se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron 627 mujeres de 40 años o más, con diagnóstico de menopausia y sin uso de terapia hormonal, residentes en el departamento del Quindío (Colombia), entre 2013 y 2023. El síndrome metabólico se definió según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes. Se realizó análisis descriptivo y bivariado; se estimaron medidas de asociación mediante odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95 %.

Resultados: la edad promedio de las participantes fue de $57 \pm 8,64$ años, y la edad media de inicio de la menopausia fue de $49 \pm 3,52$ años. La prevalencia de síndrome metabólico fue del 74,16 % (IC 95 %: 70,73–77,59). Se observaron asociaciones significativas entre la presencia de síndrome metabólico y la obesidad (ORa: 9,00; IC 95 %: 5,00–16,00), la historia de diabetes gestacional (ORa: 5,50; IC 95 %: 2,50–12,00) y el consumo de alcohol (ORa: 4,50; IC 95 %: 2,80–7,20); mientras que el nivel educativo (ORa: 0,45; IC 95 %: 0,25–0,82) y la adherencia a una dieta saludable (ORa: 0,60; IC 95 %: 0,40–0,90) mostraron una asociación inversa.

Conclusiones: la prevalencia de síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas fue elevada. Se identificaron múltiples factores asociados, incluyendo el consumo de alcohol, el tabaquismo y el antecedente de diabetes gestacional, mientras que el nivel educativo y

Destacados

- El síndrome metabólico consiste en un conjunto de factores de riesgo metabólicos interrelacionados.
- El síndrome metabólico constituye un predictor independiente y significativo de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes tipo 2.
- Las mujeres posmenopáusicas presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar síndrome metabólico en comparación con las mujeres premenopáusicas.
- La reducción de los estrógenos se asocia con la resistencia a la insulina, el aumento de los triglicéridos y la disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C).

 **Correspondencia:** Franklin J. Espitia-De La Hoz, Carrera 19 # 12–75, Megacentro Pinares Torre 1 Local 205, Pereira, Risaralda, Colombia. Correo-e: espitiafranklin71@gmail.com

la dieta saludable mostraron una asociación inversa. Estos hallazgos sugieren la necesidad de intervenciones integrales orientadas a la prevención cardiovascular, aunque se requieren estudios analíticos que permitan establecer relaciones causales.

Palabras clave: síndrome metabólico, menopausia, obesidad, mujeres, glucemia, dislipidemias.

Metabolic syndrome: Prevalence and associated factors in postmenopausal women in Quindío

Abstract

Context: Metabolic syndrome constitutes an important cardiometabolic risk factor, with its prevalence increasing in women during the menopausal transition, in association with metabolic changes related to estrogen deficiency and aging. In Colombia, particularly in the Coffee Region (Eje Cafetero), limited information is available on its prevalence and associated factors among menopausal women.

Objective: To estimate the prevalence of metabolic syndrome and identify the associated factors in postmenopausal women.

Materials and methods: An analytical cross-sectional study was conducted. A total of 627 women aged 40 years or older, diagnosed with menopause and not using hormone therapy, residing in the department of Quindío (Colombia) between 2013 and 2023, were included. Metabolic syndrome was defined according to the criteria of the International Diabetes Federation. Descriptive and bivariate analyses were performed, and measures of association were estimated using odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI).

Results: The study included 627 postmenopausal women with a mean age of 57 ± 8.64 years and a mean age at menopause onset of 49 ± 3.52 years. The prevalence of metabolic syndrome was 74.16% (95% CI: 70.73–77.59). Metabolic syndrome was strongly associated with obesity (adjusted OR [ORa]: 9.00; 95% CI: 5.00–16.00), a history of gestational diabetes (ORa: 5.50; 95% CI: 2.50–12.00), and alcohol consumption (ORa: 4.50; 95% CI: 2.80–7.20). In contrast, a higher educational level (ORa: 0.45; 95% CI: 0.25–0.82) and adherence to a healthy diet (ORa: 0.60; 95% CI: 0.40–0.90) were inversely associated with metabolic syndrome.

Conclusions: Metabolic syndrome was highly prevalent among postmenopausal women. Key associated factors included alcohol consumption, smoking, and a history of gestational diabetes, while a higher educational attainment and adherence to a healthy diet were inversely associated. These results underscore the importance of implementing comprehensive cardiovascular prevention strategies for this population. Nevertheless, further analytical studies are needed to clarify causal relationships and inform targeted interventions.

Keywords: Metabolic syndrome, menopause, obesity, women, blood glucose, dyslipidemias.

Highlights

- Metabolic syndrome consists of a cluster of interrelated metabolic risk factors.
- Metabolic syndrome is an independent and significant predictor of cardiovascular disease and type 2 diabetes.
- Postmenopausal women exhibit a markedly increased risk of developing metabolic syndrome relative to premenopausal women.
- The decline in estrogen levels is associated with insulin resistance, elevated triglyceride levels, and reduced high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) constituye un trastorno clínico multifactorial caracterizado por la concurrencia de alteraciones metabólicas interrelacionadas, incluyendo la obesidad central,

la dislipidemia aterogénica, la hiperglucemia y la elevación de la presión arterial, estrechamente vinculadas con la resistencia a la insulina y un estado proinflamatorio crónico de bajo grado (1–2). La definición propuesta por la Federación Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation*

[IDF]) establece como criterio esencial la presencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura ≥ 80 cm en mujeres latinoamericanas), acompañada de al menos dos de los siguientes componentes: glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o diabetes mellitus

previamente diagnosticada, triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento específico, colesterol HDL < 50 mg/dL o tratamiento, y presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento antihipertensivo (tabla 1) (3–6).

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico del síndrome metabólico

Parámetro	International Diabetes Federation (IDF)
Obesidad abdominal	Perímetro de cintura ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (para Asia y Latinoamérica).
Triglicéridos altos	≥ 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico).
C-HDL bajo	< 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre cHDL).
PA elevada	PAS ≥ 130 mmHg y/o PAD ≥ 85 mmHg o en tratamiento antihipertensivo.
Alteración en la regulación de la glucosa	Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL o DM2 diagnosticada previamente.
Diagnóstico	Obesidad abdominal + 2 de los 4 restantes.

Fuente: elaboración propia.

Definiciones alternativas, como las del *Adult Treatment Panel III (ATP III)* y la *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, establecen el diagnóstico cuando están presentes al menos tres de cinco componentes, sin requerir la presencia obligatoria de obesidad central. Sin embargo, modificaciones posteriores han introducido puntos de corte específicos según la etnia, particularmente para la adiposidad abdominal (2, 3, 6–7). Esta heterogeneidad diagnóstica contribuye a la variabilidad en las estimaciones de la prevalencia y dificulta la comparabilidad entre poblaciones (1–4).

A nivel global, la prevalencia del SM oscila entre el 20 % y el 30 % en la población adulta, con cifras que pueden superar el 40 % en determinados grupos, especialmente en mujeres y en individuos mayores de 50 años (3, 4, 8). En América Latina, metaanálisis

recientes estiman una prevalencia cercana al 25 %, con una ligera predominancia en mujeres (4). Este incremento es particularmente relevante en el contexto del envejecimiento poblacional y de la transición epidemiológica (2, 4, 8).

En mujeres, la menopausia representa un punto de inflexión crítico en el riesgo cardiometabólico (9–10). La transición menopáusica se asocia con una disminución progresiva de los niveles de estrógenos, lo cual favorece la redistribución de la grasa corporal hacia un patrón central, el incremento de la adiposidad visceral, el deterioro de la sensibilidad a la insulina y alteraciones en el perfil lipídico, como el aumento de los triglicéridos y la reducción del colesterol HDL (9–11). Estos cambios contribuyen significativamente al desarrollo del SM, independientemente del envejecimiento cronológico (10–11).

Diversos estudios longitudinales han demostrado que la prevalencia del SM aumenta de manera significativa tras la menopausia, con un riesgo relativo de entre 1,5 y 2 veces mayor en comparación con el de mujeres premenopáusicas, incluso tras ajustar por edad y otros factores de confusión (11–12). Este fenómeno parece estar mediado no solo por la deficiencia estrogénica, sino también por mecanismos inflamatorios, la disfunción endotelial y alteraciones en la señalización de la insulina (10–11).

El SM se asocia con un incremento sustancial del riesgo de desenlaces adversos en salud (1–3). Los individuos afectados presentan aproximadamente el doble de riesgo de enfermedad cardiovascular y hasta cinco veces más riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, además de un aumento significativo del riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares (13). Asimismo, se ha documentado su asociación con diversos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer colorrectal, de mama y de endometrio, lo que sugiere un papel relevante de los mecanismos metabólicos e inflamatorios en la carcinogénesis (14).

La etiología del SM es compleja e involucra la interacción de factores genéticos, epigenéticos, ambientales y conductuales (1). Entre los principales factores de riesgo se incluyen el sedentarismo, la alimentación inadecuada, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el bajo nivel socioeconómico, los trastornos del sueño, el síndrome de ovario poliquístico y los antecedentes de diabetes gestacional, entre otros (2–5).

A pesar de la creciente evidencia sobre el impacto del SM en mujeres posmenopáusicas, existe una limitada caracterización epidemiológica en contextos regionales específicos, particularmente en poblaciones latinoamericanas (4, 12, 15). En Colombia, y especialmente en la región del Eje Cafetero, la información disponible es escasa, lo que limita la implementación de estrategias de prevención y manejo dirigidas. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo determinar la prevalencia del síndrome metabólico y sus factores de riesgo asociados en mujeres en menopausia atendidas en una institución de alta complejidad del departamento del Quindío, Colombia.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó mujeres de 40 años o más, con diagnóstico de menopausia a partir del código CIE-10 (N95.1, *Estados de menopausia y climaterio femeninos*), que no recibieran terapia hormonal para la menopausia y que fueron atendidas en la consulta externa de una clínica privada de nivel III ubicada en la ciudad de Armenia (Quindío), Colombia, la cual atiende pacientes del régimen subsidiado y contributivo de aseguramiento en el sistema de seguridad social en Colombia. El estudio se realizó entre el 1 de junio del 2013 y el 31 de mayo de 2023.

Se excluyeron mujeres con antecedente de histerectomía u ooforectomía, cáncer, estar en tratamiento con radioterapia o quimioterapia, antecedentes de infarto agudo de miocardio, limitaciones sensoriales, neurológicas o comunicativas que impidieran contestar la encuesta, historia clínica con más del 10 % de datos incompletos, encuestas incompletas o que no desearon participar.

La menopausia fue definida como el cese permanente de la menstruación, de manera retrospectiva, pasados 12 meses consecutivos, sin causas patológicas de la misma (16); confirmada con un nivel sérico de la hormona folículo estimulante (FSH) ≥ 40 IU/L y de estradiol ≤ 25 pg/mL (17–18).

Tamaño de la muestra

Con base en las 3729 mujeres con diagnóstico de menopausia atendidas durante el periodo de seguimiento, una prevalencia esperada del 27,8 %, un margen de error del 5 % y un nivel de confianza del 99 %, se calculó un tamaño de muestra de 467 participantes. Al considerar un 10 % esperado de pérdidas, se estableció un tamaño de la muestra final de 587 mujeres. La selección de la muestra se hizo por muestreo consecutivo, tratando de seleccionar a las participantes que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo de reclutamiento y aceptaron participar en el estudio. La prevalencia esperada del 27,8 % se obtuvo a partir del estudio realizado en Barranquilla, Colombia, por Urina-Jassir *et al.* (19), el cual incluyó 773 mujeres.

Procedimiento

Las mujeres fueron contactadas durante la consulta externa de ginecología por el especialista tratante, quien las remitió al personal de enfermería contratado para esta investigación. La información se recolectó a partir de los registros clínicos de las mujeres seleccionadas. Los datos fueron diligenciados por una enfermera profesional, contratada para este propósito, en un formato de recolección diseñado en Excel, previa codificación de las variables. A las mujeres seleccionadas se les solicitó la firma del consentimiento informado para participar en la investigación.

El instrumento de recolección de datos correspondió a un cuestionario estructurado, elaborado por el investigador principal, con preguntas cerradas, estandarizadas, que evaluaba aspectos sociodemográficos, de salud sexual y reproductiva, así como antecedentes personales y familiares. Este fue validado con la ayuda de una prueba piloto con el 6 % del tamaño de la muestra final calculada; se le evaluó la fiabilidad por medio del alfa de Cronbach, obteniéndose valores por encima de 0,8, lo que garantizó su fiabilidad. Los profesionales que lo aplicaron fueron entrenados en su aplicación. Los profesionales encargados de la recolección general de la información fueron un médico familiar, un ginecólogo, una nutricionista y una enfermera profesional, los cuales se contrataron para este estudio.

El diagnóstico de síndrome metabólico se hizo con los criterios sugeridos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) (20). La medición de la circunferencia abdominal se cuantificó con cinta métrica antropométrica de plástico y no deformable; se tomó la medida a nivel de la línea media axilar, en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca, según lo propuesto por la OMS (21). Se midió la cadera para calcular la relación cintura/cadera. Todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por la misma nutricionista. La determinación de la circunferencia abdominal se hizo mediante los valores de referencia según el grupo étnico propuestos por la IDF (20).

En todas las mujeres se determinaron los niveles de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés *high-density*

lipoprotein), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, del inglés *low-density lipoprotein*), triglicéridos, glucemia de ayuno, creatinina, ácido úrico y hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés).

La presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) se midieron en tres ocasiones distintas; se calculó el promedio según las guías 2023, las cuales consideran alto normal la presión arterial sistólica de 130–139 mmHg y diastólica de 85–89 mmHg (22).

El diagnóstico de síndrome metabólico se hizo de acuerdo con los criterios de la IDF (20). Estos criterios incluyen: 1) presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg o en tratamiento; 2) niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL (o en tratamiento hipolipemiente específico); 3) niveles de c-HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres (o en tratamiento con efecto sobre c-HDL); 4) niveles de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o DM2 diagnosticada previamente; y 5) circunferencia abdominal ≥ 90 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres. La categorización del índice de masa corporal (IMC) se realizó de acuerdo con los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (21).

Variables medidas

Se evaluaron variables sociodemográficas (edad, raza, estado civil, nivel de escolaridad, ocupación, procedencia, afiliación a seguridad social y religión); antropométricas (peso, talla e índice de masa corporal); hábitos y estilos de vida (ingesta de alcohol, tabaquismo, consumo de sustancias psicoactivas y sedentarismo); salud sexual y reproductiva (edad de la menarquia, edad de la menopausia, tiempo en menopausia, edad de inicio de la vida sexual, edad del primer parto y paridad); y antecedentes personales (HTA, diabetes mellitus, dislipidemias, diabetes gestacional e hiperuricemia). Además, se incluyeron determinantes metabólicos como colesterol total, colesterol-HDL, triglicéridos, colesterol-LDL, glucemia, TSH, creatinina y cifras tensionales, así como la circunferencia abdominal y relación cintura/cadera.

Los factores de riesgo evaluados incluyeron edad (≥ 60 años), tabaquismo, ingesta de alcohol, trastornos del sueño, sedentarismo, antecedente

familiar de diabetes, turnos laborales rotativos, bajos ingresos, antecedente de psoriasis, síndrome de ovario poliquístico, etnia afrodescendiente, antecedente de diabetes gestacional, nutrición deficiente e hiperuricemia.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial. Las variables cuantitativas se describieron mediante media, mediana, desviación estándar (DE) y rango (mínimo–máximo o rango intercuartílico, según distribución). Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes).

La asociación entre el síndrome metabólico y los factores de riesgo se evaluó mediante análisis bivariado utilizando la prueba de chi cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariado fueron incluidas en un modelo de regresión logística binaria para estimar razones de probabilidades (*odds ratio*, OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics, versión 25.0.

Aspectos éticos

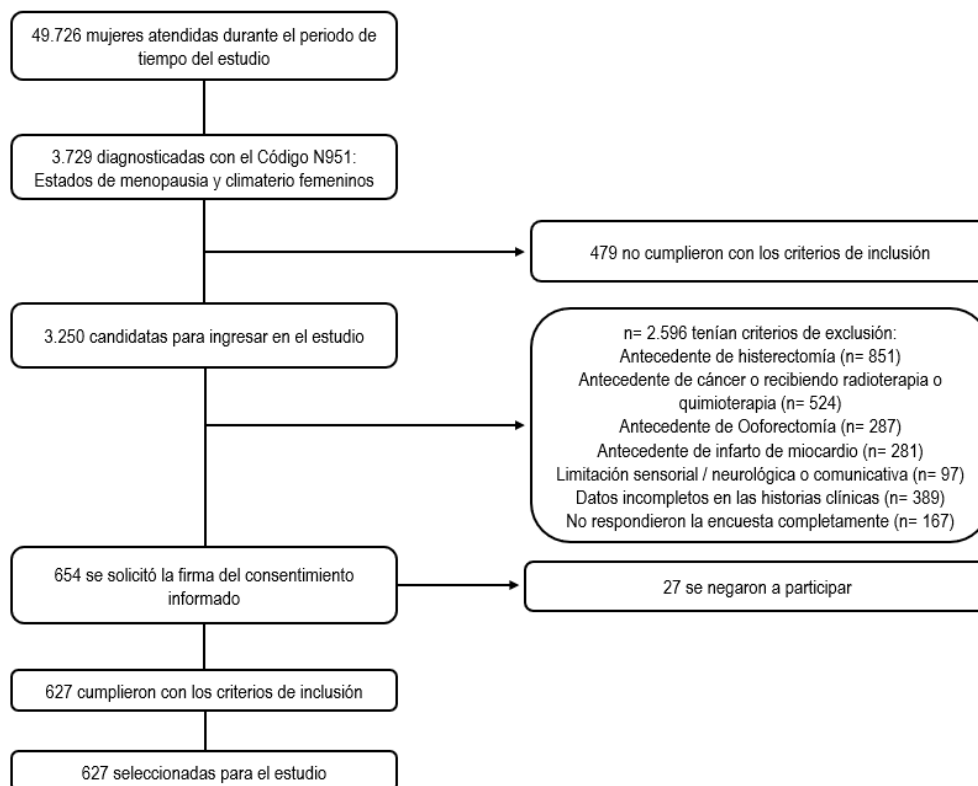
El protocolo fue avalado por el comité de investigación de la clínica participante, previo al inicio de la investigación, en acta de evaluación N.º 096 de 2013. Se siguieron los principios éticos internacionales que regulan la investigación médica en seres humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se tomaron las medidas para proteger la identidad y privacidad de las participantes y se garantizó la confidencialidad de la información.

Resultados

Durante el periodo de estudio se atendieron 49 726 mujeres en el servicio de ginecología. De estas, 3729 (7,49 %) fueron diagnosticadas con el código N951 (estados de menopausia y climaterio femenino) según la CIE-10. De la población identificada, 479 mujeres (12,84 %) no cumplieron los criterios de inclusión, por lo que 3250 fueron consideradas potencialmente elegibles. Posteriormente, 2596 mujeres fueron excluidas por los siguientes motivos: antecedente de histerectomía ($n=851$), ooforectomía ($n=287$), cáncer o tratamiento oncológico activo (radioterapia o quimioterapia) ($n=524$), antecedente de infarto de miocardio ($n=281$) y limitaciones sensoriales, neurológicas o de comunicación ($n=97$). Además, 389 registros presentaban información incompleta en la historia clínica y 167 participantes no completaron la encuesta. En consecuencia, 654 mujeres fueron invitadas a participar y se les solicitó la firma del consentimiento informado. De estas, 27 rechazaron participar. Finalmente, la muestra analizada estuvo conformada por 627 mujeres (figura 1).

La edad promedio de las mujeres participantes fue de $57 \pm 8,64$ años (rango: 42–78). El 68,89 % ($n=432$) se encontraba entre los 45 y 60 años, el 13,87 % ($n=87$) era menor de 45 años y el 17,22 % ($n=108$) tenía más de 60 años.

La población se caracterizó predominantemente por pertenecer a la etnia hispánica, con alta proporción de mujeres en unión libre, con nivel educativo secundario, dedicadas al hogar, residentes en el área urbana (76,87 %), afiliadas al régimen contributivo (85,96 %) y de religión católica (87,24 %) (tabla 2).

**Figura 1.** Diagrama de flujo para la selección de las participantes**Fuente:** elaboración propia.**Tabla 2.** Características sociodemográficas de las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, Quindío, Colombia, 2013–2023

	n	Proporción (%)
Edad, años	57 ± 8,64	
Edad de la pareja, años	59 ± 7,31	
Peso, X±DE kg	65,24 ± 7,93	
Talla, X±DE metros	1,58 ± 0,06	
IMC, X±DE	26,48 ± 8,17	

	n	Proporción (%)
Raza		
Hispánicas, n (%)	357	56,93
Afrocolombiana, n (%)	213	33,97
Indígenas, n (%)	57	9,09
Estrato socioeconómico		
Alto	118	18,81
Medio	443	70,65
Bajo	66	10,52
Nivel de escolaridad		
Primaria	132	21,05
Secundaria	362	57,73
Técnica	74	11,80
Profesional	59	9,41
Estado civil		
Casadas	184	29,34
Unión libre	326	51,99
Solteras	55	8,77
Divorciadas	62	9,88
Ocupación		
Amas de casa	313	49,92
Empleadas	228	36,36
Pensionadas	86	13,71

Fuente: elaboración propia.

En relación con los hábitos de vida, el sedentarismo se reportó en el 87,55 % (n=549) de las participantes. El 17,86 % (n=112) eran fumadoras, con una mediana de consumo de 5 cigarrillos/día (rango entre 1 y >10). El consumo de sustancias psicoactivas se reportó en el 6,22 % (n=39), mientras que la ingesta de alcohol fue referida por el 83,89 % (n=526).

Respecto a la salud sexual y reproductiva, la edad de la menarquia fue de 12 años (rango: 9–22), la edad de inicio de relaciones sexuales fue de 16 años (rango: 14–21) y la edad de la menopausia de $49 \pm 3,52$ años (rango: 39–54). El tiempo transcurrido desde la menopausia fue de 8 años (rango: 3–27). La edad al primer parto fue de 17 años (rango: 15–23). La mediana de la paridad fue de 5 hijos (rango: 0–9).

En relación con los antecedentes personales, el 1,43 % de las participantes presentó menopausia precoz. El hipotiroidismo se reportó en el 8,61 %, la diabetes gestacional en el 8,93 %, la psoriasis en el 0,07 % y la hiperuricemia en el 7,01 %. En cuanto a los antecedentes familiares, el 14,99 % reportó antecedente de diabetes, el 12,44 % de hipertensión arterial, el 10,52 % de dislipidemias y el 56,93 % de obesidad.

En la población total, la circunferencia abdominal promedio fue de $89,47 \pm 13,58$ cm y el índice cintura/cadera de $0,89 \pm 0,12$. Los triglicéridos presentaron una media de $185,47 \pm 92,54$ mg/dL. La media del colesterol HDL fue de $47,39 \pm 17,48$ mg/dL, del colesterol total de $218,57 \pm 34,69$ mg/dL y del colesterol LDL de $139,62 \pm 45,87$ mg/dL. La glucemia sérica promedio fue de $98,57 \pm 16,35$ mg/dL, la TSH de $2,74 \pm 1,36$ mUI/L, la creatinina de $1,03 \pm 0,47$ mg/dL y el ácido úrico de $4,97 \pm 2,81$ mg/dL. Las cifras de presión arterial promedio fueron de 124,86/73,9 mmHg (sistólica: rango, 103–167 mmHg; diastólica, rango 72–98 mmHg).

El índice de masa corporal (IMC) promedio fue de $26,48 \pm 8,17$ kg/m² (rango: 17–43). La prevalencia de obesidad fue del 49,28 % (n=309); de estas, el 42,39 % correspondía a obesidad tipo I, el 47,37 % a obesidad tipo II y el 9,7 % a obesidad tipo III (mórbida). El 4,94 % (n=31) presentó bajo peso. La circunferencia abdominal ≥ 80 cm se observó en el 32,69 %.

La prevalencia de síndrome metabólico fue del 74,16 % (IC 95 %: 70,73 % – 77,59 %). La mayor prevalencia se observó en el grupo de mujeres de 56 a 65 años (88,19 %), mientras que la menor correspondió al grupo de 40 a 45 años (10,34 %). Según el grupo étnico, la prevalencia más alta se observó en las participantes afrodescendientes (77,93 %). Asimismo, las mujeres con circunferencia abdominal > 87 cm presentaron una prevalencia del 78,63 %.

Las participantes con síndrome metabólico presentaron una mayor proporción de mujeres mayores de 60 años en comparación con las mujeres sin la condición (p = 0,0035). Asimismo, mostraron valores significativamente más altos de colesterol total, glucemia, presión arterial diastólica, circunferencia abdominal, índice de masa corporal (IMC) y ácido úrico. En el grupo con síndrome metabólico, estos valores fueron de $239,81 \pm 46,27$ mg/dL; $124,35 \pm 47,89$ mg/dL; $89,52 \pm 14,61$ mmHg; $92,36 \pm 15,78$ cm; $32,71 \pm 9,85$ kg/m² y $7,81 \pm 2,53$ mg/dL, respectivamente, frente a $163,78 \pm 65,42$ mg/dL; $89,76 \pm 15,52$ mg/dL; $79,45 \pm 13,86$ mmHg; $79,62 \pm 15,38$ cm; $24,89 \pm 5,76$ kg/m² y $4,53 \pm 1,27$ mg/dL en las mujeres sin síndrome metabólico (p < 0,001). Adicionalmente, las mujeres con síndrome metabólico presentaron una mayor frecuencia de menopausia precoz (88,8 %), obesidad mórbida (57,44 %), diabetes gestacional (46,42 %) e hipertensión (57,41 %).

En relación con la prevalencia de los componentes del síndrome metabólico, el 45,93 % de las participantes presentó niveles bajos de colesterol HDL (<50 mg/dL) y el 32,69 % presentó una circunferencia abdominal ≥ 80 cm (figura 2). La mayor frecuencia de estos componentes se observó en mujeres mayores de 60 años y en participantes afrodescendientes. En las fumadoras, el colesterol HDL bajo (<50 mg/dL) constituyó la alteración más frecuente. La circunferencia abdominal y el índice de masa corporal (IMC) mostraron un incremento con la edad, con valores más elevados en mujeres que reportaban consumo de alcohol y tabaquismo. Asimismo, una mayor proporción de criterios del síndrome metabólico se observó en participantes con bajo nivel educativo y en fumadoras.

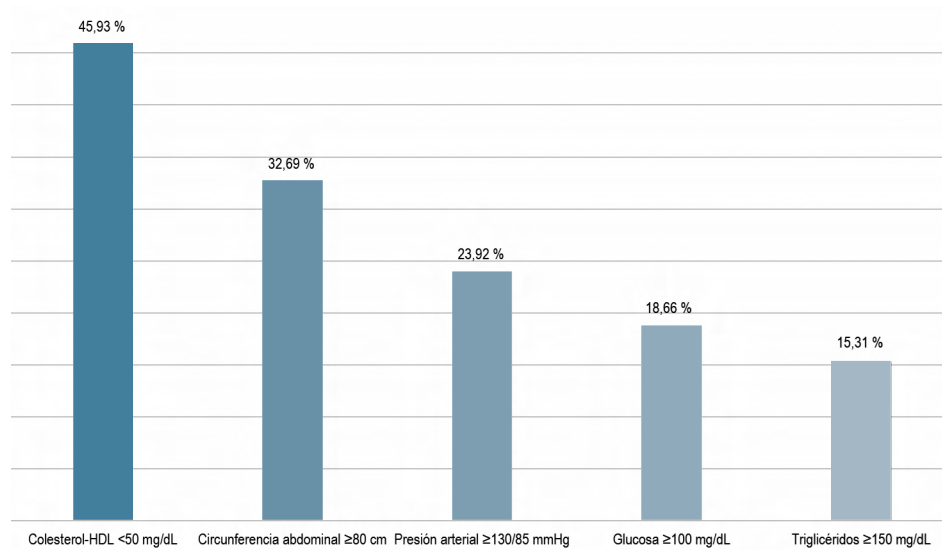


Figura 2. Frecuencia de aparición de los criterios del síndrome metabólico en mujeres en menopausia, Quindío, Colombia

Fuente: elaboración propia.

El 41,37 % de las participantes sin formación profesional presentó al menos tres criterios de síndrome metabólico. Asimismo, el 35,73 % de la población presentó dos criterios. Las mujeres que reportaron consumo de alcohol o tabaquismo presentaron un mayor número de criterios de síndrome metabólico en comparación con aquellas que no presentaban estos hábitos. Entre las participantes sedentarias se observó la mayor frecuencia de cumplimiento de los cinco criterios de síndrome metabólico (12,93 %).

El análisis bivariado de asociación mostró que el consumo de alcohol fue el factor más fuertemente asociado con la presencia de síndrome metabólico en mujeres en menopausia (OR: 8,35; IC 95 %: 5,5–12,8; $p < 0,001$), seguido del antecedente de diabetes gestacional (OR: 7,91; IC 95 %: 3,9–15,9; $p < 0,001$) y el tabaquismo (OR: 5,85; IC 95 %: 3,8–8,9; $p < 0,001$) (tabla 3). Por el contrario, un mayor nivel educativo (OR: 0,32; IC 95 %: 0,2–0,6; $p = 0,0004$) y la adopción de una dieta saludable se comportaron como factores protectores (OR: 0,49; IC 95 %: 0,4–0,7; $p < 0,001$).

Tabla 3. Análisis bivariado de los criterios asociados al síndrome metabólico (SM) en mujeres en postmenopausia, Quindío, Colombia, 2013–2023

Variable	Con SM	Sin SM	OR crudo	IC 95%	X ²	p
Bajos ingresos						
Si	166 (36,48)	279 (61,39)	3,52	2,2–5,6	26,32	<0,001
Tabaquismo						
Fuma	81 (72,32)	31 (27,67)	5,85	3,8–8,9	65,15	<0,001

Alcohol						
Ingiere	418 (79,46)	108 (20,53)	8,35	5,5–12,8	93,15	<0,001
Actividad física						
No se ejercita	385 (70,12)	164 (29,87)	3,97	2,5–6,3	31,6	<0,001
Edad						
≥60 años	71 (76,34)	22 (23,65)	0,75	0,4–1,3	0,95	0,331
Trastornos del sueño						
No duerme bien	221 (53,51)	192 (46,48)	0,62	0,4–0,9	7,55	0,006
Turnos laborales						
Rotativos	62 (74,69)	21 (25,30)	1,93	1,2–3,2	5,61	0,018
Etnia						
Afrodescendiente	175 (82,15)	38 (17,84)	3,61	2,5–5,3	40,99	<0,001
Antecedente de síndrome ovárico poliquístico						
Presente	64 (85,33)	11 (14,66)	3,94	2,1–7,3	17,61	<0,001
Antecedente familiar de diabetes						
Presente	73 (77,65)	21 (22,34)	4,03	2,5–6,6	30,12	<0,001
Antecedente de diabetes gestacional						
Presente	49 (87,50)	7 (12,50)	7,91	3,9–15,9	31,97	<0,001
Nutrición						
Dieta saludable	79 (27,91)	204 (72,08)	0,49	0,4–0,7	16,97	<0,001
Hiperuricemia						
Presente	31 (70,45)	13 (29,54)	1,88	1,0–3,6	2,96	0,085
Nivel educativo						
Educación universitaria	14 (23,72)	45 (76,27)	0,32	0,2–0,6	12,66	<0,001
Antecedente de psoriasis						
Presente	27 (62,79)	16 (37,20)	2,03	1,1–3,8	4,21	0,040

Fuente: elaboración propia.

Las mujeres con obesidad tipo II (OR: 11,98; IC 95 %: 7,0–20,5), aquellas que fumaban más de 5 cigarrillos al día (OR: 6,46; IC 95 %: 2,9–14,4) y las que presentaban un nivel educativo inferior a secundaria (OR: 5,69; IC 95 %: 3,9–8,4) mostraron una mayor probabilidad de presentar síndrome

metabólico. Por el contrario, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre niveles elevados de ácido úrico ($\geq 7,0$ mg/dL) y síndrome metabólico (OR: 1,88; IC 95 %: 1,0–3,6; $p = 0,085$).

Tabla 4. Factores independientes asociados al síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas: análisis multivariado de regresión logística, Quindío, Colombia, 2013–2023

Variable	OR ajustado (IC 95 %)	p
Alcohol (sí vs. no)	4,50 (2,80–7,20)	<0,001
Tabaquismo (sí vs. no)	3,20 (1,90–5,40)	<0,001
Obesidad tipo II	9,00 (5,00–16,00)	<0,001
Antecedente de diabetes gestacional	5,50 (2,50–12,00)	<0,001
Síndrome ovárico poliquístico (SOP)	2,10 (1,00–4,30)	0,045
Antecedente familiar de diabetes	2,50 (1,50–4,20)	0,001
Turnos laborales rotativos	1,40 (0,80–2,60)	0,22
Etnia afrodescendiente	2,00 (1,20–3,30)	0,008
Antecedente de psoriasis	1,50 (0,80–2,80)	0,18
Nivel educativo universitario	0,45 (0,25–0,82)	0,009
Dieta saludable	0,60 (0,40–0,90)	0,015
Trastornos del sueño	0,85 (0,55–1,32)	0,48
Edad ≥ 60 años	0,95 (0,55–1,64)	0,85
Hiperuricemia	1,30 (0,70–2,50)	0,42

Fuente: elaboración propia.

El modelo multivariado muestra que la obesidad (ORa: 9,00; IC 95 %: 5,00–16,00), la historia de diabetes gestacional (ORa: 5,50; IC 95 %: 2,50–12,00) y el consumo de alcohol (ORa: 4,50; IC 95 %: 2,80–7,20) son los predictores más fuertes del síndrome metabólico en mujeres

posmenopáusicas. Los factores de protección, como un mayor nivel educativo y la adopción de una dieta saludable, fueron independientes y significativos, lo que respalda la intervención en estilo de vida y educación para la prevención.

El 30,14 % (n=189) de las participantes presentó tres criterios, el 25,03 % (n=157) cuatro criterios y el 18,97 % (n=119) cinco criterios, lo que corresponde a un total del 74,16 % (n=465) de participantes que cumplieron los criterios de síndrome metabólico.

Discusión

En este estudio de corte transversal realizado durante un periodo de 10 años en 627 mujeres posmenopáusicas del Eje Cafetero, se observó una alta prevalencia de síndrome metabólico (74,16%; IC 95 %: 70,73–77,59), siendo mayor en mujeres de 56 a 65 años (88,19 %) y en participantes afrodescendientes (77,93 %). La circunferencia abdominal >87 cm se asoció con una prevalencia de 78,63 %. Las mujeres con síndrome metabólico mostraron mayores niveles de colesterol total, glucemia, presión arterial diastólica, circunferencia abdominal e IMC, así como mayor frecuencia de obesidad, diabetes e hipertensión. Entre los factores asociados, la obesidad presentó la mayor fuerza de asociación (ORa: 9,00; IC 95 %: 5,00–16,00), seguida de antecedente de diabetes gestacional (ORa: 5,50; IC 95 %: 2,50–12,00) y consumo de alcohol (ORa: 4,50; IC 95 %: 2,80–7,20). Por el contrario, un nivel educativo alto (ORa: 0,45; IC 95%: 0,25–0,82) y una dieta saludable (ORa: 0,60; IC 95 %: 0,40–0,90) se asociaron de manera inversa con el síndrome metabólico.

En el estudio realizado por Marchi *et al.* (23) en Paraná, Brasil, que incluyó 958 historias clínicas de mujeres climatéricas sintomáticas, se encontró una prevalencia global de síndrome metabólico del 18,5 %. Según el estado menopáusico, el 9,4 % de las premenopáusicas y el 22,2 % de las posmenopáusicas presentaron síndrome metabólico, lo que representó un riesgo relativo de 2,75. Los autores también reportaron que la frecuencia de síndrome metabólico aumentó con la edad. Entre los componentes del síndrome, las mujeres posmenopáusicas tenían mayor probabilidad de presentar colesterol-HDL <50 mg/dL, presión arterial sistólica $\geq$ 130 mmHg o diastólica $\geq$ 85 mmHg y glucosa en ayunas $\geq$ 100 mg/dL. Estas cifras son considerablemente inferiores a las observadas en nuestro estudio, lo que podría explicarse por diferencias en la población estudiada,

los criterios diagnósticos empleados o factores socioculturales y nutricionales.

Diversos estudios internacionales reportan prevalencias de síndrome metabólico menores a las observadas en nuestro estudio. Por ejemplo, en Beijing, China, Ruan *et al.* (24) evaluaron a 181 mujeres posmenopáusicas en 2010 y encontraron una prevalencia de 33,5 %, siendo del 33,7 % específicamente en mujeres posmenopáusicas. Los factores de riesgo identificados incluyeron edad, antecedentes familiares de trastornos metabólicos (obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus), índices de composición corporal (IMC y relación cintura-cadera) e indicadores metabólicos (PAS, PAD, glucosa en ayunas y triglicéridos) (OR > 1; p < 0,05). Por su parte, Raczkiewicz *et al.* (25), en Lublin, Polonia, reportaron en 2018 una prevalencia del 23,7 % en 300 mujeres de 44 a 66 años, sin asociación con la edad, el nivel educativo, el estado civil o el uso de terapia hormonal de la menopausia. En contraste, Arthur *et al.* (26) encontraron que la prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad, independientemente del criterio utilizado, hallazgo consistente con lo publicado en Colombia por Urina-Jassir *et al.* (19). Estas diferencias pueden explicarse por factores genéticos, la prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes, los criterios diagnósticos empleados, así como por factores étnicos, hábitos alimentarios, nivel de actividad física y edad de la población estudiada.

En el presente estudio se identificaron factores de riesgo similares a los reportados por de Carvalho *et al.* (27) en una revisión sistemática que incluyó diez estudios transversales. Los autores observaron que el riesgo de síndrome metabólico aumentaba significativamente con la edad (60–88 años), el índice de masa corporal ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), el color de piel y la pertenencia a clases sociales bajas. En cuanto a los factores protectores, Dutra *et al.* (28) encontraron que el nivel educativo estaba inversamente relacionado con la frecuencia del síndrome metabólico, describiendo la educación superior como factor protector (razón de prevalencia: 0,66; IC 95 %: 0,49–0,89), resultados concordantes con los de nuestro estudio. Estos hallazgos coinciden con otros autores (29–31), quienes enfatizan que la baja educación se asocia con el síndrome metabólico en mujeres de diferentes países, razas y etnias, lo que contribuye a

ampliar las brechas cada vez mayores. Esto resalta la necesidad de implementar programas equitativos de promoción de dietas saludables y de educación en salud, con el fin de reducir las desigualdades sociales y minimizar los efectos adversos del síndrome metabólico en mujeres adultas mayores.

Los resultados de esta investigación muestran que el síndrome metabólico tiene una alta prevalencia en nuestra población, lo que refleja una tendencia creciente significativa en mujeres posmenopáusicas. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Márquez-Sandoval *et al.* (4) en una revisión sistemática sobre la prevalencia del síndrome metabólico en América Latina, quienes encontraron una prevalencia general de 24,9 % (rango: 18,8–43,3 %). La frecuencia fue ligeramente mayor en mujeres (25,3 %) que en hombres (23,2 %), y el grupo de mayor riesgo lo constituyeron los adultos mayores de 50 años. Esta alta prevalencia de síndrome metabólico se ha relacionado con la menopausia, la obesidad central, la resistencia a la insulina, factores genéticos, bajo nivel educativo, hábitos poco saludables y criterios diagnósticos amplios.

La prevalencia de síndrome metabólico encontrada (74,16 %) es considerablemente superior a la reportada en la literatura internacional y latinoamericana. Este hallazgo probablemente refleja la alta carga de factores de riesgo cardiometabólico en la población estudiada, así como un posible sesgo de selección inherente al reclutamiento en un centro de alta complejidad. Adicionalmente, la transición menopáusica y la elevada frecuencia de obesidad y sedentarismo podrían haber contribuido significativamente a esta elevada prevalencia. Por tanto, estos resultados deben interpretarse en el contexto de una población clínica de alto riesgo y no como representativos de la población general.

En esta investigación, los componentes del síndrome metabólico más frecuentes fueron el colesterol-HDL bajo (45,93 %), la circunferencia abdominal aumentada (32,69 %), la presión arterial elevada (23,92 %), la glucosa en ayunas aumentada (18,66 %) y triglicéridos elevados (15,31 %). Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por otros investigadores (5, 32–33), quienes

identificaron patrones similares en poblaciones de mujeres posmenopáusicas.

En concordancia con los hallazgos de este estudio, es urgente implementar prácticas de concientización sobre la alimentación saludable, considerando los hábitos socioculturales, la situación económica y las experiencias personales. Resulta fundamental brindar atención individualizada y centrada en la persona, adoptando un enfoque holístico que motive hábitos alimentarios saludables accesibles para todos, independientemente de su ingreso, clase social o nivel educativo.

Se considera que, promoviendo la sensibilización sobre los factores de riesgo del síndrome metabólico y aplicando intervenciones efectivas, los profesionales de la salud pueden contribuir significativamente a mejorar la salud a nivel regional, nacional e incluso mundial. Las investigaciones futuras deberían continuar evaluando y optimizando el diagnóstico y manejo del síndrome metabólico. La principal invitación; sin embargo, es a perfeccionar las estrategias preventivas adaptadas a la diversidad del Eje Cafetero, región en la que se desarrolló este estudio.

Entre las limitaciones de esta investigación se destaca, en primer lugar, el diseño transversal, que limita la posibilidad de determinar cuáles factores de riesgo predicen mejor el síndrome metabólico, lo que restringe la generalización de los resultados a toda la región del Eje Cafetero y a nivel nacional. En segundo lugar, al realizarse una sola toma de muestra de sangre, algunas mediciones bioquímicas pueden presentar imprecisiones. En tercer lugar, ciertos factores que podrían influir en las asociaciones observadas, como número de embarazos o hipertensión gestacional, no fueron considerados. Por estas razones, se justifican estudios adicionales que incluyan un conjunto más amplio de factores de riesgo asociados con la progresión del síndrome metabólico en mujeres. Entre las principales fortalezas se encuentra el tamaño de la muestra, que permitió una adecuada caracterización de la población estudiada y aporta información relevante para la formulación de estrategias de prevención y promoción de la salud, tanto en la región del Quindío como en otros contextos de Colombia.

Conclusiones

Alrededor de las tres cuartas partes de las mujeres en menopausia en el departamento del Quindío presentan síndrome metabólico, siendo la obesidad y el antecedente de diabetes gestacional los factores con mayor asociación. Estos hallazgos evidencian la necesidad de implementar estrategias de salud pública dirigidas tanto a profesionales de la salud como a las propias pacientes, con el fin de priorizar la prevención primaria a nivel nacional.

Asimismo, se requiere capacitar a los profesionales en el diagnóstico adecuado y en la asesoría nutricional especializada de mujeres en menopausia, promoviendo la estandarización de criterios diagnósticos y de manejo nutricional, de manera que los cambios obtenidos puedan difundirse eficazmente en la población general.

Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento al personal de Hather, Clínica Sexológica, así como a los bioestadísticos y epidemiólogos, por su acompañamiento y asesoramiento en el análisis estadístico. De igual manera, extendiendo mi reconocimiento a todas las enfermeras, médicos y participantes que hicieron posible el desarrollo de esta investigación.

Implicaciones éticas

Este documento cumple con las normas éticas para publicación académica. No se realizó ningún tipo de intervención o experimentación en seres humanos.

Declaración de fuentes de financiación

El autor declara que no recibió financiamiento para la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

El autor no tiene conflictos de interés para la realización de este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

El autor declara que utilizó el modelo de lenguaje de inteligencia artificial Gemini (Google) única y exclusivamente para la traducción lingüística del resumen (abstract) del español al inglés y para el refinamiento de su estilo gramatical técnico.

Declaración de datos

El autor declara que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
- [2] Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11(8):215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
- [3] Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629–636. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151092>
- [4] Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: A systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702–1713. <https://doi.org/10.1017/S1368980010003320>
- [5] Royer M, Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, *et al.* The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric.* 2007;10(2):164–170. <https://doi.org/10.1080/13697130701258895>

- [6] Villegas-Abrill CB, Vidal-Espinoza R, Gomez-Campos R, Ibañez-Quispe V, Mendoza-Mollocondo C, Cuentas-Yupanqui SR, *et al.* Diagnostic criteria for metabolic syndrome in high-altitude regions: A systematic review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):451. <https://doi.org/10.3390/medicina58030451>
- [7] Vrbaški D, Vrbaški M, Kupusinac A, Ivanović D, Stokić E, Ivetić D, *et al.* Methods for algorithmic diagnosis of metabolic syndrome. *Artif Intell Med*. 2019;101:101708. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2019.101708>
- [8] Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, *et al.* Prevalence and Risk factors of metabolic syndrome: A prospective study on cardiovascular health. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1711. <https://doi.org/10.3390/medicina59101711>
- [9] Jurcut R. Factorii de risc cardiovasculari. In: Gînghină C., editor. *Mic Tratat de Cardiologie*. 2nd ed. Bucharest, Romania: Editura Academiei Romane; 2017. p. 175–189.
- [10] Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2404–2411. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242>
- [11] Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008;168(14):1568–1575. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1568>
- [12] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427–436. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.4.427>
- [13] Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, *et al.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113–1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
- [14] Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402–2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>
- [15] Beltrán-Sánchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999–2010. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(8):697–703. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.064>
- [16] Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am*. 2015;99(3):521–534. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>
- [17] Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: Focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6):559–565. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm020>
- [18] Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, Crandall C, Crawford S, Gold EB, *et al.* Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: Effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):746–754. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1746>
- [19] Urina-Jassir D, Urina Triana M, Mantilla Moron M, Urina Triana M, Galeano Muñoz Luisa. La prevalencia del síndrome metabólico en mujeres postmenopáusicas. *Rev Latinoam Hipertens*. 2018;13(4):384–389.
- [20] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- [21] World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.

- [22] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, *et al.* 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- [23] Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, Gravena AAF, Demitto MO, Brischiliari SCR, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(2):160–166. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000253>
- [24] Ruan X, Jin J, Hua L, Liu Y, Wang J, Liu S. The prevalence of metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women and the optimum body composition indices to predict it. *Menopause.* 2010;17(3):566–570. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c8f4e1>
- [25] Raczkiewicz D, Owoc A, Wierzbińska-Stępnia A, Bojar I. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work. *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(4):610–615. <https://doi.org/10.26444/aaem/74451>
- [26] Arthur FK, Adu-Frimpong M, Osei-Yeboah J, Mensah FO, Owusu L. The prevalence of metabolic syndrome and its predominant components among pre- and postmenopausal Ghanaian women. *BMC Res Notes.* 2013;6:446. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-446>
- [27] de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvador J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: A systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13:1198. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1198>
- [28] Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: Prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):20. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-20>
- [29] Salsberry PJ, Corwin E, Reagan PB. A complex web of risks for metabolic syndrome: Race/ethnicity, economics, and gender. *Am J Prev Med.* 2007;33(2):114–120. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2007.03.017>
- [30] Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I. Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III. *Ann Epidemiol.* 2007;17(1):19–26. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.07.002>
- [31] Kim MH, Kim MK, Choi BY, Shin YJ. Educational disparities in the metabolic syndrome in a rapidly changing society—the case of South Korea. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1266–1273. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi175>
- [32] Marbou WJT, Kuete V. Prevalence of metabolic syndrome and its components in bamboutos division's adults, west region of Cameroon. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9676984. <https://doi.org/10.1155/2019/9676984>
- [33] El Brini O, Akhouayri O, Gamal A, Mesfioui A, Benazzouz B. Prevalence of metabolic syndrome and its components based on a harmonious definition among adults in Morocco. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:341–346. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S61245>



La evolución del manejo de la diabetes ya está aquí.



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

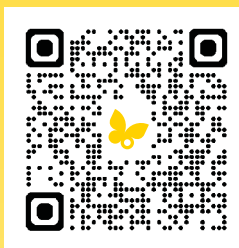
Glucosa en Rango reúne el conocimiento esencial para interpretar y aplicar el Monitoreo Continuo de Glucosa, integrar la evidencia reciente y fortalecer la toma de decisiones clínicas, todo en una experiencia educativa inmersiva.

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

Distribución geográfica de los factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en pacientes indígenas atendidos en la I.P.S. Mallamas, Colombia

William Rojas García ¹, Christian Danilo Perugache Rosero ^{1, 2},
Karen Giselle Lasso Latorre ^{3, 4, 5}, Emilia Burgos Rodríguez ⁶, Darío Sebastián López Delgado ^{5, 7}

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

²I.P.S. Indígena Mallamas, Ipiales, Nariño, Colombia

³Centro de Investigación Fundación Centro Médico COMETA, Pasto, Nariño, Colombia

⁴Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión (ASOCOLNEF), Colombia

⁵Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Nariño, Colombia

⁶Fundación Hospital San Pedro, Pasto, Nariño, Colombia

⁷Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Nariño, Colombia

Cómo citar: Rojas García W, Perugache Rosero CD, Lasso Latorre KG, Burgos Rodríguez E, López Delgado DS. Distribución geográfica de los factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en pacientes indígenas atendidos en la I.P.S. Mallamas, Colombia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e978. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.978>

Recibido: 9/Julio/2025

Aceptado: 14/Febrero/2026

Publicado: 12/Junio/2026

Resumen

Contexto: la diabetes mellitus es una enfermedad crónica altamente prevalente que conlleva múltiples complicaciones, las cuales afectan la calidad de vida e impactan significativamente en los sistemas de salud. Su progresión se ve influida por factores como la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión y la dislipidemia. Sin embargo, la distribución geográfica de estos factores y su relación con las complicaciones, particularmente en comunidades indígenas como los pueblos Pastos y Quillacingas, ha sido poco estudiada.

Objetivo: identificar los factores de riesgo predominantes en las regiones atendidas por la I.P.S. indígena Mallamas y analizar su asociación con la prevalencia de complicaciones diabéticas.

Metodología: se realizó un estudio de corte transversal con pacientes indígenas Pastos y Quillacingas diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 y atendidos por la I.P.S. Mallamas. Se recolectaron datos clínicos como el índice de masa corporal, la presión arterial, la glucosa, el perfil lipídico y la presencia de complicaciones. Se aplicaron análisis bivariados y multivariados para evaluar las asociaciones.

Resultados: se evaluaron 609 pacientes (edad media: 64,9 ± 12,3 años; el 68,1 % eran mujeres). La hipertensión fue prevalente en el 60,4 %, siendo mayor en zonas rurales

Destacados

- Se identificaron diferencias territoriales y culturales en los factores de riesgo, lo que subraya la necesidad de estrategias preventivas diferenciadas para las comunidades indígenas.
- La hipertensión arterial y la residencia en zonas rurales se asociaron significativamente con un mayor riesgo de complicaciones diabéticas.
- Se encontró una prevalencia más alta de complicaciones diabéticas en zonas rurales (4,5 %) que en las urbanas (1,6 %).
- La presión arterial sistólica fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones diabéticas (OR: 1,05; IC 95 %: 1,005–1,09).

 **Correspondencia:** Christian Danilo Perugache Rosero, Carrera 19 No. 8A–32, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. Correo-e: christian.peru@hotmail.es

(63,4 %) que urbanas (59,8 %). Las complicaciones diabéticas fueron más frecuentes en áreas rurales (4,5 %) frente a las urbanas (1,6 %). La presión arterial sistólica mostró una asociación significativa con dichas complicaciones (OR: 1,05; IC 95 %: 1,005–1,09).

Conclusiones: existen diferencias territoriales en los factores de riesgo y las complicaciones de la diabetes. La hipertensión y el entorno rural se asocian con una mayor prevalencia, lo que resalta la necesidad de estrategias preventivas diferenciadas para estas comunidades.

Palabras clave: diabetes mellitus, factores de riesgo, complicaciones diabéticas, distribución geográfica, poblaciones indígenas, atención primaria en salud.

Geographic distribution of risk factors and their correlation with diabetes complications in indigenous patients from the H.M.O. Mallamas, Colombia

Abstract

Context: Diabetes mellitus is a highly prevalent chronic disease that leads to multiple complications, which impair quality of life and significantly impact health systems. Its progression is influenced by factors such as obesity, sedentary lifestyle, hypertension, and dyslipidemia. However, the geographic distribution of these factors and their relationship with complications—particularly in Indigenous communities such as the Pastos and Quillacingas peoples—has been poorly studied.

Objective: To identify the predominant risk factors in regions served by the Indigenous Health Provider (I.P.S.) Mallamas and analyze their association with the prevalence of diabetic complications.

Methodology: A cross-sectional study was conducted among Indigenous Pastos and Quillacingas patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus and treated by the I.P.S. Mallamas. Clinical data, including body mass index, blood pressure, glucose, lipid profile, and the presence of complications, were collected. Bivariate and multivariate analyses were applied to evaluate associations.

Results: A total of 609 patients were evaluated (mean age: 64.9 ± 12.3 years; 68.1% were women). Hypertension was present in 60.4% of patients and was more frequent in rural areas (63.4%) than in urban areas (59.8%). Diabetic complications were more frequent in rural areas (4.5%) than in urban areas (1.6%). Systolic blood pressure showed a significant association with these complications (OR: 1.05; 95% CI: 1.005–1.09).

Conclusions: There are territorial differences in risk factors and diabetic complications. Hypertension and the rural environment are associated with higher prevalence, highlighting the need for differentiated preventive strategies for these communities.

Keywords: Diabetes mellitus, Risk factors, Diabetic complications, Geographic distribution, Indigenous populations, Primary health care.

Highlights

- Territorial and cultural differences in risk factors were identified, highlighting the need for differentiated preventive strategies for Indigenous communities.
- Arterial hypertension and rural residence were significantly associated with a higher risk of diabetic complications.
- A higher prevalence of diabetic complications was found in rural areas (4.5%) than in urban areas (1.6%).
- Systolic blood pressure was an independent risk factor for the development of diabetic complications (OR: 1.05; 95% CI: 1.005–1.09).

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica prevalente a nivel mundial, que afecta a millones de personas y es una de las principales causas

de mortalidad y morbilidad. Las complicaciones asociadas a la diabetes, tales como la nefropatía, la retinopatía y la neuropatía, tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en los sistemas de salud. Diversos factores de

riesgo, como la obesidad, el sedentarismo, la hipertensión y la dislipidemia, están estrechamente relacionados con el desarrollo y la progresión de estas complicaciones. Sin embargo, la distribución geográfica de estos factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en poblaciones específicas, como las comunidades indígenas, no está bien documentada (1–3).

En este contexto, se plantea la hipótesis de que la distribución geográfica (rural frente a urbana) de los factores de riesgo de la diabetes está correlacionada con la prevalencia de sus complicaciones. Diversos estudios han demostrado que las variaciones geográficas en la distribución de factores de riesgo críticos, como la obesidad, la hipertensión arterial y la dislipidemia, se asocian con diferencias en la incidencia de complicaciones diabéticas específicas (4–7). Asimismo, el sedentarismo y los patrones dietéticos inadecuados han sido identificados como factores contribuyentes adicionales. En particular, la obesidad se ha relacionado con la aparición de complicaciones como la neuropatía diabética y la enfermedad cardiovascular diabética, mientras que la hipertensión se asocia con el deterioro renal y alteraciones en la microcirculación. Por último, la dislipidemia ha sido vinculada con una progresión acelerada de la aterosclerosis y con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos (8–10).

El objetivo principal de este estudio es identificar y describir los factores de riesgo predominantes en distintas regiones atendidas por la I.P.S. indígena Mallamas y analizar su correlación con la prevalencia de complicaciones diabéticas.

Para abordar esta cuestión, se realizó un estudio de corte transversal que incluyó a pacientes crónicos provenientes de los grupos indígenas Pastos y Quillacingas, diagnosticados con diabetes, atendidos por la I.P.S. indígena Mallamas. Se recopilaron datos detallados sobre factores de riesgo, tales como el índice de masa corporal, la presión arterial, los niveles de glucosa y de lípidos en sangre, así como información sobre las complicaciones diabéticas diagnosticadas.

Metodología

Este estudio observacional analítico de corte transversal se realizó con el objetivo de evaluar la

distribución geográfica de los factores de riesgo cardiometabólicos y su asociación con la prevalencia de complicaciones diabéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la I.P.S. indígena Mallamas. La información fue obtenida mediante la revisión de historias clínicas correspondientes al período comprendido entre 2020–2024.

La evaluación de las variables de exposición y del desenlace se efectuó en un único momento de corte, registrando la presencia de complicaciones documentadas en la historia clínica al momento de la revisión.

Criterios de selección de la población

La población del estudio incluyó a todos los pacientes provenientes de los grupos indígenas Pastos y Quillacingas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, atendidos por la I.P.S. indígena Mallamas entre los años 2020 y 2024.

Los criterios de inclusión fueron:

- Diagnóstico confirmado de diabetes mellitus según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA).
- Pertenecer a los grupos indígenas Pastos y Quillacingas adscritos a la I.P.S. indígena Mallamas.
- Residencia en una de las regiones geográficas cubiertas por la I.P.S.

Se excluyeron los pacientes con comorbilidades graves no relacionadas con la diabetes mellitus que pudieran interferir con la evaluación de las complicaciones diabéticas.

Definiciones operativas de variables y desenlaces

Las complicaciones diabéticas fueron definidas con base en criterios clínicos y paraclínicos registrados en la historia clínica electrónica de la I.P.S. indígena Mallamas durante el período 2020–2024.

Complicaciones diabéticas (variable dependiente)

Se consideró la presencia de complicaciones diabéticas cuando el paciente presentaba al menos una de las siguientes condiciones documentadas:

1. Nefropatía diabética / Enfermedad renal crónica (ERC)

- Definida como:
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, calculada mediante la fórmula CKD-EPI y/o
- Presencia de albuminuria $\geq 30 \text{ mg/g}$ en muestra aislada de orina (relación albúmina/creatinina).

2. Retinopatía diabética

Diagnóstico consignado en la historia clínica tras valoración oftalmológica, basado en examen de fondo de ojo con dilatación pupilar o en retinografía, clasificada según los criterios clínicos habituales (no proliferativa o proliferativa).

3. Neuropatía diabética

Diagnóstico clínico documentado por el médico tratante, basado en síntomas compatibles (parestias, hipoestesia distal) y en hallazgos del examen físico (disminución de sensibilidad vibratoria o táctil).

4. Evento cardiovascular mayor (cuando correspondía)

Antecedente documentado de:

- Infarto agudo de miocardio.
- Accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.
- Enfermedad arterial periférica confirmada clínicamente.

Variables independientes principales

1. Hipertensión arterial

Definida como presión arterial $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ en al menos dos mediciones registradas, o antecedente documentado de diagnóstico médico y tratamiento antihipertensivo.

2. Hipertensión controlada:

Presión arterial $<140/90 \text{ mmHg}$ en la última medición registrada.

3. Dislipidemia:

Colesterol LDL $\geq 100 \text{ mg/dL}$, triglicéridos $\geq 150 \text{ mg/dL}$ o tratamiento hipolipemiente activo.

4. Obesidad abdominal:

Perímetro abdominal $\geq 90 \text{ cm}$ en hombres y $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres, según los criterios para población latinoamericana.

5. Zona de residencia:

Clasificada como rural o urbana según el registro administrativo institucional.

Los datos fueron recolectados a través de:

Historia clínica: revisión de registros médicos electrónicos para obtener información sobre diagnósticos, resultados de pruebas de laboratorio y antecedentes médicos relevantes.

Mediciones directas: toma de medidas antropométricas (peso, talla y circunferencia abdominal) y mediciones de presión arterial realizadas por personal de salud entrenado.

Para minimizar los sesgos potenciales, se entrenó al personal de salud en la recolección de datos de manera estandarizada. Se realizó un seguimiento longitudinal para garantizar la continuidad de los datos y reducir la pérdida de información. Se controlaron los factores de confusión mediante ajustes estadísticos en los análisis multivariados de tipo regresión logística.

Cálculo del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó utilizando una prevalencia esperada de complicaciones diabéticas del 20 %, un poder estadístico del 80 % y un nivel de significancia del 5 %. Se ajustó el tamaño de la muestra para tener en cuenta una tasa de deserción estimada del 10 %, resultando en una muestra mínima requerida de 500 participantes.

Metodologías estadísticas de análisis de datos

Los datos recolectados fueron analizados utilizando el software estadístico Stata versión 18.0.

Se realizaron los siguientes análisis:

Análisis descriptivo

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas (media y

desviación estándar) y frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, con el fin de caracterizar la población del estudio y describir la distribución de los factores de riesgo cardiometabólicos y la prevalencia de complicaciones diabéticas.

Análisis bivariado

Se evaluó la asociación entre cada variable independiente y la presencia de complicaciones diabéticas mediante la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, según correspondiera, particularmente cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5. Para variables continuas con distribución aproximadamente normal, se utilizó la prueba t de Student. Se estimaron odds ratios (OR) crudos con intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Análisis multivariado

No se realizó análisis multivariado debido al bajo número de eventos observados (13 casos de complicaciones diabéticas), lo cual limita la estabilidad y validez de los modelos de regresión logística, conforme a la recomendación metodológica de contar con al menos 10 eventos por variable predictora. En consecuencia, los resultados se presentan como asociaciones bivariadas.

Resultados

En total se incluyeron 609 participantes, de los cuales 112 (18,39 %) residían en zonas rurales.

En la tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, diferenciados por zona geográfica (rural o urbana). La edad promedio de los pacientes en la zona rural fue de $66,35 \pm 12,17$ años, mientras que en la zona urbana fue de $64,57 \pm 12,35$ años. La edad promedio global fue de $64,90 \pm 12,33$ años. En cuanto a la distribución por género, el 66,07 % (74/112) de los pacientes de la zona rural y el 68,61 % (341/497) de los pacientes de la zona urbana fueron mujeres, para un total de 68,14 % (415/609).

El 3,57 % (4/112) de los pacientes en la zona rural y el 3,82 % (19/497) en la zona urbana pertenecían al régimen contributivo, con un total del 3,78 % (23/609). La proporción de fumadores fue ligeramente mayor en la zona urbana (4,23 % [21/497]) en comparación con la zona rural (3,57 % [4/112]), resultando en un total del 4,11 % (25/609). La exposición al humo de leña, carbón o biomasa fue más prevalente en la zona rural (15,18 % [17/112]) que en la urbana (10,26 % [51/497]), con un total de 11,17 % (68/609). El consumo de alcohol se reportó exclusivamente en la zona urbana (3,07 % [15/497]), sin casos registrados en la zona rural (0/112), para un total de 2,46 % (15/609).

La prevalencia de hipertensión fue ligeramente mayor en la zona rural en comparación con la urbana. Asimismo, la proporción de hipertensión controlada fue más elevada en la zona urbana. Estas diferencias reflejan variaciones relevantes en las características clínicas de los pacientes según su zona de residencia (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variable N (%)	Zona rural (n = 112)	Zona urbana (n = 497)	Total (n = 609)
Edad, media +/- D.E	66,35 +/- 12,17	64,57 +/- 12,35	64,90 +/- 12,33
Género (femenino)	74 (66,07)	341 (68,61)	415 (68,14)
Régimen (contributivo)	4 (3,57)	19 (3,82)	23 (3,78)
Fumador	4 (3,57)	21 (4,23)	25 (4,11)

Variable N (%)	Zona rural (n = 112)	Zona urbana (n = 497)	Total (n = 609)
Exposición al humo de leña y/o carbón y/o biomasa	17 (15,18)	51 (10,26)	68 (11,17)
Consumo de alcohol	0 (0)	18 (3,07)	18 (2,96)
Hipertensión	71 (63,39)	297 (59,76)	368 (60,43)
Hipertensión controlada	64 (90,14)	283 (94,97)	347 (94,04)

Fuente: elaboración propia.

La tabla 2 muestra los parámetros clínicos y las complicaciones de los pacientes con diabetes, según zona geográfica (rural o urbana). La presión arterial sistólica promedio fue similar en ambas zonas, con $117,05 \pm 12,64$ mmHg en la zona rural y $116,03 \pm 12,95$ mmHg en la urbana, resultando en un promedio total de $116,21 \pm 12,89$ mmHg. La presión arterial diastólica promedio también fue comparable, con $67,19 \pm 5,8$ mmHg en la zona rural y $66,87 \pm 6,07$ mmHg en la urbana, alcanzando un total de $66,92 \pm 6,01$ mmHg.

Los niveles de colesterol total promedio fueron ligeramente más altos en la zona rural ($176,3 \pm 48,52$ mg/dL) en comparación con la urbana ($172,6 \pm 48,67$ mg/dL), con un promedio total de $173,24 \pm 48,62$ mg/dL. El colesterol HDL fue similar en ambas zonas, con $49,4 \pm 12,6$ mg/dL en la rural y $49,66 \pm 18,6$ mg/dL en la urbana, para un promedio total de $49,61 \pm 17,65$ mg/dL. En este aspecto, los niveles de colesterol LDL mostraron una diferencia más notable entre las zonas, siendo ligeramente más altos en la zona rural ($94,77 \pm 42,34$ mg/dL) en comparación con la urbana ($90,77 \pm 42,13$ mg/dL), resultando en un promedio total de $91,51 \pm 42,16$ mg/dL.

La hemoglobina glicosilada promedio fue de $6,07 \pm 1,58$ % en la zona rural y $5,97 \pm 1,76$ % en

la urbana, con un promedio total de $5,98 \pm 1,72$ %. Un 8,93 % de los pacientes en la zona rural y un 9,76 % en la urbana presentaron niveles de HbA1c mayores a 8 %, mientras que un 16,96 % en la zona rural y un 15,45 % en la urbana presentaron niveles mayores a 7 %, totalizando un 15,73 %.

La glicemia en ayuno promedio fue ligeramente más alta en la zona rural ($126,92 \pm 59,62$ mg/dL) que en la urbana ($123,29 \pm 57,13$ mg/dL), con un promedio total de $123,94 \pm 57,56$ mg/dL. El perímetro abdominal y el índice de masa corporal (IMC) fueron similares entre ambas zonas, con un promedio total de $99,84 \pm 0,71$ cm y $28,14 \pm 4,77$ kg/m², respectivamente.

En cuanto a la clasificación del IMC, la mayoría de los pacientes se encontraban en la categoría de sobrepeso (46,96 %) y obesidad grado I (22%). Con respecto a las complicaciones diabéticas, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la población rural y urbana (4,46% vs. 1,61 %, $p < 0,01$). La adherencia al tratamiento fue alta en ambas zonas, siendo ligeramente mayor en la zona rural (98,21 %) en comparación con la urbana (93,76 %), con un total del 94,58 %.

Tabla 2. Parámetros clínicos y complicaciones

Variable	Zona rural (n=112)	Zona urbana (n=497)	Total (n=609)	Valor p
Presión arterial sistólica (mmHg)	117,05 ± 12,64	116,03 ± 12,95	116,21 ± 12,89	0,48
Presión arterial diastólica (mmHg)	67,19 ± 5,80	66,87 ± 6,07	66,92 ± 6,01	0,59
Colesterol total (mg/dL)	176,30 ± 48,52	172,60 ± 48,67	173,24 ± 48,62	0,42
Colesterol HDL (mg/dL)	49,40 ± 12,60	49,66 ± 18,60	49,61 ± 17,65	0,88
Triglicéridos (mg/dL)	151,79 ± 91,86	151,73 ± 87,31	151,74 ± 88,08	0,99
Colesterol LDL (mg/dL)	94,77 ± 42,34	90,77 ± 42,13	91,51 ± 42,16	0,34
Hemoglobina glicosilada (%)	6,07 ± 1,58	5,97 ± 1,76	5,98 ± 1,72	0,56
HbA1c > 8 %, N (%)	10 (8,93)	48 (9,76)	58 (9,60)	0,78
HbA1c > 7%, N (%)	19 (16,96)	76 (15,45)	95 (15,73)	0,69
Glicemia en ayuno (mg/dL)	126,92 ± 59,62	123,29 ± 57,13	123,94 ± 57,56	0,55
Perímetro abdominal (cm)	98,53 ± 9,63	100,14 ± 10,93	99,84 ± 10,71	0,14
Peso (kg)	66,06 ± 10,94	68,06 ± 12,77	67,69 ± 12,47	0,10
Talla (cm)	153,78 ± 9,30	155,42 ± 8,80	155,11 ± 8,90	0,07
IMC (kg/m ²)	27,92 ± 3,86	28,19 ± 4,96	28,14 ± 4,77	0,54
Bajo peso, N (%)	2 (1,79)	8 (1,61)	10 (1,64)	0,89*
Peso normal, N (%)	19 (16,96)	111 (22,33)	130 (21,35)	0,19
Sobrepeso, N (%)	54 (48,21)	233 (46,88)	287 (47,13)	0,79
Obesidad grado I, N (%)	26 (23,21)	108 (21,73)	134 (22,00)	0,72
Obesidad grado II, N (%)	3 (2,68)	30 (6,04)	33 (5,42)	0,14
Obesidad grado III, N (%)	2 (1,79)	14 (2,82)	16 (2,63)	0,52
Creatinina (mg/dL)	0,86 ± 0,21	0,89 ± 0,36	0,88 ± 0,33	0,36
Albuminuria (mg/g)	23,60 ± 15,66	20,93 ± 17,17	21,42 ± 18,04	0,11
Complicaciones diabéticas*, N (%)	5 (4,46)	8 (1,61)	13 (2,13)	0,03
Adherente al tratamiento*	110 (98,21)	466 (93,76)	576 (94,58)	0,04

*Valor de p menor a 0,05.

Fuente: elaboración propia.

La tabla 3 presenta los resultados del análisis bivariado de asociación entre las variables clínicas y la presencia de complicaciones diabéticas. Se observó que la presión arterial sistólica (OR: 1,07; IC 95 %: 1,03–1,11) y la presión arterial diastólica (OR: 1,10; IC 95 %: 1,04–1,18) se asociaron significativamente con mayor prevalencia de complicaciones diabéticas.

Asimismo, la hipertensión arterial controlada se asoció con una menor prevalencia de complicaciones diabéticas (OR: 0,12; IC 95 %: 0,03–0,43).

En cuanto a la zona de residencia, vivir en una zona urbana se asoció con menor prevalencia de complicaciones diabéticas en comparación con residir en zona rural (OR: 0,34; IC 95 %: 0,11–0,97).

Dado que no se realizó análisis multivariado por el bajo número de eventos observados, estas asociaciones deben interpretarse como resultados bivariados y exploratorios.

Tabla 3. Modelo de regresión logística: complicaciones diabéticas

Variable	OR (IC 95 %) bivariado
Presión arterial sistólica (mmHg)	1,07 (1,03–1,11)
Presión arterial diastólica (mmHg)	1,1 (1,04–1,18)
Hipertensión arterial controlada	0,12 (0,03–0,43)
Zona de residencia (urbana)	0,35 (0,11–1,09)

Fuente: elaboración propia.

Discusión

A pesar de los avances en el conocimiento sobre los factores de riesgo de la diabetes y sus complicaciones, existe una brecha significativa en la literatura respecto a cómo estos factores varían según la ubicación geográfica y el contexto cultural. Las comunidades indígenas, como los pacientes crónicos atendidos por la I.P.S. indígena Mallamas, pueden presentar perfiles de riesgo y patrones de complicaciones distintos debido a factores socioeconómicos, estilos de vida y acceso a servicios de salud específicos. La falta de estudios detallados en estas poblaciones impide una comprensión integral de estos fenómenos y el desarrollo de intervenciones efectivas adaptadas a sus necesidades particulares (4–7).

Este estudio evaluó la distribución geográfica de los factores de riesgo y su correlación con las complicaciones de la diabetes en pacientes indígenas de los grupos Pastos y Quillacingas pertenecientes a la I.P.S. indígena Mallamas. Se observó que las características demográficas y clínicas, así como los parámetros clínicos y las complicaciones, variaron significativamente entre las zonas rurales y urbanas. Además, la pertenencia a ciertos resguardos indígenas se asoció con una mayor prevalencia de complicaciones diabéticas, incluyendo enfermedad renal crónica (ERC), dislipidemia y un mayor riesgo cardiovascular (RCV). Estas complicaciones destacan la necesidad de desarrollar estrategias específicas de manejo y prevención ajustadas a las características y necesidades de las poblaciones indígenas.

Nuestros hallazgos concuerdan con estudios previos que han mostrado que la presión arterial elevada es un factor de riesgo significativo para las complicaciones diabéticas. La presión arterial sistólica y diastólica fueron significativamente mayores en pacientes con complicaciones, lo cual es consistente con la literatura existente que identifica la hipertensión como un predictor importante de complicaciones diabéticas. Asimismo, la mayor prevalencia de hipertensión en zonas rurales en comparación con las zonas urbanas podría estar relacionada con diferencias en el acceso a servicios de salud y en el control de la hipertensión en áreas rurales, aspectos que han sido descritos en estudios previos (11–12).

Sin embargo, a diferencia de algunos estudios previos que no encontraron una asociación significativa entre la zona de residencia y las complicaciones diabéticas, nuestro estudio muestra que la residencia en una zona urbana está asociada con una menor prevalencia de complicaciones diabéticas después de ajustar por otros factores de riesgo. Esta discrepancia podría deberse a las características específicas de nuestra población de estudio, que incluye una alta proporción de pacientes indígenas con acceso variable a servicios de salud (13–15).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es su diseño de corte transversal, lo que impide establecer relaciones causales entre los factores de riesgo y las complicaciones diabéticas observadas. Al tratarse de una evaluación en un único momento en el tiempo, no es posible determinar la temporalidad entre la exposición y el desenlace, por lo que los hallazgos deben interpretarse como asociaciones con la prevalencia y no como estimaciones de riesgo o incidencia.

Además, la recolección de datos basada en registros clínicos puede estar sujeta a sesgos de información y posibles errores de registro. La ausencia de datos completos sobre variables socioeconómicas y de estilo de vida, así como la falta de información homogénea sobre la duración de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, pudo haber introducido una confusión residual en las asociaciones observadas.

Otra limitación relevante es el bajo número de eventos identificados (13 pacientes con

complicaciones diabéticas), lo cual reduce la potencia estadística para detectar asociaciones y limita la posibilidad de realizar análisis ajustados robustos. De acuerdo con la recomendación metodológica de contar con al menos 10 eventos por variable predictora, no fue apropiado construir modelos multivariados debido al riesgo de sobreajuste y de obtener estimaciones inestables. En consecuencia, los resultados deben interpretarse como asociaciones bivariadas de carácter exploratorio.

Entre las fortalezas del estudio destacan el tamaño total de la muestra y la inclusión de pacientes provenientes de múltiples zonas geográficas y resguardos indígenas, lo que permite una caracterización amplia de la población atendida en la I.P.S. indígena Mallamas. Este enfoque territorial aporta una visión diferenciada del contexto rural y urbano dentro de las comunidades indígenas, un aspecto poco explorado en la literatura nacional.

Nuestros resultados resaltan la importancia de considerar las diferencias territoriales en la planificación de estrategias de prevención y manejo de la diabetes en comunidades indígenas. En particular, mejorar el acceso y la calidad de los servicios de salud en zonas rurales podría contribuir a un mejor control de la presión arterial y de otros factores cardiometabólicos asociados con la presencia de complicaciones.

Futuras investigaciones deberían centrarse en diseños longitudinales que permitan evaluar la incidencia y la temporalidad, así como en estudios con un mayor número de eventos que posibiliten análisis ajustados más robustos. También será fundamental incorporar variables socioeconómicas, culturales y de acceso a servicios de salud para comprender con mayor profundidad los determinantes estructurales de las complicaciones diabéticas en poblaciones indígenas.

En estudios internacionales, la prevalencia de diabetes tipo 2 en poblaciones indígenas ha sido reportada consistentemente por encima de la media global, con tasas elevadas en adultos indígenas de múltiples regiones (16–17). Asimismo, las complicaciones asociadas con la diabetes, incluidos los eventos cardiovasculares y la retinopatía, parecen ser más frecuentes en comunidades indígenas que en las poblaciones no indígenas (18–19). En el contexto canadiense, se ha

enfaticado que las tasas de diagnóstico, control y complicaciones de la diabetes no deben diferir del manejo ofrecido a la población general (20).

Investigaciones realizadas en comunidades indígenas de América Latina, Canadá y Australia han demostrado que la coexistencia de hipertensión, obesidad abdominal y dislipidemia incrementa significativamente el riesgo de enfermedad renal crónica y eventos cardiovasculares mayores en estos grupos (21–23). Asimismo, se ha descrito que la residencia en áreas rurales con limitada infraestructura sanitaria se asocia con menor control metabólico y mayor progresión de complicaciones microvasculares (24–25). Estos hallazgos refuerzan la importancia de interpretar nuestros resultados dentro de un marco de inequidades estructurales en salud, destacando la necesidad de intervenciones culturalmente pertinentes y de estrategias de atención primaria fortalecidas en territorios indígenas.

Este estudio aporta información relevante sobre la distribución geográfica de los factores de riesgo cardiometabólicos y la prevalencia de complicaciones diabéticas en una población indígena. Se observó que la hipertensión arterial y la zona de residencia se asociaron con la presencia de complicaciones diabéticas.

Estos hallazgos, aunque de carácter exploratorio debido al bajo número de eventos y al diseño transversal del estudio, sugieren la importancia de considerar las diferencias territoriales en la planificación de intervenciones de prevención y manejo de la diabetes. En particular, las estrategias de atención deben adaptarse a las características sociodemográficas, culturales y de acceso a los servicios de salud propias de las poblaciones rurales y urbanas dentro de las comunidades indígenas.

Contribución de los autores

William Rojas García: conceptualización, curaduría de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original; Christian Danilo Perugache Rosero: análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original; Karen Giselle Lasso Latorre: adquisición de recursos, investigación, validación, redacción (revisión/corrección); Emilia Burgos Rodríguez:

curaduría de datos, análisis formal, metodología, visualización, redacción (revisión/corrección); Darío Sebastián López Delgado: análisis formal, investigación, supervisión, redacción (revisión/corrección).

Implicaciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y las pautas nacionales actuales para la recolección de datos de salud en humanos. Dado que se utilizó un estudio de corte transversal basado únicamente en los datos previamente recopilados de las historias clínicas, la confidencialidad, el anonimato y la privacidad de la información personal de los pacientes estaban garantizados. Ninguna otra intervención o estudio adicional se realizó fuera del protocolo de atención habitual y los datos recopilados se analizaron únicamente con fines académicos y de salud pública. También se tuvo en cuenta que muchos de los participantes provienen de comunidades indígenas y, por lo tanto, se respetaron sus derechos culturales y sociales. Considerando un enfoque sensible al contexto y evitando la estigmatización o el mal uso de la información.

Declaración de fuentes de financiación

Este estudio no recibió financiación externa. Los autores realizaron la investigación sin apoyo económico de instituciones públicas, privadas ni sin fines de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relacionados con la realización de este estudio ni con la publicación de sus resultados.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Durante la preparación del manuscrito se utilizó una herramienta de inteligencia artificial exclusivamente como apoyo para la edición del lenguaje, incluyendo correcciones gramaticales y mejoras en la claridad del texto. No se empleó inteligencia artificial para el diseño del estudio, el

análisis estadístico, la interpretación de resultados ni la generación de contenido científico original. Todas las decisiones metodológicas y las conclusiones fueron realizadas por los autores.

Declaración de datos abiertos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Harris S, Tompkins JW, TeHiwi B. Call to action: A new path for improving diabetes care for Indigenous peoples, a global review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:120–133. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.11.022>
- [2] Young TK. Diabetes mellitus among Native Americans in Canada and the United States: An epidemiological review. *Am J Hum Biol.* 1993;5(4):399–413. <https://doi.org/10.1002/ajhb.1310050405>
- [3] Longstreet DA, Heath DL, Panaretto KS, Vink R. Correlations suggest low magnesium may lead to higher rates of type 2 diabetes in Indigenous Australians. *Rural Remote Health.* 2007;7(4):843. <https://doi.org/10.22605/RRH843>
- [4] Naqshbandi M, Harris SB, Esler JG, Antwi-Nsiah F. Global complication rates of type 2 diabetes in Indigenous peoples: A comprehensive review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;82(1):1–17. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.07.017>
- [5] Bream KDW, Breyre A, Garcia K, Calgua E, Chuc JM, Taylor L. Diabetes prevalence in rural Indigenous Guatemala: A geographic-randomized cross-sectional analysis of risk. *PLoS One.* 2018;13(8):e0200434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200434>
- [6] Monnier L, Colette C, Owens DR. Type 2 diabetes: A well-characterised but suboptimally controlled disease. *Can we bridge the divide? Diabetes Metab.* 2008;34(3):207–216. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.01.011>
- [7] Hu H, Huff CD, Yamamura Y, Wu X, Strom SS. The relationship between Native American ancestry, body mass index and diabetes risk among Mexican-Americans. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141260>
- [8] UK Government. Adult obesity and type 2 diabetes. London: GOV.UK; 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/adult-obesity-and-type-2-diabetes>
- [9] Saleem Z, Saeed H, Khan ZA, Khan MIH, Hashmi FK, Islam M, et al. Association of hypertension and dyslipidaemia with increasing obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz J Pharm Sci.* 2019;55:e18136. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000118136>
- [10] Jobe M, Mactaggart I, Bell S, Kim MJ, Hydera A, Bascaran C, et al. Prevalence of hypertension, diabetes, obesity, multimorbidity, and related risk factors among adult Gambians: A cross-sectional nationwide study. *Lancet Glob Health.* 2024;12(1):e55–e65. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00508-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00508-9)
- [11] Mehler PS, Jeffers BW, Estacio RO, Schrier RW. Associations of hypertension and complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Hypertens.* 1997;10(2):152–161. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(96\)00344-5](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(96)00344-5)
- [12] Turner RC, Holman RR, Matthews DR, Bassett PA, Coster R, Stratton IM, et al. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens.* 1993;11(3):309–317. <https://doi.org/10.1097/00004872-199303000-00012>
- [13] Ahmed A, Amin H, Drenos F, Sattar N, Yaghootkar H. Genetic evidence strongly supports managing weight and blood

- pressure in addition to glycemic control in preventing vascular complications in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(10):1783–1791. <https://doi.org/10.2337/dc23-0855>
- [14] Tai TY, Chuang LM, Chen CJ, Lin BJ. Link between hypertension and diabetes mellitus: Epidemiological study of Chinese adults in Taiwan. *Diabetes Care*. 1991;14(11):1013–1020. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.11.1013>
- [15] Solini A, Zoppini G, Orsi E, Fondelli C, Trevisan R, Vedovato M, et al. Resistant hypertension in patients with type 2 diabetes: Clinical correlates and association with complications. *J Hypertens*. 2014;32(12):2401–2410. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000350>
- [16] Claussen C, Papadimos E, Magliano DJ, Hotu C, Monteith H, Shah B, et al. Prevalence of type 2 diabetes among global Indigenous adult populations: A systematic review. *Diabetologia*. 2025;69(3):582–599. <https://doi.org/10.1007/s00125-025-06624-y>
- [17] International Diabetes Federation. *Diabetes and indigenous peoples: IDF diabetes atlas report*. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2023.
- [18] O’Dea K. Westernization, insulin resistance and diabetes in Australian Aborigines. *Med J Aust*. 1991;155(4):258–264. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1991.tb142236.x>
- [19] Campbell RJ, Sutherland R, Khan S, Doliszny KM, Hooper PL, Slater M, et al. Diabetes-induced eye disease among First Nations people in Ontario: A longitudinal, population-based cohort study. *CMAJ* Open. 2020;8(2):E282–E288. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20200005>
- [20] Crowshoe L, Dannenbaum D, Green M, Henderson R, Naqshbandi Hayward M, Toth E. Type 2 diabetes and Indigenous peoples. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S296–S306. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.022>
- [21] Lucero AA, Lambrick DM, Faulkner JA, Fryer S, Tarrant MA, Poudevigne M, et al. Modifiable cardiovascular disease risk factors among Indigenous populations. *Adv Prev Med*. 2014;2014(1):547018. <https://doi.org/10.1155/2014/547018>
- [22] Hoy WE, Mott SA, McDonald SP. An expanded nationwide view of chronic kidney disease in Aboriginal Australians. *Nephrology (Carlton)*. 2016;21(11):916–922. <https://doi.org/10.1111/nep.12798>
- [23] Bruce SG, Riediger ND, Zacharias JM, Young TK. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2010;31(1):5–11. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.31.1.05>
- [24] Jernigan VBB, Duran B, Ahn D, Winkleby M. Changing patterns in health behaviors and risk factors related to cardiovascular disease among American Indians and Alaska Natives. *Am J Public Health*. 2010;100(4):677–683. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2009.164285>
- [25] Jiang L, Manson SM, Beals J, Henderson WG, Huang H, Acton KJ, et al. Translating diabetes prevention in American Indian communities. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2027–2034. <https://doi.org/10.2337/dc12-1250>

Artículo original

Revisión sistemática

Revisión sistemática de cuestionarios validados en español para medir adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2: análisis de fiabilidad interna

Mayerly Zapata Rodríguez ¹, Jacqueline Seiglie ²

¹Asociación Colombiana de Endocrinología, Colombia

²Massachusetts General Hospital, Boston, MA, Estados Unidos

Cómo citar: Zapata Rodríguez M, Seiglie J. Revisión sistemática de cuestionarios validados en español para medir adherencia al tratamiento en diabetes mellitus tipo 2: análisis de fiabilidad interna. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e1008. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.1008>

Recibido: 10/Noviembre/2025

Aceptado: 15/Marzo/2026

Publicado: 09/Junio/2026

Resumen

Contexto: la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas con mayor impacto en la salud pública a nivel mundial. Las proyecciones actualizadas indican que la prevalencia y la mortalidad asociadas a esta enfermedad seguirán en aumento, especialmente en América Latina. A pesar de los avances en el tratamiento, se considera que solo uno de cada tres pacientes consigue una hemoglobina glicosilada (A1c) menor del 7 %. Por lo tanto, la adherencia al tratamiento es un aspecto fundamental en el manejo de los pacientes que viven con DM2.

Objetivo: determinar la fiabilidad de los cuestionarios validados en español para medir la adherencia terapéutica en pacientes con DM2.

Metodología: se realizó una revisión sistemática en las bases de datos Medline, Scopus, LILACS y SciELO, siguiendo las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se incluyó literatura publicada en inglés y español hasta enero de 2024. Se seleccionaron estudios que presentaran cuestionarios validados en español con medidas de consistencia interna (alfa de Cronbach).

Resultados: se identificaron ocho cuestionarios validados en español. El número de ítems varió entre 8 y 30, mientras que el tamaño de la muestra para su validación osciló entre 40 y 500 pacientes. El coeficiente alfa de Cronbach fue alto en el MBG (Martín-Bayarre-Grau Questionnaire), el ARMS-e (Adherence to Refill and Medication Scale-español) y la EATDM-III (Escala de Adherencia al Tratamiento de la DM2-Versión III); moderado en la ATTA (Attitude Toward Treatment Adherence); y bajo en la MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale), el AFCEP (Análisis Factorial de Componentes Principales),

Destacados

- Identificación de cuestionarios validados en español para medir la adherencia terapéutica en pacientes con DM2.
- Evaluación de la fiabilidad de los instrumentos a través del coeficiente alfa de Cronbach.
- Recomendaciones para la selección del instrumento más adecuado según las características de la población.
- Énfasis en la utilidad de continuar investigando la cuantificación de la adherencia.

 **Correspondencia:** Mayerly Zapata Rodríguez, Consultorio Médico, Carrera 5 número 7-80 local 115, Cota, Cundinamarca, Colombia. Correo-e: mayomed2@gmail.com

el SMP-T2D (Self-Management Profile for Type 2 Diabetes) y el BMQ-e (Beliefs About Medicines Questionnaire-español). La mayoría de los cuestionarios fueron validados en España, México o Cuba.

Conclusiones: la fiabilidad de los cuestionarios de adherencia es heterogénea. Los cuestionarios MBG, ARMS-e y EATDM-III presentan una consistencia interna aceptable y son opciones que podrían ser consideradas al momento de medir y hacer seguimiento de la adherencia.

Palabras clave: adherencia terapéutica, diabetes mellitus tipo 2, validación español, validez interna, coeficiente alfa, inercia.

Systematic review of validated Spanish-language questionnaires for measuring treatment adherence in type 2 diabetes mellitus: Analysis of internal reliability

Abstract

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition with substantial global public health implications, characterized by rising prevalence and mortality rates, particularly in Latin America. Despite advancements in treatment, fewer than one-third of individuals with T2DM achieve a haemoglobin A1c (HbA1c) level below 7%. Medication adherence is a key contributor to poor glycemic outcomes, highlighting the need for strategies that enhance adherence to diabetes therapy.

Purpose: To determine the reliability of Spanish validated questionnaires measuring therapeutic adherence in patients with T2DM.

Methodology: A systematic review was conducted using the Medline, Scopus, LILACS, and SciELO databases, following the PRISMA guidelines, and including studies published up to January 2024. Studies presenting questionnaires validated in Spanish with measures of internal consistency (Cronbach's alpha) were selected.

Results: Eight questionnaires validated in Spanish were identified, ranging from 8 to 30 items in length, with study sample sizes varying between 40 and 500 patients. The Cronbach's alpha coefficient was high for the MBG (Martín-Bayarre-Grau Questionnaire), the ARMS-e (Adherence to Refill and Medication Scale-Spanish version), and the EATDM-III (Type 2 Diabetes Mellitus Treatment Adherence Scale, Version III), moderate for the ATTA (Attitude Toward Treatment Adherence), and low or unacceptable for the MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale), the AFPC (Principal Component Factor Analysis), the SMP-T2D (Self-Management Profile for Type 2 Diabetes), and the BMQ-e (Beliefs About Medicines Questionnaire-Spanish version). The majority of the questionnaires were validated in Spain, Mexico, or Cuba.

Conclusions: The reliability of adherence questionnaires varied significantly. MBG, ARMS-e, and EATDM-III demonstrate acceptable internal consistency and are suitable options for measuring and monitoring adherence.

Keywords: Medication adherence, diabetes mellitus, type 2, validation (spanish), internal validity, alpha coefficient, inertia.

Highlights

- Identification of Spanish-validated questionnaires for measuring adherence in T2DM.
- Evaluation of instrument reliability through Cronbach's alpha coefficient.
- Recommendations for selecting the most appropriate instrument based on population characteristics.
- Emphasis on the need for future research to improve adherence measurement.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que la cifra de personas que viven con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) asciende a 589 millones de adultos entre los 20 y 79 años. Para los años 2030 y 2050, estas cifras podrían alcanzar los 643 millones y los 853 millones, respectivamente. La prevalencia global es del 11,1 % de la población y, para América Central y América del Sur, la prevalencia regional, considerando la información de 16 países, es de 10 %, lo que equivale a 35,4 millones de personas que viven con diabetes. Con respecto a la mortalidad, la DM2 se asocia anualmente con 3,4 millones de fallecimientos a nivel global y 224 000 en Latinoamérica (1). Igualmente, para el año 2019, la carga de enfermedad asociada a la DM2, en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), resultó ser de 1874,6 AVAD por 100 000 adultos en 2019, en las Américas, siendo un 29 % más alta que las estimaciones globales (2).

A pesar de que los avances en el tratamiento de la DM2 son significativos, se estima que solo entre el 30,1 % y el 36 % de los pacientes tienen una hemoglobina glicosilada (A1c) menor del 7 % (3). El pobre control glicémico conduce a complicaciones como amputaciones no traumáticas, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y constituye la primera causa de ceguera. Estas complicaciones pueden derivar en el fallecimiento de los pacientes, siendo las causas más frecuentes la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (4).

El control subóptimo de los pacientes es el resultado de complejos procesos en los que la inercia terapéutica y la falta de adherencia contribuyen al incumplimiento de las metas de control. La adherencia, de acuerdo con el concepto propuesto

por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se refiere al “grado en que el comportamiento de una persona (tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios en el estilo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas con un prestador de asistencia sanitaria” (5).

En Latinoamérica, el cuestionario Morinsky (MMA-4), uno de los tests más utilizados para este fin, reporta porcentajes de adherencia del 27% para Perú, del 47 % para Colombia, del 51,72 % para Chile, del 45,2 % para Ecuador, del 56 % para Uruguay y del 39 % para Paraguay (6–13).

Actualmente, múltiples cuestionarios validados en español permiten medir la adherencia. La fiabilidad de un cuestionario es una característica cuantitativa que mide la confianza en los datos obtenidos, así como la coherencia interna, mediante el coeficiente alfa de Cronbach (α) (11). El objetivo de esta revisión fue determinar la fiabilidad de los cuestionarios validados en español para medir la adherencia terapéutica en pacientes con DM2.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática y una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Scopus, LILACS y SciELO, siguiendo las directrices de la declaración Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (12). Se seleccionaron artículos con cuestionarios que midieran la adherencia en pacientes con DM2 y que hubieran sido validados en español. Se incluyeron todos los artículos publicados hasta el 20 de enero de 2024. Se identificó la consistencia interna de los cuestionarios y se seleccionaron aquellas publicaciones que incluyeran la medida de alfa de Cronbach dentro de sus características (figura 1, tabla 1).

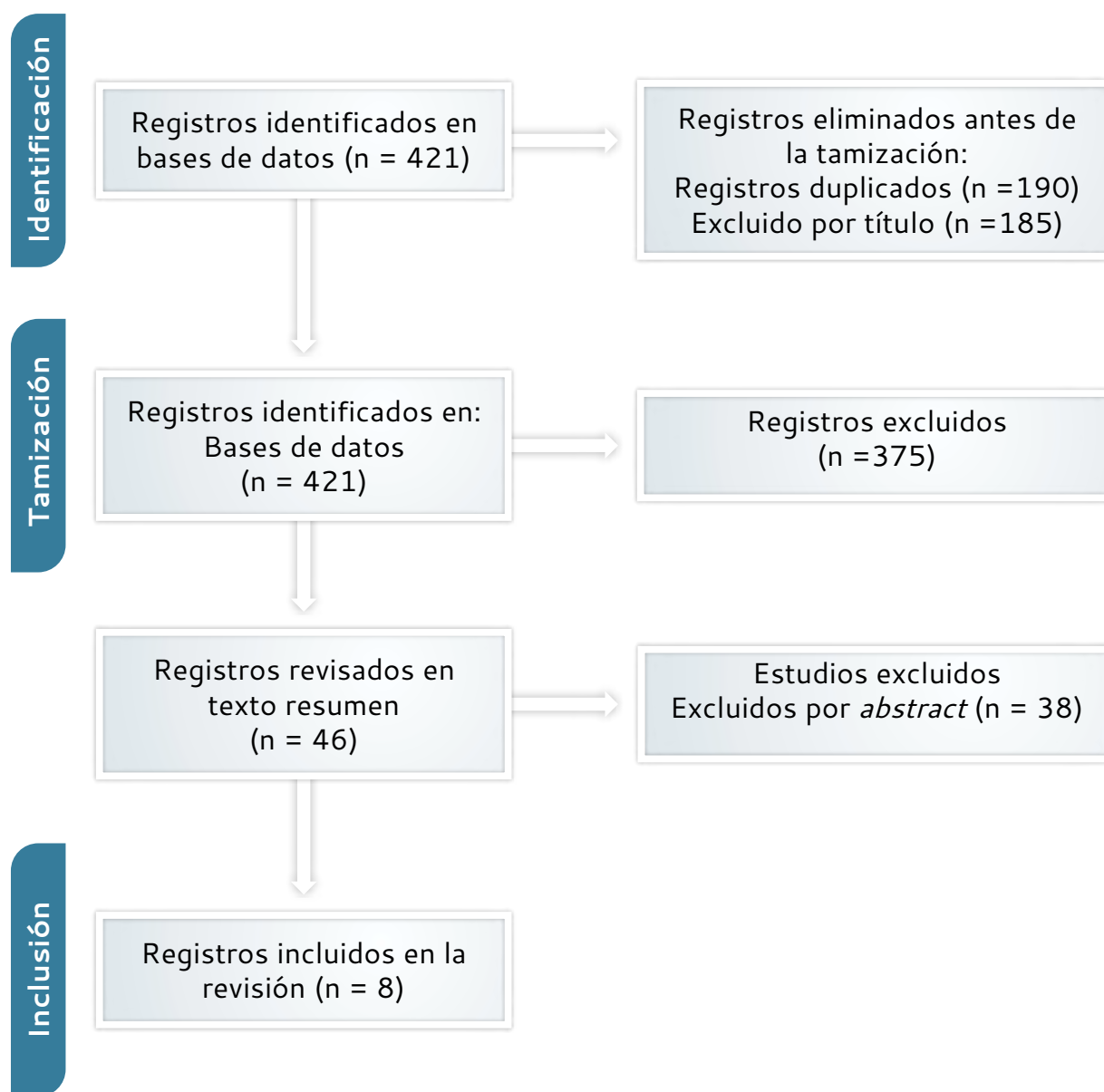


Figura 1. Flujograma PRISMA de los estudios incluidos en la revisión

Fuente: elaboración propia

El valor alfa de Cronbach (α) se interpreta de la siguiente forma: por debajo de 0,5 muestra un nivel de fiabilidad no aceptable; entre 0,5 y 0,6, un nivel pobre; entre 0,6 y 0,7, un nivel débil; entre

0,7 y 0,8, un nivel aceptable; entre 0,8 y 0,9, un nivel bueno, y un valor superior a 0,9 indica un nivel excelente (11).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en bases de datos

Bases de datos	Resultado	Estrategia
MEDLINE	85	((("surveys and questionnaires"[Mesh Terms] OR "questionnaire"[Title/Abstract]) AND ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms] OR "type 2 diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes mellitus type 2"[All Fields]))) AND (Spanish)) AND (validation)
Scopus	322	(TITLE-ABS-KEY ("medication adherence") AND TITLE-ABS-KEY ("Diabetes mellitus, type 2") AND TITLE-ABS-KEY (questionnaires)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "art")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Spanish"))
LILACS	12	(Diabetes Mellitus, Type 2) AND (medication adherence) AND (questionnaires) AND (db.:(LILACS)) AND la:("end" OR "es"))
SciELO	2	adherencia AND cuestionario AND Diabetes Mellitus, Tipo 2 AND validación AND español

Fuente: elaboración propia.

Resultados

Se identificaron ocho cuestionarios utilizados para medir la adherencia terapéutica en pacientes con DM2 y otras enfermedades crónicas (figura 2, tabla 2).

Las características principales de los instrumentos incluidos se resumen en la tabla 2.

El número de ítems de los cuestionarios osciló entre 8 para la MMAS-8 (13) y 30 para la EATDM-III (14). El tamaño de la muestra (n) varió entre 500 pacientes en el estudio AFCP (15) y 40 sujetos en el estudio ARMS-e (16).

Todos los estudios incluidos presentaron medidas de fiabilidad cuantificadas mediante el

coeficiente alfa de Cronbach. El coeficiente más alto se encontró en los tres cuestionarios MBG (17), ARM-e (16) y EATDM (14); un valor de confiabilidad débil se observó en ATTA (18); un nivel pobre en AFCP (15), SMP (19) y BMQ (20); y un nivel de fiabilidad no aceptable para el test MMAS-8 (13).

La mayoría de los cuestionarios fueron desarrollados y validados en España (ARMS-e, MMAS-8, EATDM-III), México (ATTA y SMP-T2D) o Cuba (MBG), mientras que uno fue desarrollado en Colombia (AFCP) y otro en Estados Unidos (BMQ-e), el cual fue adaptado para poblaciones latinas.

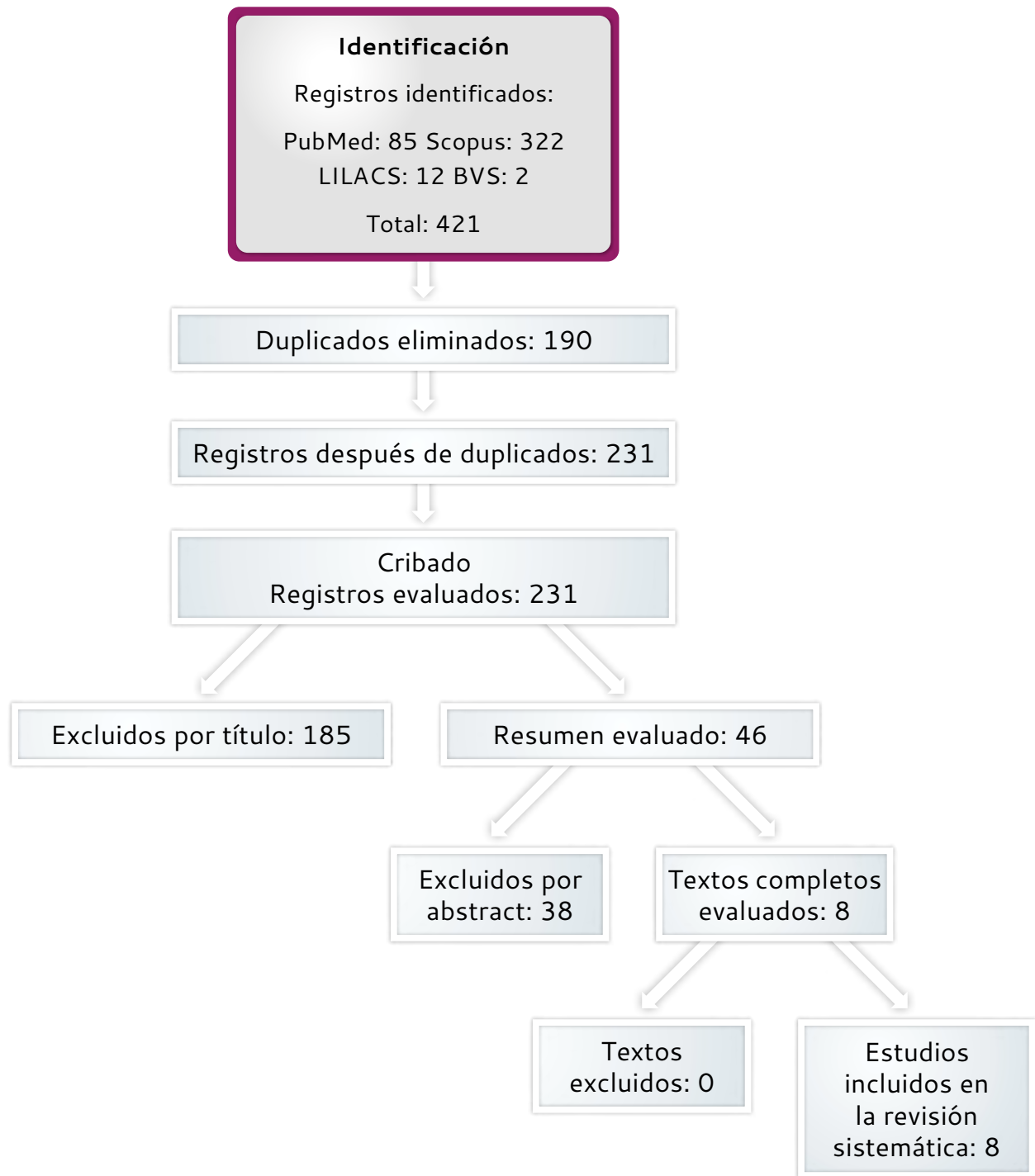


Figura 2. Proceso de identificación de artículos

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Test	1er autor	Año	Items	Cronbach-consistencia interna	Población	Enfermedad	Factibilidad
ARMS-e	González-Bueno (16)	2017	12	Validado 0,814 (21)	40	DM2, HTA, HIPERLIPIDEMIA	España. Adaptación útil en pacientes adultos mayores y de bajo nivel cultural, breve, sencilla, útil en pacientes pluripatológicos. Permite individualizar posibles intervenciones en función de las barreras detectadas.
MBG	Martín (17)	2008	12	0,889	114	HTA *Usado posteriormente en enfermedades crónicas (22)	Cuba. Test fácil de aplicar, con enunciados fáciles de entender, de bajo costo, autoadministrado. Tamaño medio y fácil interpretación de resultados. Martín <i>et al</i> , (2008), con tres niveles: adherencia total (de 38 a 48 pts.), adherencia parcial (18 a 37 pts.) y no adherencia (de 0 y 17 pts.)
MMAS-8	Martínez-P (13)	2021	8	0,4	239	DM2	España. Con una versión adaptada de la escala de Morisky evidenció una consistencia interna baja.
EATDM III	Urzúa-M (14)	2015	30	0,85	274	DM2	Chile. Su aplicación podría ser positiva en los consultorios de atención primaria de salud.
ATTA	Prado-A (18)	2009	11	0,74	238	DM2	México. Evaluó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de dos cuestionarios con medidas indirectas usando conteo de pastillas como estándar de oro.

AFCP	Romero (15)	2020	13	0,61	500	DM2 E HTA	Colombia. Instrumento de 13 ítems, que llevan a determinar 5 factores de indicador de cumplimiento. Pacientes que asistieron durante los últimos 6 meses con valoración y clasificación por enfermería.
SMP-T2D	Galván-F (19)	2017	9	0,561	145	DM2 E HTA	México. El SMP-T2D, que mide la autogestión en pacientes con DM2, modificado y adaptado al español, también en pacientes con DM2 e HTA.
BMQ-e	Jiménez (20)	2017	18	0,6-0,7	73	DM2	Estados Unidos. La versión en español del cuestionario BMQ es adecuada para evaluar las creencias sobre los medicamentos en pacientes latinos con DM2 en los EU, y puede contribuir a identificar a aquellos que presentan falta de adherencia al tratamiento farmacológico por razones distintas al costo directo de los medicamentos.

ARMS-e: Adherence to Refill and Medication Scale-español; MBG: Martin-Bayarre-Grau; MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; EATDM-III: Escala de Adherencia al Tratamiento de la DM2-Versión III; ATTA: Attitude Toward Treatment Adherence; AFCP: Análisis Factorial de Componentes Principales; SMPT2D: Self-Management Profile for Type 2 Diabetes; BMQ-e: Beliefs About Medicines Questionnaire-español.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

La diversidad en los resultados de fiabilidad sugiere que la medición de la adherencia es un constructo complejo y multifacético. Factores como las características de la población estudiada, el contexto cultural y la metodología utilizada en la validación pueden influir en la consistencia interna de los instrumentos y deben ser tenidos en cuenta

al momento de seleccionar el instrumento. En esta revisión se evidenció que cuestionarios como el MBG, el ARMS-e y la EATDM-III presentan una consistencia interna aceptable, 0,889, 0,814 y 0,850 respectivamente. Algunos cuestionarios, como el ARMS-e, han demostrado ser útiles en poblaciones específicas, como pacientes mayores y con bajo nivel cultural, lo que resalta la importancia de considerar las características de los pacientes (16).

La presente revisión se centra específicamente en cuestionarios validados en contextos de habla hispana, lo que la convierte en una fuente de referencia para profesionales de la salud que trabajan con poblaciones latinas, ya que proporciona una evaluación de la fiabilidad de los cuestionarios disponibles en español.

Dentro de las limitaciones, la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, determinada por la edad, el nivel educativo, las diferentes comorbilidades y las metodologías de validación, dificulta la comparación directa de los resultados de fiabilidad.

La revisión se limita a cuestionarios disponibles en español, lo que puede no reflejar de forma completa la disponibilidad de instrumentos disponibles en otros idiomas.

La selección de un instrumento adecuado para medir la adherencia terapéutica es fundamental para identificar a los pacientes en riesgo de no adherencia y para diseñar intervenciones efectivas. Los cuestionarios con alta consistencia interna, como el MBG, el ARMS-e y la EATDM-III, pueden ser preferibles para la investigación y la práctica clínica, aunque debe tenerse en cuenta la necesidad de solicitar autorización de uso por derechos de autor cuando se utilice con intereses de investigación.

La inversión en la validación y adaptación de instrumentos de medición de la adherencia terapéutica en diferentes contextos culturales es esencial para garantizar la equidad en la atención médica. Adicionalmente, los estudios futuros deben evaluar la utilidad de combinar diferentes métodos de medición de la adherencia terapéutica, como cuestionarios, conteo de pastillas, registros electrónicos de salud y el uso de aplicaciones, para obtener una evaluación más completa y precisa.

Conclusiones

La fiabilidad de los cuestionarios de adherencia es heterogénea. Los cuestionarios MBG, ARMS-e y EATDM-III presentan una consistencia interna aceptable y son opciones que podrían ser consideradas al momento de llevar a la práctica la decisión de medir la adherencia. El proceso de buscar estrategias que contribuyan a la adherencia

es, por lo tanto, dinámico, en el que intervienen el paciente, su entorno y el profesional de la salud. Esta dinámica contribuye a vencer la inercia terapéutica, conduciendo a alcanzar mejores resultados en salud, cumpliendo las metas en el tratamiento y llevando a potencializar la sinergia de todas las medidas farmacológicas y no farmacológicas en el manejo de la DM2.

La alfabetización en salud se ha relacionado positivamente con la adherencia (14). Por lo tanto, es necesario disponer de cuestionarios adecuados para pacientes con diferentes niveles socioculturales, con una estructura que facilite un abordaje multidimensional de la falta de adherencia, permitiendo individualizar intervenciones según las barreras identificadas en cada paciente.

La adherencia constituye uno de los factores diferenciales en el manejo de la DM2. Adquirir el hábito de medir la adherencia en la práctica clínica permite instaurar medidas que impacten el tratamiento de los pacientes, independientemente de la opción utilizada (autorreporte, cuestionarios de satisfacción, cuestionarios de adherencia e incluso opciones digitales). Conocer la validación del cuestionario de preferencia para la población objetivo es lo ideal. Aunque no siempre es posible, se debe analizar a qué poblaciones se pueden extrapolar las características de un cuestionario.

Las mediciones asociadas con la calidad de vida y la satisfacción dan cuenta de la importancia del empoderamiento y la participación activa de los pacientes en su tratamiento, aspectos que también deben ser considerados.

Tener herramientas prácticas incentiva la medición de la adherencia. Al momento de escoger un método para valorar la adherencia, conocer el coeficiente alfa es útil, pues permite comparar el alcance y el rendimiento de los diferentes cuestionarios. Esta simple, pero relevante, acción impactará en el manejo integral y en el tratamiento de los pacientes que viven con DM2.

Contribución de los autores

Mayerly Zapata: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Jacqueline Seiglie: conceptualización, análisis formal, investigación,

metodología, escritura (borrador original), (correcciones de edición).

Implicaciones éticas

No existen implicaciones éticas que declarar.

Declaración de fuentes de financiación

Las autoras no recibieron recursos para la escritura ni para la publicación del presente artículo.

Conflictos de interés

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

No se realizó uso de la inteligencia artificial en la elaboración del artículo.

Declaración de datos abiertos

Las autoras declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 11th ed. Brussels; 2025 [cited 2025 Jun 2]. <https://diabetesatlas.org>
- [2] Cousin E, Schmidt MI, Ong KL, Lozano R, Afshin A, Abushouk AI, *et al.* Burden of diabetes and hyperglycaemia in adults in the Americas, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):655–667. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00186-3](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00186-3)
- [3] Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, Lavalle F, Ramachandran A, Mbanya JC, *et al.* Persistent poor glycaemic control in individuals with type 2 diabetes in developing countries: 12 years of real-world evidence of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Diabetologia.* 2020;63(4):711–721. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05078-3>
- [4] Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia edición 2019 [Internet]. *Rev Asoc Latinoam Diabet.* 2019;118. https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
- [5] Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud;2004:202 p. <https://iris.paho.org/items/8fd0be4a-fa54-4adf-bb0e-6fa5e797aa3f>
- [6] Alcaíno Díaz DE, Bastías Rivas NDC, Benavides Contreras CA, Figueroa Fuentealba DC, Luengo Martínez CE. Achievement of the pharmacological treatment of diabetes mellitus type 2 in the elderly: Influence of familiar factors. *Gerokomos.* 2014;25(1):9–12. <https://doi.org/10.4321/S1134-928X2014000100003>
- [7] Calderón Barahona GM, Candray Calderón KM, García Landaverde VM, Salinas Guerrero RE. Diferencias y similitudes en la adherencia terapéutica en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial en Latinoamérica. *Crea Ciencia.* 2020;12(2):9–20. <https://doi.org/10.5377/creaciencia.v12i2.10165>
- [8] Trejo-Bastidas NX, Eraso-Paredes JJ, Contreras-Martínez HJ. Adherencia farmacológica de pacientes con diabetes mellitus en un programa de nefroprotección: una responsabilidad compartida. *CES Medicina.* 2020;34(1):3–13. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.1>
- [9] Bello Escamilla NV, Montoya Cáceres PA. Adherencia al tratamiento farmacológico en adultos mayores diabéticos tipo 2

- y sus factores asociados. *Gerokomos*. 2017;28(2):73–77.
- [10] Velarde Gutierrez LE. Adherencia al tratamiento farmacológico de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en Establecimientos de Salud de primer nivel de Atención del Distrito Independencia [Tesis]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
- [11] Oviedo HC, Campo-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2005;34(4):572–80.
- [12] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- [13] Martinez-Perez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gomez F, Hernández-Rizo JL, Borrás-Gallen A, Gil-Guillen VF, *et al*. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Primaria*. 2021;53(2):101942. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.09.007>
- [14] Urzúa A, Cabrera C, González C, Arenas P, Guzmán M, Caqueo-Úrizar A, *et al*. Análisis preliminares de la versión adaptada en población chilena de la escala de adherencia terapéutica en diabetes mellitus tipo 2-EATDM-III. *Rev Med Chile*. 2015;143(6):733–743. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000600006>
- [15] Guevara SLR, Parra DI, Diaz ZMR, Rojas LZ. Validation of an instrument to measure treatment adherence in hypertension and diabetes. *Revista Cuidarte*. 2020;11(3):e1062. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.1062>
- [16] González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in poly pathological patients. *Aten Primaria*. 2017;49(8):459–464. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2016.11.008>
- [17] Martín Alfonso L, Bayarre Vea HD, Grau Ábalo JA. Validación del cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica en hipertensión arterial. *Rev Cubana Salud Pública*. 2008;34(1).
- [18] Prado-Aguilar CA, Martínez YV, Segovia-Bernal Y, Reyes-Martínez R, Arias-Ulloa R. Performance of two questionnaires to measure treatment adherence in patients with Type-2 Diabetes. *BMC Public Health*. 2009;9:38. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-38>
- [19] Galván Flores GM, Gallegos Carrillo K, Palomo Piñon S, Sánchez García S, Cuadros Moreno J, Martínez Olivares MV, *et al*. Adaptación y validación al español del cuestionario SMP-T2D para evaluar la autogestión de la hipertensión arterial más diabetes tipo 2: PAG-DT2+HTA. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2017;34(4):165–175. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2017.06.003>
- [20] Jimenez K, Vargas C, Garcia K, Guzman H, Angulo M, Billimek J. Evaluating the validity and reliability of the beliefs about medicines questionnaire in low-income, spanish-speaking patients with diabetes in the United States. *Diabetes Educator*. 2017;43(1):114–124. <https://doi.org/10.1177/0145721716675740>
- [21] Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value in Health*. 2009;12(1):118–123. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x>
- [22] González Lucario O. Adherencia terapéutica y funcionalidad familiar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de la consulta externa de medicina familiar en el Centro Médico “Lic. Adolfo López Mateos” [tesis]. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México; 2013.

Anexos

Cuestionario de Adherencia a la Recogida y Administración de la Medicación (ARMS-e)

Responda a las preguntas con una de las siguientes respuestas: Nunca, algunas veces, casi siempre o siempre.

1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas? a
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas? a
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado? b
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas? b
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico? a
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor? a
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal? a
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido? a
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuándo se toma más o menos pastillas de las que debería)? a
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día? a
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero? b
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben? b

(a) Ítems relacionados con la administración de la medicación (b). Ítems relacionados con la recogida de la medicación.

Se asigna un valor de 1 a 4 a cada una de las posibilidades de respuesta nunca: 1; algunas veces: 2; casi siempre: 3; o siempre: 4.

Menores puntuaciones indican mejor adherencia, sin embargo, no se ha definido punto de corte de paciente adherente o no.

Cuestionario MBG (Martín-Bayarre-Grau) para evaluar la adherencia terapéutica

Afirmaciones	Siempre	Casi siempre	A veces	Casi nunca	Nunca
1. Toma los medicamentos en el horario establecido.					
2. Se toma todas las dosis indicadas.					
3. Cumple las indicaciones relacionadas con la dieta.					
4. Asiste a las consultas de seguimiento programadas.					
5. Realiza los ejercicios físicos indicados.					
6. Acomoda sus horarios de medicación a las actividades de su vida diaria.					

7. Usted y su médico, deciden de manera conjunta, el tratamiento a seguir.					
8. Cumple el tratamiento sin supervisión de su familia o amigos.					
9. Lleva a cabo el tratamiento sin realizar grandes esfuerzos.					
10. Utiliza recordatorios que faciliten la realización del tratamiento.					
11. Usted y su médico analizan cómo cumplir el tratamiento.					
12. Tiene la posibilidad de manifestar su aceptación del tratamiento que ha prescrito su médico.					

Considerando como adherentes totales a quienes obtienen entre 38 y 48 puntos, como adherentes parciales a quienes obtienen entre 18 y 37 puntos y como no adherentes a quienes obtienen entre 0 y 17 puntos. Para calcular la puntuación,

se asignó el valor de 0 a la opción "nunca", 1 a "casi nunca", 2 a "a veces", 3 a "casi siempre" y 4 a "siempre", siendo 48 el puntaje máximo posible de alcanzar.

Escala de Adherencia al Tratamiento de Morisky (MMAS-8)

Pregunta	Opción de respuesta	Puntaje
¿Algunas veces se le olvida tomar su medicina para la diabetes mellitus?	Si	
	No	
Las personas a veces dejan de tomar sus medicamentos por razones diferentes al olvido. Pensando en las últimas dos semanas, ¿Hubo algún día en que usted no tomó su medicamento para la diabetes mellitus?	Si	
	No	
¿Alguna vez usted ha reducido o dejado de tomar su medicamento para la diabetes mellitus sin decirle a su médico porque se sintió peor cuando la tomó?	Si	
	No	
Cuando usted viaja o sale de casa, ¿Olvida a veces llevar consigo su medicamento para la diabetes mellitus?	Si	
	No	

¿Tomó su medicamento para la diabetes mellitus ayer?	Si	
	No	
Cuando siente que los síntomas de la diabetes mellitus están bajo control, ¿Deja a veces de tomar su medicamento?	Si	
	No	
Tomar el medicamento para la diabetes mellitus todos los días es una verdadera molestia para algunas personas. ¿Sintió molestia alguna vez por apegarse a su plan de tratamiento médico para la diabetes mellitus?	Si	
	No	
¿Con qué frecuencia tiene usted dificultad de recordar tomar todos sus medicamentos para la diabetes mellitus?	Nunca	1
	De vez en cuando	0.75
	Algunas veces	0.5
	Usualmente	0.25
	Todo el tiempo	0

Una puntuación de 8 indica una alta adherencia, de 6 a <8 indica una adherencia media y una puntuación de <6 indica una baja adherencia.

Escala de Adherencia al Tratamiento en diabetes mellitus II, versión III (EATDM-III©)

Afirmaciones	Siempre	Casi siempre	A veces	Casi nunca	Nunca
Consumo frutas al menos una vez al día.					
Camino para sentirme mejor.					
Consumo alimentos antes de realizar ejercicio.					
Tengo un horario fijo para realizar ejercicio.					
Sufro de menos cansancio cuando realizo alguna actividad física.					
Me siento menos triste o decaído cuando realizo una actividad física.					

Mejoro mi condición física cuando realizo alguna actividad física.					
Siento mejores resultados en el tratamiento después del ejercicio.					
Realizo paseos cortos durante el día.					
Visito al médico del consultorio en caso de alguna complicación.					
Asisto puntualmente a las citas de control de diabetes.					
Asisto al laboratorio para realizar las pruebas respectivas.					
El equipo de salud me brinda información sobre mi enfermedad.					
Estoy satisfecho con los resultados del tratamiento médico.					
El tratamiento me permite controlar la enfermedad.					
Mi familia permite que prepare mis alimentos aparte del de los demás.					
Mis familiares me facilitan los alimentos que necesito para la dieta especial.					
Mis familiares están pendientes de mis medicamentos durante el día.					
Mis familiares colaboran con los implementos de uso personal especiales (zapatos, limas para uñas).					
Recibo estímulos verbales (apoyo) de parte de mis familiares para que no abandone el tratamiento.					
Recibo premios o recompensas de parte de mis familiares para que no abandone el tratamiento.					
Mis familiares me instan en la práctica de alguna actividad recreativa.					
Mis familiares me instan a la práctica de algún deporte.					
Mis familiares están pendientes de que no pierda las citas de control de la diabetes en el consultorio.					
Mis familiares están pendientes de que el baño u otros lugares de la casa se encuentren limpios y desinfectados.					

Se realiza en la comunidad charlas educativas acerca de la diabetes con el fin de informar a las personas.					
En la comunidad donde vivo se organizan en grupos para la práctica de algún deporte.					
En la comunidad donde vivo se realizan actividades recreativas.					
La comunidad se organiza para la realización de actividades.					
La comunidad se organiza para la realización de actividades como la compra de instrumentos de control de glucemia.					
Asisto a charlas brindadas por miembros del área de salud de mi comunidad.					
Mi familia conoce lo que es la diabetes mellitus.					
Alguna vez he recibido información sobre la diabetes mellitus..					
Tengo claro en qué consiste la diabetes mellitus.					

Escala de Adherencia al Tratamiento en Diabetes Mellitus II, versión III (EATDM-III©) (Villalobos, Brenes, Quirós & León, 2006), conformada por 55 ítems distribuidos en 7 factores: apoyo familiar (FAF), organización y apoyo comunal (F-OAC), ejercicio físico (F-EF), control médico (F-CM), higiene y autocuidado (F-HA), dieta (F-D) y valoración de la condición física (F-VCF). La escala de auto aplicación ofrece cinco opciones

de respuesta tipo Likert: nunca (0): la situación no ocurre; casi nunca (1): la situación ocurre aproximadamente entre el 1 % y el 33 % de las ocasiones; algunas veces (2): la situación ocurre aproximadamente entre el 34 % y el 66 % de las ocasiones; casi siempre (3): la situación ocurre aproximadamente entre el 67 % y el 99 % de las ocasiones; siempre (4): la situación ocurre siempre, en el 100 % de las ocasiones.

BMQ-e: Beliefs About Medicines Questionnaire- español

BMQ-Especifica	Muy de acuerdo 1	De acuerdo 2	Neutral 3	No de acuerdo 4	Muy en desacuerdo 5
1. Actualmente mi salud depende de mis medicinas.					
2. Me preocupan mis medicinas.					

3. Mi vida sería imposible sin mis medicinas.					
4. Sin mis medicinas estaría muy enfermo.					
5. A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mis medicinas.					
6. Mis medicinas son un misterio para mí.					
7. En el futuro mi salud dependerá de mis medicinas.					
8. Mis medicinas trastornan mi vida.					
9. A veces me preocupo si llego a depender demasiado en mis medicinas.					
10. Mis medicinas impiden que mi diabetes empeore.					
BMQ-General					
1. Los médicos utilizan demasiados medicamentos.					
2. Las personas que toman medicamentos deben dejar su tratamiento por un tiempo de vez en cuando.					
3. La mayoría de los medicamentos son muy adictivos.					
4. Los remedios naturales son más seguros que los medicamentos.					
5. Los medicamentos hacen más daño que bien.					
6. Todos los medicamentos son venenosos.					
7. Los médicos ponen demasiada confianza en los medicamentos.					
8. Si los médicos pasaran más tiempo con los pacientes ellos prescribirían menos medicamentos.					

Usa un modelo interpretativo derivado de las subescalas de necesidad y preocupación (BMQ-Specific). BMQ-Específico, toma los puntajes

totales de: necesidad 5 ítems: rango 5–25 y preocupaciones: 5 ítems: rango 5–2

Perfil de adherencia (modelo de Horne *et al.*)

Combinando necesidades y preocupaciones, se pueden identificar 4 perfiles de adherencia:

Perfil	Necesidad	Preocupación	Probabilidad de adherencia
Aceptador	Alta	Baja	Alta adherencia
Ambivalente	Alta	Alta	Adherencia variable
Escéptico	Baja	Alta	Baja adherencia
Indiferente	Baja	Baja	Adherencia baja o inconsistente

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 = 0,04 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 DM2².

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
ESCANEAR EL CÓDIGO QR

Revisión

Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia: una revisión narrativa

Nicolás Ardila Castañeda ¹, Alberto Álzate Gutiérrez ¹, Camila Andrea Guerrero Bermúdez ¹,
Bryan Alejandro Gutiérrez Jaimes ¹, Carlos Esteban Builes Montaña ²

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

²Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Cómo citar: Ardila Castañeda N, Álzate Gutiérrez A, Guerrero Bermúdez CA, Gutiérrez Jaimes BA, Builes Montaña CE. Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia: una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e987. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.987>

Recibido: 31/Agosto/2025

Aceptado: 12/Febrero/2026

Publicado: 09/Junio/2026

Resumen

Contexto: la acromegalia es una enfermedad rara causada principalmente por adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento (GH), la cual tiene múltiples manifestaciones sistémicas, entre las que el compromiso cardiovascular constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad.

Objetivo: describir la epidemiología y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia, así como revisar el impacto del control hormonal en este escenario.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scielo y Google Scholar hasta enero de 2025, utilizando los términos acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, arritmia, valvulopatía, cardiomiopatía, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron publicaciones que no estuvieran disponibles en inglés o español.

Resultados: el exceso de la hormona del crecimiento e IGF-1 se asocia a una elevada prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, presente en el 50–64 % de los pacientes, seguida de la dislipidemia, que afecta a más del 60 %, y la diabetes mellitus, presente en aproximadamente el 30 %. Las arritmias cardíacas se presentan en el 7–40 % de los casos y las valvulopatías moderadas a severas en el 6–11 %, las cuales se asocian a hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. El control bioquímico mediante cirugía o tratamiento farmacológico puede mejorar factores de riesgo como la presión arterial y el perfil lipídico; sin embargo, la evidencia sobre su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares mayores es heterogénea.

Destacados

- El compromiso cardiovascular en acromegalia es altamente prevalente (≈80 %) e incluye hipertensión, dislipidemia, diabetes, arritmias, valvulopatías y cardiomiopatía.
- El control bioquímico de GH/IGF-1 mejora parámetros metabólicos como la presión arterial y el perfil lipídico, aunque la evidencia sobre su impacto en eventos cardiovasculares mayores sigue siendo heterogénea.
- Se requiere un abordaje integral que combine un control hormonal temprano y una optimización agresiva de los factores de riesgo tradicionales para reducir la morbilidad cardiovascular en estos pacientes.

 **Correspondencia:** Nicolás Ardila Castañeda, Universidad de Antioquia, Carrera 61 d # 62–29, Medellín, Colombia.
Correo-e: nicolasardila14@gmail.com

Conclusiones: el compromiso cardiovascular en la acromegalia es frecuente y relevante. Aunque el control hormonal mejora algunos parámetros metabólicos, su efecto sobre desenlaces cardiovasculares mayores, como la muerte, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular, sigue siendo incierto. Se requiere un abordaje integral enfocado en el control hormonal y la optimización de factores de riesgo tradicionales, así como estudios prospectivos que definan con mayor claridad el impacto terapéutico en desenlaces clínicos significativos.

Palabras clave: acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemias, hormona de crecimiento.

Cardiovascular disease in patients with acromegaly: A narrative review

Abstract

Background: Acromegaly is a rare disease, most often caused by growth hormone (GH)-secreting pituitary adenomas. It produces multiple systemic manifestations, with cardiovascular involvement representing the leading cause of morbidity and mortality.

Objective: To describe the epidemiology and pathophysiology of cardiovascular disease in patients with acromegaly, as well as to review the impact of hormonal control in this setting.

Methods: A narrative literature search was performed in PubMed, Scielo, and Google Scholar up to January 2025 using the terms *acromegaly, cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, arrhythmia, valvulopathy, cardiomyopathy, coronary artery disease, and cerebrovascular disease*. Original articles, clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses were included. Publications not available in English or Spanish were excluded.

Results: Excess GH and IGF-1 are associated with a high prevalence of cardiovascular comorbidities, including arterial hypertension affecting 50–64% of patients, followed by dyslipidemia, which affects more than 60%, and diabetes mellitus, present in approximately 30%. Cardiac arrhythmias occur in 7–40% of cases, and moderate to severe valvular disease occurs in 6–11%, both of which are associated with ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. Biochemical control achieved through surgery or pharmacological therapy may improve cardiovascular risk factors such as blood pressure and the lipid profile; however, evidence regarding its impact on the reduction of major cardiovascular events remains heterogeneous.

Conclusions: Cardiovascular involvement in acromegaly is frequent and clinically relevant. Although hormonal control improves some metabolic parameters, its effect on major cardiovascular outcomes such as death, myocardial infarction, and cerebrovascular disease remains uncertain. A comprehensive approach focused on hormonal control and the optimization of traditional risk factors is required, as well as prospective studies to more clearly define the therapeutic impact on clinically significant outcomes.

Keywords: Acromegaly, Cardiovascular disease, Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Growth hormone.

Highlights

- Cardiovascular involvement in acromegaly is highly prevalent (~80%) and includes hypertension, dyslipidemia, diabetes, arrhythmias, valvular disease, and cardiomyopathy.
- Biochemical control of GH/IGF-1 improves metabolic parameters such as blood pressure and lipid profile; however, evidence regarding its impact on major cardiovascular events remains heterogeneous.
- A comprehensive approach combining early hormonal control and aggressive optimization of traditional cardiovascular risk factors is required to reduce cardiovascular morbidity and mortality in these patients.

Introducción

La acromegalia es una enfermedad causada por una hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), siendo en la mayoría de los casos consecuencia de un adenoma hipofisario. Es una condición poco frecuente, cuyo diagnóstico ha aumentado de manera progresiva en los últimos años. Su prevalencia se estima entre 2,8 y 13,7 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la incidencia anual varía entre 0,2 y 1,1 casos por cada 100 000 personas (1).

El exceso de estas hormonas se asocia con una proliferación celular generalizada que afecta a múltiples órganos y sistemas (2). El compromiso cardiovascular es particularmente relevante, con una prevalencia aproximada del 80 %, y se manifiesta a través de arritmias cardíacas, valvulopatías, aterosclerosis y cardiopatía acromegálica. Además, los pacientes con acromegalia presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia y la diabetes mellitus (DM) (3).

Las directrices internacionales destacan la importancia de alcanzar el control bioquímico durante el tratamiento de los pacientes con acromegalia (4-5), con el objetivo de reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad. No obstante, la evidencia sobre su impacto en la disminución del riesgo cardiovascular es heterogénea. En este artículo, se revisan los principales componentes de la enfermedad cardiovascular en la acromegalia, incluyendo su epidemiología, sus mecanismos fisiopatológicos y una síntesis de la evidencia con respecto a la influencia del control bioquímico en diferentes desenlaces de este tipo. El abordaje terapéutico integral de la enfermedad cardiovascular excede los objetivos de esta revisión.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, que incluyó publicaciones disponibles hasta enero de 2025. La estrategia de búsqueda se basó en términos relacionados con la acromegalia y la enfermedad

cardiovascular, incluyendo acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, arritmias, valvulopatías, cardiomiopatía, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en inglés o español que abordaran aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia. La selección de los artículos se realizó de acuerdo con su relevancia y pertinencia para los objetivos de la revisión. Se excluyeron los reportes de casos aislados, los estudios experimentales en animales y las publicaciones duplicadas.

Hipertensión arterial

Es la comorbilidad cardiovascular más frecuente, con una prevalencia estimada de alrededor del 50 % que puede aumentar hasta el 64 % durante el seguimiento. Suele presentarse de manera conjunta con otros factores de riesgo, como la obesidad y la diabetes mellitus, y se asocia con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (6).

La fisiopatología no está completamente clara. Entre los mecanismos propuestos se encuentran:

- 1. Aumento del volumen plasmático:** se ha demostrado, en modelos murinos y humanos, un efecto antinatriurético mediado por una mayor actividad de los canales de sodio (ENaC), inducida por la GH (7-8). También se describe un aumento en la secreción de aldosterona (9) y una menor producción de péptido natriurético auricular (10).
- 2. Disfunción endotelial con incremento de la resistencia vascular periférica:** existe evidencia *in vitro* de que el IGF-1 estimula la producción de angiotensinógeno, con el consecuente efecto vasoconstrictor de esta glucoproteína (11). También se ha observado un aumento en el remodelado hipertrófico de las arterias, una menor respuesta vasodilatadora al óxido nítrico y una hiperactivación del sistema simpático (12-13). Lo anterior explica

la mayor prevalencia de hipertensión arterial diastólica en comparación con la hipertensión arterial sistólica, así como una alta prevalencia del patrón non-dipper (presente en hasta la mitad de los pacientes con acromegalia, en comparación con aquellos que tienen HTA esencial) (14–15).

- 3. La coexistencia de apnea obstructiva del sueño:** al igual que en la población general, constituye un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (16).

Diabetes mellitus

Se estima una prevalencia promedio del 30 % (17). La edad, el índice de masa corporal (IMC), la historia familiar, la duración de la enfermedad y la concentración de IGF-1 al momento del diagnóstico son factores de riesgo para desarrollarla. Su presencia está relacionada con un aumento en la mortalidad cardiovascular y, posiblemente, también en la incidencia de cáncer (17–18).

El grupo ACRO-DM hizo un seguimiento de los pacientes con acromegalia y DM durante aproximadamente 6 años y encontró una asociación positiva con la mortalidad, con un hazard ratio (HR) de 1,58 (IC 95 %: 1,12–2,23) para mortalidad general y de 2,11 (IC 95 %: 1,09–4,1) para mortalidad cardiovascular (19–20). Esto, en términos prácticos, implica una duplicación del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con acromegalia y DM, en comparación con pacientes con acromegalia sin DM. Además de asociarse con un mayor riesgo de muerte, se ha relacionado con una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, así como de disfunción sistólica y diastólica (17, 21).

En cuanto a la fisiopatología, a diferencia de la resistencia a la insulina observada en la población general, en la acromegalia este fenómeno presenta características fisiopatológicas particulares. La resistencia inducida por la GH se explica principalmente por su efecto lipolítico sobre el tejido adiposo, con aumento de los ácidos grasos libres circulantes, lo que interfiere con la señalización insulínica a nivel hepático y muscular. Este mecanismo se combina con un efecto anabólico

sobre el músculo esquelético, generando un fenotipo caracterizado por una mayor masa muscular y una reducción relativa del tejido adiposo visceral, lo que podría conferir una protección parcial frente al desarrollo de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. Sin embargo, la exposición sostenida al exceso hormonal puede conducir al agotamiento progresivo de la función de las células β pancreáticas y a la aparición de diabetes mellitus. De manera paradójica, el tratamiento efectivo de la acromegalia suele asociarse con un incremento de la masa grasa, pese a la mejoría del metabolismo glucémico (22).

Dislipidemia

Más del 60 % de los pacientes con acromegalia presentan alteraciones lipídicas caracterizadas por niveles elevados de colesterol total, LDL, VLDL, triglicéridos y lipoproteína(a) [Lp(a)], junto con una reducción del colesterol HDL. El exceso de GH disminuye la actividad de la lipasa hepática y de la lipoproteína lipasa, lo que limita el aclaramiento de los triglicéridos y favorece el incremento de VLDL. Este perfil dislipidémico —caracterizado por la elevación de LDL-C, partículas de LDL pequeñas y densas, VLDL, TG y Lp(a), en conjunto con valores bajos de HDL-C— constituye un sustrato altamente proaterogénico que contribuye de manera significativa al riesgo cardiovascular aterosclerótico en pacientes con acromegalia (23–24).

Arritmias cardiacas

Tienen una prevalencia que oscila entre el 7 % y el 40 %. Estas incluyen fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular, latidos ectópicos, taquicardias ventriculares, bloqueo de rama derecha y síndrome del seno enfermo (25). Lombardi *et al.* reportaron que las contracciones ventriculares prematuras se presentaron hasta en el 33 % de los pacientes, mientras que las contracciones auriculares prematuras alcanzaron una frecuencia del 16,6 % (26). Por su parte, Melkozerov *et al.* identificaron que las arritmias y los trastornos de la conducción estaban presentes en el 42 % de los pacientes con acromegalia, siendo la bradicardia sinusal (19,1 %) y los bloqueos de rama (14,5 %) los hallazgos más prevalentes. Estos trastornos fueron más frecuentes en hombres y en aquellos con mayor duración de la enfermedad (27).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la elevada frecuencia de arritmias en la acromegalia se relacionan principalmente con los efectos crónicos del exceso de GH e IGF-1 sobre el miocardio. La exposición prolongada a estas hormonas favorece la hipertrofia ventricular, la fibrosis intersticial y las alteraciones estructurales del sistema de conducción, creando un sustrato anatómico y eléctrico óptimo para la aparición de arritmias (25). La fibrosis miocárdica, detectada mediante resonancia magnética cardíaca, se ha asociado directamente con los trastornos de la conducción y con el desarrollo de taquicardias ventriculares complejas (25, 27). Además, se ha descrito que estos pacientes pueden presentar prolongación del intervalo QT, condición que incrementa la inestabilidad eléctrica y favorece la aparición de arritmias malignas (23).

Valvulopatías

La válvula mitral es la más frecuentemente comprometida en las personas con acromegalia, seguida por la válvula aórtica. En comparación con individuos sin la enfermedad, hasta el 64 % de los pacientes con acromegalia pueden presentar alguna alteración en la válvula mitral, incluyendo calcificaciones, engrosamiento y fibrosis de las valvas. Estas mismas anomalías pueden observarse en la válvula aórtica hasta en el 48 % de los casos (28).

En cuanto a la insuficiencia valvular, su frecuencia varía entre diferentes cohortes y depende de los criterios diagnósticos empleados. La insuficiencia mitral leve puede encontrarse en aproximadamente el 10 al 26 % de los pacientes, mientras que la insuficiencia aórtica leve se presenta en alrededor del 17 al 31 % de los casos (28). Por su parte, la insuficiencia mitral y aórtica de grado moderado a severo se reporta en el 11 % y el 6 % de los pacientes, respectivamente (29).

El compromiso valvular descrito se asocia con el acúmulo de matriz extracelular y mucopolisacáridos en las valvas, lo que genera disfunción estructural y conduce a una insuficiencia valvular progresiva. Además, puede desarrollarse ectasia de la raíz aórtica a medida que progresa la hipertrofia ventricular, lo cual contribuye a la disfunción de la válvula aórtica. Este conjunto de cambios

fisiopatológicos y anatómicos se vuelve más evidente a medida que aumenta la duración de la enfermedad (30).

Cardiomiopatía acromegálica

La cardiomiopatía acromegálica se define como la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales del corazón en ausencia de otra etiología que lo explique (31). Su evolución clásica se describe en tres fases progresivas: inicialmente se desarrolla hipertrofia ventricular; posteriormente aparece disfunción diastólica; y, en estadios avanzados, se presenta la disfunción sistólica (32).

La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) varía ampliamente según el método diagnóstico empleado. Los estudios basados en ecocardiografía reportan cifras entre el 11 % y el 80 % (33), mientras que con técnicas más precisas, como la resonancia magnética cardíaca, esta frecuencia puede ser tan baja como el 5 % (34).

En las etapas iniciales de la enfermedad, se ha documentado una mayor activación de los receptores de IGF-1 en los miocitos, lo que promueve la expresión de genes específicos del músculo cardíaco como la troponina 1, la cadena liviana 2 de miosina y la actina alfa. Esto conduce a una mayor síntesis de proteínas sarcoméricas y al consecuente desarrollo de hipertrofia, especialmente en el septum interventricular y la pared posterior del ventrículo izquierdo (32, 35). Este aumento en la masa miocárdica también se ve favorecido por el incremento de la poscarga, asociado a la retención de sodio y agua inducida por GH e IGF-1 (36).

Estudios basados en resonancia magnética cardíaca han demostrado que, a diferencia de otras formas de hipertrofia cardíaca, los pacientes con acromegalia presentan una menor cantidad de grasa tanto en el miocardio como en el tejido epicárdico. La hipertrofia ventricular característica de esta enfermedad no se explica únicamente por el aumento del tamaño de los miocitos, sino también por la expansión del espacio extracelular. Dicho aumento se asocia principalmente con el depósito de colágeno y mucopolisacáridos, así como con la presencia de un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En conjunto, este patrón de incremento de los compartimentos intra- y extracelulares constituye

una característica distintiva de la cardiomiopatía acromegálica y permite diferenciarla de la hipertrofia ventricular secundaria a la hipertensión arterial convencional (37).

Además, se han planteado otras hipótesis, como la presencia de edema miocárdico transitorio secundario al efecto antinatriurético de la GH y la posible acumulación de lípidos ectópicos en los cardiomiocitos. No obstante, estos hallazgos no han sido consistentes en todos los estudios (37–38). Durante esta fase temprana, el IGF-1 también contribuye a una mayor entrada de calcio y a una mayor sensibilidad de los miocitos a este ion, lo que se manifiesta como una contractilidad hiperkinética (32).

A medida que la hipertrofia progresa, se desarrolla fibrosis intersticial, lo que lleva al deterioro de la función diastólica (25). La prevalencia de esta disfunción es variable según los criterios diagnósticos empleados: cuando se utiliza la relación E/A, oscila entre el 45 % y el 59 %; mientras que, al evaluarse con el ratio E/Em, se estima alrededor del 35 % (39–40). Estudios más recientes han reportado prevalencias menores, cercanas al 13 % (41).

En la etapa final de la cardiomiopatía acromegálica, se desarrolla disfunción sistólica que puede progresar a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Esta complicación es infrecuente, presentándose en menos del 3 % de los pacientes en cohortes antiguas. No obstante, cuando se presenta, es una condición grave, con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 37 % (42).

Enfermedad coronaria

Los datos disponibles sobre la frecuencia de la enfermedad coronaria son variables. En general, las cifras reportadas son comparables a las observadas en la población general, con tasas que oscilan entre el 2,5 % y el 12 %, sin haberse demostrado un impacto directo de la GH ni del IGF-1 sobre la íntima coronaria ni sobre la progresión de la aterosclerosis (43).

Grandes registros de pacientes con acromegalia respaldan estos hallazgos. Por ejemplo, una cohorte alemana reciente, que incluyó a 479 individuos, reportó una incidencia ajustada de infarto agudo de miocardio (IAM) similar a la de

la población general. No obstante, hasta el 94 % de aquellos que sufrieron un evento cardiovascular (IAM o accidente cerebrovascular) presentaban antecedente de hipertensión arterial, lo que subraya su papel predominante como factor de riesgo en esta enfermedad (44).

De forma concordante, la cohorte coreana publicada por Hong *et al.*, que incluyó a 1874 pacientes con acromegalia, encontró una incidencia de IAM del 0,75 % durante un seguimiento promedio de 7,4 años, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la población general (45).

Por otro lado, autores como Jayasena *et al.* observaron que una mayor exposición acumulada a GH se asoció con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (3). Sin embargo, no se ha logrado establecer con certeza si esta relación obedece a un efecto directo de las hormonas, por lo que la posible asociación entre la acromegalia y la enfermedad coronaria parece estar principalmente mediada por la mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales que sí participan activamente en la fisiopatología cardiovascular, tales como la HTA, la DM y la dislipidemia (43).

La presencia de enfermedad coronaria aterosclerótica en la acromegalia también se ha investigado de manera indirecta mediante la evaluación del puntaje de calcio coronario. En un estudio de casos y controles que incluyó a 56 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en el puntaje de calcio ni en el puntaje de Framingham entre los sujetos con acromegalia y los controles, incluso después de ajustar por los principales factores de riesgo cardiovascular (46).

Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) como evento cardiovascular mayor en pacientes con acromegalia ha sido motivo de debate. En cohortes antiguas con tamaños de muestra reducidos, se llegó a reportar hasta un riesgo cuatro veces mayor de ACV en pacientes con adenomas hipofisarios. No obstante, estos estudios incluyeron períodos de seguimiento en los que una proporción considerable de los participantes había recibido tratamiento con radioterapia, lo que probablemente influyó en la incidencia de estos eventos (47).

Por el contrario, datos más recientes provenientes de un estudio multicéntrico alemán no demostraron un aumento significativo en la incidencia de ACV en esta población. En dicha cohorte, el riesgo fue comparable al de la población general, con un índice de incidencia estandarizado (SIR, por sus siglas en inglés) de 1,17 (IC 95 %: 0,66–1,93), lo que no alcanzó significación estadística. Hallazgos similares se observaron

en otras investigaciones contemporáneas, que igualmente reportaron tasas de enfermedad cerebrovascular sin diferencias relevantes frente a la población general (45).

En la tabla 1 se resume la epidemiología, características principales y mecanismos fisiopatológicos de las comorbilidades cardiovasculares asociadas con la acromegalia.

Tabla 1. Epidemiología, características principales y fisiopatología de las comorbilidades cardiovasculares asociadas con la acromegalia

Comorbilidad	Prevalencia	Manifestaciones clínicas principales	Fisiopatología
Hipertensión arterial	50–64 %	Hipertensión diastólica Patrón non-dipper	↑ Volumen plasmático: ↑ ENaC, aldosterona y ↓ BNP ↑ Actividad simpática Disfunción endotelial Asociado a apnea del sueño
Diabetes mellitus	~ 30 %	Sin diferencias con respecto a población sin acromegalia	↑ Resistencia a insulina (músculo, hígado) ↑ Gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis
Dislipidemia	> 60 %	Elevación de colesterol total, LDL, VLDL, TG, Lp(a); ↓ HDL	↑ Partículas LDL pequeñas y densas (más aterogénicas) ↑ ApoB ↓ Lipasa hepática y lipoproteína lipasa: hipertrigliceridemia y aumento de VLDL
Arritmias cardíacas	7–40 %	FA paroxística, taquicardia supraventricular, extrasístoles, bloqueos de rama, QT prolongado	Hipertrofia ventricular, fibrosis intersticial
Valvulopatías	6–11 % (moderada a severa)	Insuficiencia mitral Insuficiencia aórtica	Acúmulo de matriz extracelular y mucopolisacáridos en valvas Ectasia de raíz aórtica por hipertrofia ventricular

Cardiomiopatía acromegálica	Variable	HVI 11–80 % (eco) o 5 % (RMN) Disfunción diastólica 13–59 % Disfunción sistólica < 3 %	↑ Síntesis proteica sarcomérica; ↑ Poscarga (retención Na ⁺ y agua); Fibrosis intersticial progresiva
Enfermedad coronaria	2,5–12 % (similar población general)	IAM comparable a población general; mayor riesgo de HTA, DM y dislipidemia	Riesgo mediado por factores de riesgo tradicionales
Enfermedad cerebrovascular	Datos variables y riesgo comparable a población general	Comparable a la población general	Riesgo mediado por factores de riesgo tradicionales Radioterapia → ↑ riesgo de ACV y muerte cerebrovascular

ENaC: canal epitelial de sodio; BNP: péptido natriurético cerebral; TG: triglicéridos; Lp(a): lipoproteína a; ApoB: apolipoproteína B; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; RMN: resonancia magnética nuclear; IAM: infarto agudo de miocardio; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: elaboración propia.

Efectos del control bioquímico en la enfermedad cardiovascular

Como se ha descrito a lo largo del texto, los pacientes con acromegalia tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y, por lo tanto, constituyen una población vulnerable para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores. No obstante, los estudios que han evaluado el impacto del control bioquímico de GH e IGF1 en este tipo de desenlaces son escasos.

Colao *et al.*, en 2009, realizaron un seguimiento prospectivo a 5 años en 45 pacientes tratados con análogos de la somatostatina y evaluaron la relación entre el control bioquímico y los parámetros cardiovasculares y metabólicos. Los resultados demostraron que alcanzar valores normales de GH e IGF-1 reduce la prevalencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y DM (48).

De forma similar, Heydari *et al.*, en 2021, publicaron un estudio retrospectivo que incluyó a 102 pacientes con acromegalia, todos tratados

quirúrgicamente, de los que se obtuvieron datos entre los 3 y 12 meses posteriores a la intervención. El estudio tuvo como objetivo demostrar el impacto del eje GH/IGF-1 en los factores de riesgo cardiometabólicos. Los resultados demostraron que, para el grupo sin control de la enfermedad, definido como una GH > 1 ng/ml e IGF-1 > el límite superior de la normalidad, un incremento de GH de 1 ng/ml se relacionaba con un aumento de 2 mg/dl en la glucosa en ayunas, de 0,5 mmHg en la presión arterial sistólica y de 0,9 mmHg en la presión arterial diastólica. Además, posterior al análisis multivariado, la GH se relacionó con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (OR: 1,2, IC 95 %: 1,0–1,4) (49).

Con respecto a la cardiomiopatía acromegálica, la evidencia es heterogénea. Hasta el momento, el beneficio más claro del control bioquímico se observa en la disminución de la masa ventricular izquierda, sin un impacto relevante en otros parámetros, como la función sistólica y la diastólica (50).

Finalmente, en cuanto a los eventos cardiovasculares mayores, la evidencia arroja resultados variables. Sardella *et al.* encontraron, en su cohorte retrospectiva de 200 pacientes en Italia, que, si bien lograr el control de la enfermedad reduce la incidencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, este beneficio no se traduce en una menor cantidad de IAM, ACV y muerte de origen cardiovascular (51). Por su parte, Orne *et al.* realizaron un análisis retrospectivo del registro británico de acromegalia, con 1845 pacientes, y reportaron que el control riguroso de GH (<1 µg/L

o < 2,5 µg/L) puede normalizar la mortalidad, acercándola a lo esperado en la población general, especialmente en las causas cardiovasculares y respiratorias, sin un impacto significativo en la mortalidad de origen cerebrovascular. Sin embargo, este desenlace no alcanzó significancia estadística y la conclusión se basó solo en la tendencia del hazard ratio, por lo que tampoco permite establecer una conclusión definitiva (52). En la tabla 2 se resumen los resultados de los estudios previamente mencionados.

Tabla 2. Resumen de la evidencia sobre los efectos del control bioquímico en desenlaces cardiovasculares en pacientes con acromegalia

Autor / Año	Hallazgo principal
Colao et al. 2009 (48)	Seguimiento prospectivo 5 años con análogos de somatostatina: normalización de GH/IGF-1 reduce prevalencia de HTA, hipertrigliceridemia y DM.
Heydari et al. 2021 (49)	GH >1 ng/ml se asoció con ↑ glucosa y PA; GH se relacionó con mayor riesgo de DM. (OR = 1,2; IC 95 %: 1,0–1,4) para DM por cada incremento de 1 ng/ml GH.
Sardella et al. 2024 (51)	Cohorte retrospectiva de 200 pacientes: control hormonal reduce HTA y DM, pero no reduce IAM, ACV ni la mortalidad cardiovascular.
Orme et al. 2024 (52)	Control riguroso de GH (< 1 µg/L o < 2,5 µg/L) puede reducir la mortalidad general y cardiovascular, pero no reduce la mortalidad cerebrovascular.

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1;
DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio;
ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

La enfermedad cardiovascular en la acromegalia es altamente prevalente y multifactorial, con mecanismos fisiopatológicos complejos mediados

por el exceso de GH e IGF-1. Si bien el control hormonal mejora ciertos factores de riesgo, como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, la evidencia sobre su impacto en los eventos cardiovasculares mayores es inconsistente. Es

fundamental lograr un diagnóstico temprano y establecer un tratamiento que no solo logre el control bioquímico, sino que también aborde de manera agresiva los factores de riesgo clásicos para reducir la morbilidad cardiovascular. Se requieren estudios prospectivos de mayor tamaño que permitan esclarecer el efecto del control hormonal sobre eventos clínicos significativos.

Contribución de los autores

Nicolás Ardila Castañeda: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación y redacción del borrador original; Alberto Alzate Gutiérrez: conceptualización, investigación, metodología; Camila Andrea Guerrero Bermúdez: investigación, validación y redacción del borrador original; Bryan Alejandro Gutiérrez Jaimes: investigación, validación y redacción del borrador original; Carlos Esteban Builes Montaña: conceptualización, supervisión, redacción, revisión y edición.

Declaración de fuentes de financiación

No se obtuvo financiamiento externo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Consideraciones éticas

No aplica.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Durante la preparación del artículo se utilizó una herramienta de inteligencia artificial para corrección gramatical y síntesis de ideas.

Declaración de datos

No se generaron ni analizaron datos primarios para esta revisión. La información presentada se basa exclusivamente en literatura previamente publicada y analizada por los autores.

Referencias

- [1] Flešeriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3)
- [2] Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Konenber H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier;2017. p. 236–302.
- [3] Jayasena CN, Comninou AN, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillon WS. The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04019.x>
- [4] Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):E937–46. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- [5] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [6] Vila G, Luger A, van der Lely AJ, Neggers SJCMM, Webb SM, Biller BMK, *et al.* Hypertension in acromegaly in relationship to biochemical control and mortality: Global ACROSTUDY outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:577173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.577173>
- [7] Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, *et al.* Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology*. 2008;149(7):3294–3305. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0143>

- [8] Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, *et al.* Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2127–2135. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0078>
- [9] Bielohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, *et al.* Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: A study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med.* 2009;234(8):1002–1009. <https://doi.org/10.3181/0901-RM-34>
- [10] Møller J, Jørgensen JOL, Marqversen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol.* 2008;52(2):181–186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00931.x>
- [11] Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2000;18(8):1051–1056. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018080-00009>
- [12] Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GEM, *et al.* Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension.* 2004;43(3):561–565. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000114604.52270.95>
- [13] Maison P, Démolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli J, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol.* 2004;53(4):445–451. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01127.x>
- [14] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, *et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: Prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):470–476. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02370.x>
- [15] Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North America.* 2019;48(4):779–793. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.008>
- [16] Bradley D, Floras JS. Seminar obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet.* 2009;373(9657):82–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61622-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61622-0)
- [17] Esposito D, Boguszewski CL, Colao A, Fleseriu M, Gatto F, Jørgensen JOL, *et al.* Diabetes mellitus in patients with acromegaly: pathophysiology, clinical challenges and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20:541–552. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00993-x>
- [18] Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276>
- [19] Esposito D, Olsson DS, Franzén S, Miftaraj M, Nätman J, Gudbjörnsdóttir S, *et al.* Effect of diabetes on morbidity and mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2483–2492. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac400>
- [20] Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439–446. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
- [21] Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo P, *et al.* Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):193–199. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318>

- [22] Freda PU, Shen W, Heymsfield SB, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Bruce JN, *et al.* Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2334–2343. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2780>
- [23] Iglesias P. Acromegaly and cardiovascular disease: associated cardiovascular risk factors, cardiovascular prognosis, and therapeutic impact. *J Clin Med.* 2025;14(6):1906. <https://doi.org/10.3390/jcm14061906>
- [24] Mizera L, Elbaum M, Daroszewski J, Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2018;14(3):365–374. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.365>
- [25] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* 2017;55:346–359. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1191-3>
- [26] Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, *et al.* Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(11):971–976. <https://doi.org/10.1007/bf03344070>
- [27] Melkozerov KV, Przhiyalkovskaya EG, Tarbaeva NV, Almaskhanova AA, Kuklina MD, Alferova PA, *et al.* Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: The role of cardiac magnetic resonance imaging. *Ter Arkh.* 2020;92(10):70–77. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000787>
- [28] Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Somma C, *et al.* High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: An observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(7):3196–3201. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021099>
- [29] Colao A, Marek J, Goth MI, Caron P, Kuhn JM, Minuto FM, *et al.* No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2243–2248. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2199>
- [30] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol.* 2019;10:120. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00120>
- [31] Wolf P, Maione L, Kamenický P, Chanson P. Acromegalic cardiomyopathy: An entity on its own? The effects of GH and IGF-I excess and treatment on cardiovascular risk factors. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102921. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102921>
- [32] Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic cardiomyopathy: An overview of risk factors, clinical manifestations, and therapeutic options. *Cardiol Rev.* 2018;26(6):307–311. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000215>
- [33] Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol.* 2008;69(3):347–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x>
- [34] Dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Lima GAB, *et al.* Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4447–4455. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2675>
- [35] Castellano G, Affuso F, Conza P Di, Fazio S. The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):203–215. <https://doi.org/10.2174/157340309788970306>
- [36] Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone,

- insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2014;35(2):234–281. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
- [37] Wolf P, Kamenický P. Increase in intracellular and extracellular myocardial mass in patients with acromegaly: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur J Endocrinol.* 2023;2(189):199–207. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad105>
- [38] Winhofer Y, Wolf P, Krššák M, Wolfsberger S, Tura A, Pacini G, *et al.* No evidence of ectopic lipid accumulation in the pathophysiology of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4299–4306. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2242>
- [39] Włochacz A, Krzesiński P, Uziębło-Życzkowska B, Witek P, Zieliński G, Gielerak G. Echocardiographic and impedance cardiography analysis of left ventricular diastolic function in acromegaly patients. *Med Sci Monit.* 2024;30:e946196. <https://doi.org/10.12659/MSM.946196>
- [40] Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Omer Ikiz A, Itil O, *et al.* Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012;53(5):299–305. <https://doi.org/10.1536/ihj.53.299>
- [41] Uziębło-Życzkowska B, Jurek A, Witek P, Zieliński G, Gielerak G, Krzesiński P. Left heart dysfunction in acromegaly revealed by novel echocardiographic methods. *Front Endocrinol.* 2020;11:418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00418>
- [42] Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, *et al.* Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5308–5313. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0821>
- [43] Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, Hermus ARMM, Netea-Maier RT. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:547–568. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09560-x>
- [44] Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, *et al.* Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* 2017;20(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0827-5>
- [45] Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Acromegaly and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Eur Heart J.* 2022;43(15):1491–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab822>
- [46] Dos Santos Silva CM, Lima GAB, Volschan ICM, Gottlieb I, Kasuki L, Neto LV, *et al.* Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine.* 2015;50(3):749–755. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0628-4>
- [47] Brown PD, Blanchard M, Jethwa K, Flemming KD, Brown CA, Kline RW, *et al.* The incidence of cerebrovascular accidents and second brain tumors in patients with pituitary adenoma: A population-based study. *Neurooncol Pract.* 2014;1(1):22–28. <https://doi.org/10.1093/nop/npt001>
- [48] Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3746–3756. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0941>
- [49] Heydari M, Hashemi-Madani N, Emami Z, Khajavi A, Ghorbani M, Malek M, *et al.* Post-treatment heterogeneity of cardiometabolic risk in patients with acromegaly: The impact of GH and IGF-1. *Endocr Res.* 2022;47(1):1–7. <https://doi.org/10.1080/07435800.2021.1931298>
- [50] Huynh KA, Al-Gully J, Montero-Cabezas JM, Scheffers LE, Verstegen MJT, Biermasz NR, *et al.* The effect of first intervention on cardiac parameters in patients with

- acromegaly: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(2):1–14. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf009>
- [51] Sardella C, Cappellani D, Urbani C, Manetti L, Marconcini G, Lupi I, *et al.* Disease activity and lifestyle influence comorbidities and cardiovascular events in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):443–453. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0562>
- [52] Orme S, McNally R, James PW, Davis J, Ayuk J, Higham C, *et al.* Increased mortality in acromegaly is due to vascular and respiratory disease and is normalised by control of GH levels—A retrospective analysis from the UK Acromegaly Register 1970–2016. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024;100(6):558–564. <https://doi.org/10.1111/cen.15060>

Revisión

Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario

Andrés Flórez Romero ¹, Yesid Camilo Hurtado Amézquita  ², Carlos Arturo Révérend ³

¹Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

²Hospital Universitario San José Infantil, Bogotá, Colombia

³Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Flórez Romero A, Hurtado Amézquita YC, Révérend CA. Mecanismos moleculares de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e981. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.981>

Recibido: 14/Julio/2025

Aceptado: 23/Febrero/2026

Publicado: 27/Mayo/2026

Resumen

Contexto: el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR) está asociado con mayor recurrencia, enfermedad metastásica y mortalidad. Sorafenib y lenvatinib están aprobados para el tratamiento del CDT-YR con enfermedad localmente irresecable y/o metastásica en progresión, teniendo en cuenta su impacto positivo en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad. Sin embargo, un porcentaje de pacientes presenta resistencia frente al uso de esta terapia.

Objetivo: identificar los mecanismos moleculares de resistencia descritos al utilizar estos inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Metodología: se realizó una búsqueda que incluyó cualquier tipo de estudio publicado en inglés o español en los últimos 15 años. La estrategia PICO para la búsqueda fue: *thyroid cancer* OR *thyroid carcinoma* OR *thyroid neoplasms* AND *sorafenib* OR *lenvatinib* AND *resistance* OR *non response* OR *failure therapeutic*. El estudio no presentó implicaciones éticas.

Resultados: se identificaron tres estudios con reportes de resistencia a sorafenib y uno a lenvatinib en el carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario.

Conclusiones: los mecanismos de resistencia identificados fueron: disminución de miR-124/506, aumento de TSP-1 y TFG- β inducida por pericitos tumorales, y mutaciones en los genes *KRAS* y *TERT*.

Palabras clave: cáncer de tiroides, inhibidores de tirosina quinasa, sorafenib, lenvatinib, resistencia, carcinoma de tiroides.

Destacados

- El carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR) está asociado con mayor recurrencia, enfermedad metastásica y mortalidad.
- Sorafenib y lenvatinib están aprobados en CDT-YR para el tratamiento de enfermedad localmente irresecable y/o metastásica en progresión, teniendo en cuenta su impacto positivo en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad; sin embargo, algunos pacientes presentan resistencia frente al uso de estas terapias.
- Se realizó una búsqueda de la literatura con el objetivo de identificar los mecanismos moleculares descritos de resistencia a estos inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en CDT-YR.
- Se identificaron tres estudios con reportes de resistencia a sorafenib y uno a lenvatinib en CDT-YR.
- Los mecanismos de resistencia identificados fueron: disminución de miR-124/506, aumento de TSP-1 y TFG- β inducida por pericitos tumorales, mutaciones en los genes *KRAS* y *TERT*.

 **Correspondencia:** Yesid Camilo Hurtado Amézquita, Hospital Universitario San José Infantil, Cra 52 #67 a 71, Bogotá, Colombia. Correo-e: camilohurtado88@gmail.com

Molecular mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in patients with iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma

Abstract

Background: Iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (IRDTC) is associated with increased recurrence, metastatic disease, and mortality. Sorafenib and lenvatinib are approved for IRDTC for the treatment of locally unresectable disease and/or progressive metastatic disease, considering their positive impact on progression-free survival (PFS) and disease control. However, some patients develop resistance either at baseline or after treatment initiation.

Objective: To identify the molecular resistance mechanisms described for these tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma.

Methodology: A literature search was conducted, including all types of studies published in English or Spanish during the last 15 years. The PICO search strategy was: thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasms AND sorafenib OR lenvatinib AND resistance OR non-response OR therapeutic failure. This study does not involve ethical implications.

Results: Three studies reported resistance to sorafenib and one to lenvatinib in iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma.

Conclusions: The identified resistance mechanisms were decreased expression of miR-124/506, increased TSP-1 and TGF- β expression induced by tumor pericytes, and *KRAS* and *TERT* mutations.

Keywords: Thyroid cancer, Tyrosine kinase inhibitors, Sorafenib, Lenvatinib, Resistance, Thyroid carcinoma.

Highlights

- Iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (IRDTC) is associated with increased recurrence, metastatic disease, and mortality.
- Sorafenib and lenvatinib are approved in IRDTC for the treatment of locally unresectable disease and/or progressive metastatic disease, considering their positive impact on progression-free survival (PFS) and disease control. However, some patients develop resistance either at baseline or after starting these treatments.
- A literature search was conducted to identify the molecular resistance mechanisms described for these tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in IRDTC.
- Three studies reporting resistance to sorafenib and one to lenvatinib in IRDTC were identified.
- The resistance mechanisms identified were decreased expression of miR-124/506, increased TSP-1 and tumor pericyte-induced TGF- β expression, and *KRAS* and *TERT* mutations.

Introducción

La incidencia de cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se ha incrementado debido a las estrategias actuales de detección, que permiten un diagnóstico más temprano. El CDT se origina en las células foliculares de la tiroides y se divide en carcinoma papilar (CPT) y carcinoma folicular (CFT). La mortalidad del CDT es baja, con 0,7 y 0,5 casos por cada 100 000 personas por año en mujeres y hombres, respectivamente (1); sin embargo, la mortalidad se incrementa en el contexto de enfermedad metastásica, con una mortalidad estimada a los 5 y 10 años del 65 % y 75 %, respectivamente (2). Si bien las metástasis a distancia se presentan en menos del 10 % de los pacientes con CDT, son más frecuentes en pacientes mayores de 55 años, con clasificación ATA de alto riesgo y con mutaciones *BRAF*^{V600E} y/o *TERT*

(3-4). Los pulmones (45 % de los casos) y el hueso (25 % de los casos) son los sitios más frecuentes de metástasis; además, en el 15 % de los casos puede encontrarse metástasis tanto en el pulmón como en el hueso (5). El cerebro, el hígado y la piel son sitios poco frecuentes de metástasis.

Alrededor del 5 %-15 % de los pacientes con CDT son considerados yodo-refractarios (6). En estos casos, el uso de ITK para el manejo de la enfermedad localmente agresiva y/o metastásica en progresión ha demostrado impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) y el control de la enfermedad. Teniendo en cuenta la disponibilidad de terapias dirigidas a blancos terapéuticos como *BRAF* y *NTRK*, que han permitido en algunos casos usar yoduro 131 (¹³¹I) en pacientes previamente considerados yodo-refractarios, el concepto de yodo-refractoriedad

posiblemente requerirá una actualización futura en su definición (7).

Sorafenib fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA, por sus siglas en inglés) en 2013 y por la *European Medicines Agency* (EMA, por sus siglas en inglés) en 2014 para el manejo del carcinoma diferenciado de tiroides yodo-refractario (CDT-YR). Es un inhibidor de VEGFR1-3, RET, Raf-1, BRAF y PDGFR β (8). El estudio DECISION incluyó 417 pacientes (207 tratados con sorafenib y 210 con placebo) con CDT-YR localmente avanzado o metastásico en progresión. Sorafenib demostró una SLP superior a la del placebo, de 10,8 meses frente a 5,8 meses, respectivamente (HR: 0,59; IC 95 %; $p = 0,001$). El 12,2 % de los pacientes, de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, obtuvo respuesta parcial (RP), con una duración media de esta respuesta de 10,2 meses. El 74 % de los pacientes mantuvo enfermedad estable (EE) por más de 4 semanas, pero solo el 41,8 % de los pacientes sostuvo esta respuesta por más de 6 meses (9).

Lenvatinib fue aprobado por la EMA y la FDA en 2015 para el manejo de CDT-YR. Es un inhibidor de VEGFR1-3, FGFR1-4, RET, c-kit y PDGFR α (8). En el estudio SELECT participaron 392 pacientes (261 tratados con lenvatinib y 131 con placebo) con CDT-YR en progresión. El grupo de lenvatinib tuvo una mediana de SLP de 18,3 meses con lenvatinib, comparado con 3,6 meses en el grupo de placebo (HR: 0,21; IC 95 %; $p < 0,001$). Cuatro pacientes (1,5 %) presentaron respuesta completa; el 63,2 %, respuesta parcial (RP); el 23 %, enfermedad estable (EE); y el 6,9 %, progresión de la enfermedad (10).

Cabozantinib fue aprobado por la FDA en 2021 para el manejo de CDT-YR. Es un inhibidor multiquinasa de VEGFR2, AXL, MET y RET que media el crecimiento y la angiogénesis tumoral. En el estudio COSMIC-311 participaron 187 pacientes con progresión posterior a una primera línea de tratamiento con sorafenib o lenvatinib (125 pacientes tratados con cabozantinib 60 mg al día y 62 con placebo). En el grupo de cabozantinib, la mediana de SLP fue de 11 meses, comparado con 1,9 meses en el grupo placebo (HR 0,22; IC 95 %; $p < 0,001$). Ningún paciente presentó respuesta completa; el 9 % presentó RP; el 61 %, EE (34 % durante más de 16 semanas); y el 6 %, progresión de la enfermedad (11).

Estos medicamentos representan una opción importante para el tratamiento de pacientes con CDT-YR irresecable o metastásico en progresión. Sin embargo, un porcentaje de pacientes no responde desde el inicio (13,8 % con sorafenib, 6,9 % con lenvatinib y 6 % con cabozantinib) o progresa aproximadamente entre 1 y 2 años posterior a presentar control de la enfermedad (9). Por esta razón, es importante conocer los mecanismos de resistencia a los ITK en CDT-YR.

Metodología

El objetivo principal es identificar los mecanismos moleculares descritos en la literatura sobre la resistencia a los ITK, en particular a sorafenib y lenvatinib, en el CDT-YR.

Se realizó una búsqueda en la literatura, incluyendo estudios en inglés y español, de cualquier tipo y publicados en los últimos 15 años. La estrategia PICO para la búsqueda fue: *thyroid cancer OR thyroid carcinoma OR thyroid neoplasms AND sorafenib OR lenvatinib AND resistance OR non response OR failure therapeutic*. Los criterios de selección para la inclusión de los artículos fueron: estudios en pacientes con CDT, con uso de sorafenib o lenvatinib, con resistencia o no respuesta a estos tratamientos y con la identificación de un mecanismo molecular asociado. También se incluyeron estudios en modelos animales o a nivel celular que identificaran causas moleculares de resistencia a ITK en el cáncer de tiroides. Se consideró resistencia la progresión de la enfermedad, local o a distancia, definida por criterios RECIST, en cualquier momento posterior al inicio del tratamiento.

Dado que la evidencia sobre cabozantinib en el manejo de CDT-YR es reciente, no se incluyó este ITK entre los criterios de búsqueda. Se excluyeron los estudios con uso concomitante de quimioterapia u otras terapias sistémicas oncológicas distintas de los ITK ya mencionados. Los estudios relevantes seleccionados fueron extraídos de revistas científicas indexadas. La base de datos utilizada fue PubMed. Se realizó una búsqueda adicional en la literatura gris utilizando los mismos criterios, así como en las referencias bibliográficas de los artículos incluidos.

El presente artículo no presenta implicaciones éticas para su elaboración, por lo que no se requirió el aval de un comité de ética.

Resultados

Se realizó una búsqueda de la literatura, seleccionando tres artículos para resistencia a sorafenib y uno para resistencia a lenvatinib, los cuales se mencionan a continuación:

Wang *et al.* (12) analizaron el perfil de expresión genética en biopsias de 11 pacientes sensibles y 5 pacientes resistentes a sorafenib con CDT; sin embargo, en el artículo no se aclaran los criterios para definir cada uno de estos grupos. Adicionalmente, realizaron cultivos celulares de cada grupo para evaluar el mecanismo de resistencia *in vitro* y diseñaron modelos en ratones inoculados con células TC-07 (líneas celulares derivadas de pacientes sensibles a sorafenib) o TC-13 (líneas celulares derivadas de pacientes resistentes a sorafenib).

En la primera parte del estudio, los niveles de expresión de RAF y VEGFR, evidenciados por Western blot, y los niveles de mRNA de RAF y VEGFR por qRT-PCR no fueron diferentes entre las biopsias tumorales de los pacientes sensibles y aquellos resistentes a sorafenib.

En la segunda parte del estudio, se encontró disminución de miR-124-3p y miR-506-3p en el suero de ratones inoculados con células TC-13 resistentes a sorafenib y en los cultivos celulares TC-13. Por medio de un análisis informático, se identificó que estos miRNA están asociados con el control de *EZH2* (subunidad del complejo represor polycomb 2 con función en la regulación transcripcional) y se encontró, además, que la marca epigenética de trimetilación de la lisina 27 de la histona 3 (H3K27me3) estaba altamente representada en los cultivos TC-13, en comparación con TC-07, mientras que la marca epigenética de acetilación sobre la lisina 27 de la histona 3 (H3K27Ac) se encontraba disminuida. Diversos estudios han demostrado que *EZH2* es un regulador epigenético en el cáncer diferenciado de tiroides, promoviendo la proliferación, migración y progresión tumoral mediante el silenciamiento transcripcional mediado por H3K27me3 de genes

asociados con el ciclo celular y la diferenciación tiroidea (13).

Prete *et al.* (14) usaron líneas celulares de carcinoma de tiroides KTC1 (BRAF^{WT/V600E}), TPC1 (BRAF^{WT/WT}) y pericitos humanos (BRAF^{WT/WT}). Cada línea celular fue tratada con vemurafenib (inhibidor de BRAF^{V600E}), sorafenib o ambos. El secretoma, definido como las proteínas secretadas por los pericitos, fue extraído y usado para tratar a un grupo de células KTC1 y TPC1. Se diseñó un modelo animal en ratones, con inoculación de células KTC1 en la tiroides, y se evaluó a las 6 semanas la respuesta a vemurafenib, sorafenib o terapia combinada administrada durante 5 semanas. Se encontró mayor respuesta terapéutica en células tratadas con terapia combinada y con la mutación BRAF^{V600E}.

En los pericitos se observó aumento en la expresión de trombospodina 1 (TSP-1) posterior a la administración de vemurafenib (2,9 veces), sorafenib (1,6 veces) y terapia combinada (1,7 veces); los niveles de TGFβ disminuyeron un 17,8 % en los tratados con vemurafenib, no cambiaron con sorafenib y disminuyeron 27,3 % con la terapia combinada. La adición del secretoma de los pericitos a los modelos animales, independiente del tratamiento, incrementó los niveles de pERK1/2 (6,9 veces con vemurafenib, 4,5 veces con sorafenib y 4 veces con el tratamiento combinado), pAKT (11 veces con vemurafenib, 3,5 veces con sorafenib y 8,6 veces con el tratamiento combinado), pSMAD3 (1,2 veces con vemurafenib, 1,4 veces con sorafenib y 2 veces para el tratamiento combinado), TSP-1 (1,4 veces con vemurafenib, 1,9 veces con sorafenib y 1,9 veces con el tratamiento combinado) y pVEGFR2 (1,9 veces con vemurafenib, 1,6 veces con sorafenib y 1,1 veces con el tratamiento combinado) en células KTC1.

Por otro lado, el análisis inmunohistoquímico en los modelos animales encontró que sorafenib no inhibe la producción de TSP-1/TGFβ en las células tumorales, endoteliales y en los pericitos, pero sí disminuye los niveles de PDGFβ en los compartimentos endoteliales. La adición de SRI31277 (antagonista de TSP-1) disminuyó los niveles de TGFβ1, lo que redujo el crecimiento celular. Estos hallazgos sugieren que la resistencia a vemurafenib y sorafenib en el carcinoma de

tiroides puede estar mediada por el microambiente tumoral, en el que los pericitos aumentan la producción de TSP-1/TGF- β 1, promoviendo la supervivencia, la agresividad y el escape terapéutico, independientemente de la señalización MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos).

Isham *et al.* (15) investigaron la resistencia a pazopanib (inhibidor de VEGFR) y sorafenib, *in vitro* en células de CPT (BHP2-7) y en un modelo animal. Se realizaron cultivos de células BHP2-7 posteriores a la exposición continua a pazopanib, y se seleccionaron las colonias resistentes. Los ratones fueron inoculados con dos grupos de células: uno con BHP2-7 y otro con BHP2-7 resistentes a pazopanib. El análisis del ADN de las células BHP2-7 incluyó los genes asociados a la tumorigénesis en CDT (*BRAF*, *KRAS*, *NRAS*, *HRAS*, *PAX8*, *RET/PTC*). En las células BHP2-7 resistentes a pazopanib se identificó una mutación en *KRAS* localizada en el codón 13 (GCT > GTT), que genera un cambio de glicina por valina, lo que provoca una activación constitutiva de *KRAS*. Esta mutación solo se encontró en las células con resistencia a pazopanib. Teniendo en cuenta este patrón de resistencia y la posibilidad de resistencia cruzada a otros inhibidores de VEGFR, se evaluó en estas colonias con mutación en *KRAS*, resistentes a pazopanib, la respuesta a sunitinib y sorafenib, demostrando resistencia a sunitinib y una resistencia menor a sorafenib.

En lo que respecta al lenvatinib, en un estudio de Ohno *et al.* (16), se expusieron líneas celulares de cáncer papilar de tiroides (TPC-1) a lenvatinib y se consideraron resistentes (TPC-1/LR) aquellas que requirieron mayores dosis para lograr la inhibición (140 para las TPC-1/LR frente a 1 para las TPC-1). Las líneas celulares de TPC-1 y TPC/LR fueron inoculadas en ratones, a los que se les administró lenvatinib y/o lapatinib (inhibidor dual de tirosina-quinasa de los dominios intracelulares de EGFR [HER1] y HER2) por vía oral, y se midieron los diámetros tumorales, el volumen tumoral relativo y el cambio de peso corporal de los animales. Se demostró que las células TPC-1/LR presentan una fosforilación aumentada y sostenida del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), asociada con la activación de las vías de señalización posteriores ERK y AKT, en comparación con las células TPC-1. En los modelos murinos se demostró que el efecto

combinado de lenvatinib con lapatinib controla el crecimiento tumoral, posiblemente explicado por el efecto inhibitor de EGFR dado por lapatinib. Por otro lado, la exposición aguda a lenvatinib en las células TPC-1 incrementó la fosforilación de EGFR, lo que sugiere que la activación adaptativa del eje EGFR constituye un mecanismo central de resistencia adquirida a lenvatinib.

Aunque no forma parte de los criterios de búsqueda establecidos únicamente para CDT, se encontró un estudio que evaluó la resistencia adquirida a lenvatinib en cultivos de células de carcinoma anaplásico de tiroides expuestas a este ITK durante 72 días, y demostró mediante análisis transcriptómicos y proteómicos el aumento de la expresión de los genes/proteínas SNAIL y ZEB1, la activación de la proteína exportadora nuclear exportina 1 (XPO1) y la activación de las quinasas activadas por el efector p21 de RAC/RHO GTPasa (PAK), vías que se han relacionado con aumento de la sobrevivencia celular. Cuando se realizó la combinación de lenvatinib con inhibidores de XPO1 y PAK4, se evidenció una actividad antitumoral superior a la de lenvatinib en monoterapia, tanto *in vitro* como en xenoinjertos subcutáneos (17-18).

A continuación, en la figura 1, se mencionan los principales mecanismos de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer diferenciado de tiroides.

Discusión

El *Cancer Genome Atlas* (TCGA, por sus siglas en inglés) completó el análisis de 496 pacientes con CPT (19), encontrando que varias de las mutaciones se ubican en genes que codifican para proteínas con actividad quinasa, relacionadas con las vías MAPK o PI3K (fosfoinositol 3 quinasa). Estas vías inciden en el inicio, la progresión, la supervivencia y la agresividad de las células tumorales. El TCGA del CPT identificó mutaciones en *BRAF* en el 61,7 %, mutaciones en *RAS* en el 12,9 %, fusiones *RET* en el 6,8 % y fusiones *BRAF* en el 2,7 % de los casos. La mutación *BRAF*^{V600E} es la más frecuente en el CPT (45 %) y en el carcinoma anaplásico de tiroides (25 %) (20). Del 7 % al 40 % de los CPT presentan rearrreglos de *RET/PTC* (8, 21) y el 30 % de los CPT presentan fusiones *PAX8/PPAR γ* (13). El 92,3 % de los CPT tienen sobreexpresión de VEGF (8).

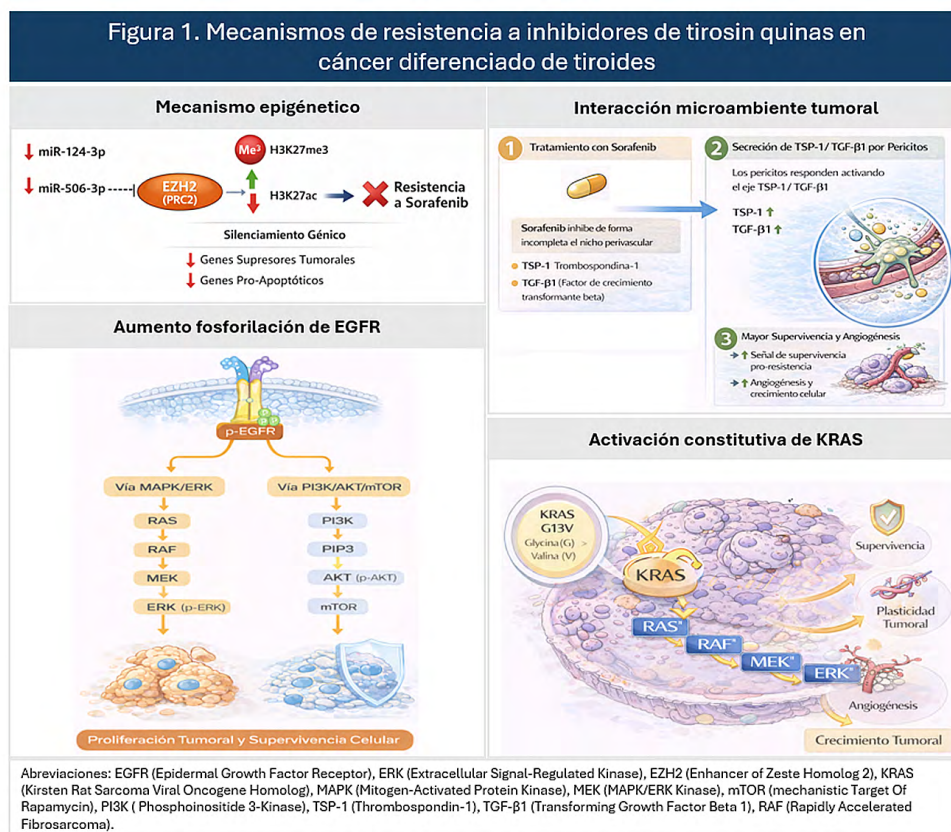


Figura 1. Mecanismos de resistencia a inhibidores de tirosina quinasa en cáncer diferenciado de tiroides

Fuente: elaboración propia.

Teniendo en cuenta el enfoque molecular del carcinoma diferenciado de tiroides, se encuentran dos grandes grupos: el grupo BRAF-like (siendo la mutación BRAF^{V600E} la más frecuente), caracterizado por la activación de la vía MAPK y presente con frecuencia en el CPT; y el grupo RAS-like, el cual muestra una mayor activación de la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa, frecuente en el CFT (8).

BRAF^{V600E} es un regulador importante de MAPK y ERK1. Esta mutación está asociada con CDT-YR (OR: 3,6; IC 95 %: 1,74–7,46, $p < 0,01$), mayor recurrencia (HR: 1,48; IC 95 %: 1,11–1,96) y mortalidad (HR: 2,63; IC 95 %: 1,21–5,72) (11, 14–15), aunque un estudio retrospectivo no encontró asociación con estos desenlaces (22).

Las mutaciones en *TERT* en CDT están asociadas con la persistencia de la enfermedad (OR: 5,1; $p = 0,001$), mayor riesgo de metástasis a distancia

(OR: 5,36; $p < 0,001$), una mayor mortalidad (HR: 10,35; IC 95 %: 2,01–53,24, $p = 0,005$) y resistencia al yodo (OR: 9,84; IC 95 %: 3,6–26,89; $p < 0,01$) (20). Se han identificado en el 7,5 % de los CPT y el 29 % de los CFT (23).

Teniendo en cuenta las alteraciones moleculares en el cáncer de tiroides previamente mencionadas, los ITK en CDT-YR con enfermedad localmente avanzada y metastásica en progresión han demostrado un impacto positivo en la SLP y el control de la enfermedad. Sorafenib demostró una SLP superior a la del placebo, de 10,8 meses frente a 5,8 meses, con una RP de 10,2 meses y EE por más de 4 semanas, sosteniendo la respuesta por más de 6 meses (9). Por su parte, lenvatinib tuvo una mediana de SLP de 18,3 meses, comparado con 3,6 meses en el grupo placebo (10). En caso de progresión a estas moléculas, se cuenta en la

actualidad con el uso de cabozantinib como terapia de rescate (aunque aún no cuenta con registro INVIMA), con el que la mediana de SLP fue de 11 meses, comparado con 1,9 meses en el grupo placebo (11). Sin embargo, algunos pacientes tienen resistencia desde el inicio (innata) o durante el uso de estos medicamentos (adquirida), por lo cual es importante conocer los mecanismos de resistencia.

La alteración en la expresión de microARN, identificada en varios tipos de tumores, se ha asociado con la tumorigénesis. En CDT se han identificado alteraciones en miR-199b-5p, miR-214, miR146b-5p, 16 miR-129, miR-124-3p 18, miR-506-3p, miR-150-5p y miR-205. Wang *et al.* (12) encontraron una disminución de miR-124-3p y miR-506-3p en biopsias de pacientes con CDT resistentes a sorafenib. Estos microARN están asociados con el control de *EZH2*. El *EZH2* (*enhancer of zeste homolog 2*) es una subunidad del PRC2 (*Polycomb Repressive Complex 2*) y es conocido como un factor regulador de la modificación de histonas (regulador epigenético). Se encarga de promover la metilación de H3K27me3 y suprimir la acetilación de H3K27Ac. Diversos estudios han mostrado que EZH2, en el cáncer diferenciado de tiroides, actúa promoviendo la proliferación, migración y progresión tumoral (13), proyectando a EZH2 como un potencial blanco terapéutico.

Los pericitos forman parte del microambiente tumoral y son importantes para la maduración vascular. Además, secretan factores angiogénicos (PDGFRB y VEGF) y protegen a las células endoteliales tumorales de factores antiangiogénicos (14). TSP-1 es producida por las células estromales y tumorales, y regula la angiogénesis, la proliferación celular, la adhesión, la migración y la invasión. Además, activa al TGFβ, el cual es importante para la inducción de la transición epitelio-mesenquimal (EMT) (24). El aumento en la producción de TSP-1, como lo describieron Prete *et al.* (14), por los pericitos en ratones inoculados con células KTC1 expuestas a sorafenib representa un mecanismo de resistencia a sorafenib. Por lo tanto, los medicamentos que bloqueen esta

proteína podrían mejorar la efectividad de este medicamento.

Isham *et al.* (15) evaluaron la resistencia a pazopanib y sorafenib en células de CPT (BHP2-7) y en un modelo animal. Identificaron una mutación en KRAS que provoca activación constitutiva de la vía MAPK y resistencia completa a pazopanib. Sin embargo, para sorafenib existe una menor resistencia; esto puede estar relacionado con que se conserva el efecto inhibitorio sobre *BRAF*, ubicado abajo en la vía de señalización activada por *KRAS*. La activación de *KRAS* favorece la proliferación, la supervivencia tumoral, la desdiferenciación y la refractariedad al radioyodo en cáncer de tiroides (25), de manera independiente de VEGFR y RAF.

La activación del EGFR en el CPT se asocia con mayor proliferación, agresividad, migración y peor pronóstico, al activar vías de señalización como MAPK/ERK y PI3K/AKT (26). En el estudio de Ohno *et al.* (16), se demostró que las células resistentes a lenvatinib presentan una fosforilación aumentada y sostenida del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con la consecuente activación de las vías de señalización ERK y AKT. Asimismo, la exposición aguda a lenvatinib incrementó la fosforilación de EGFR en células de CPT no resistentes a lenvatinib, lo que sugiere una activación adaptativa del eje EGFR y posiblemente explica la resistencia adquirida a lenvatinib. La adición de inhibidores de EGFR puede convertirse en una alternativa terapéutica en estos casos.

Se han planteado otros mecanismos que pueden favorecer la resistencia a los ITK en CDT, involucrando a las células tiroideas troncales (27). Los mecanismos propuestos son: incremento en el eflujo del medicamento, activación de vías moleculares alternativas (p. ej., activación de la vía AKT), estimulación de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), regulación de lncRNA (p. ej., incremento de *FOXD2-AS1*, *BANCR* y *NEAT1*, disminución de *PTCSC3*, un gen supresor de tumores) y generación de exosomas que contienen lncRNA como *MALAT1* y *linc-ROR*, así como marcadores de EMT como *SLUG* y *SOX2* (28), con efectos sobre EMT e incremento de la proliferación y la invasividad. NEAT1 ha sido asociado con la resistencia a sorafenib en hepatocarcinoma (29).

Otros mecanismos de resistencia a los ITK que podrían estar relacionados son:

- Mutaciones en los sitios de unión al ATP o en el sitio de unión del ITK: este tipo de mutaciones puede generar resistencia al sorafenib, dado que es un ITK tipo II que se une al bolsillo de ATP de la quinasa para inactivarla.
- Mutaciones activantes en vías de señalización corriente abajo de las inhibidas por estos medicamentos.
- Activación de otras vías asociadas con la proliferación celular (8, 19, 30–31), entre las que se han identificado en cáncer de tiroides las siguientes:
 - Activación de la vía NOTCH: disminución de *PRX1* (gen supresor de tumores) en células BCPAP y TPC1. Aumento de *NRARP*, asociado con la proliferación y la estabilización de las uniones de células endoteliales.
 - Vía TGFβ/*SMAD*: se han identificado mutaciones en *SMAD4* en CPT, que pueden contribuir al fenotipo invasor de las células tiroideas.
 - Señalización Hedgehog (SHH): se ha identificado inmunohistoquímica positiva para SHH y sus mediadores de señalización (*GLI1*, *PTCH* y *SMO*) en CPT. La ciclopamina (inhibidor de *SMO*) disminuyó la fosforilación de c-Met y GANT61 (inhibidor de *GLI1*) disminuyó la fosforilación de AKT.
 - Fusión *RET/PTC*: esta fusión aumenta la fosforilación de STAT1, lo que activa las vías oncogénicas mediadas por este factor de transcripción. Esta fusión puede activar la vía PI3K/AKT/mTOR, generando un escape al tratamiento con ITK.
 - Proteína de fusión *ALK*: las fusiones *ALK* se han encontrado en el 1–3 % de los CPT y están asociadas con la activación de las vías de señalización MAPK y PI3K. Mutaciones *EML4-ALK* han sido identificadas en CDT yodo-refractario.
 - Fusiones *NTRK1*: han sido reportadas en el 2–3 % de los CPT esporádicos. La fusión *ETV6-NTRK6* ha sido asociada a la exposición a radiación.
 - Mutaciones de PI3K y AKT: 0,8 % y 0,5 % de los pacientes con CPT presentan mutaciones en *AKT1* y *PIK3CA*, respectivamente. Estas mutaciones están asociadas a la progresión tumoral y la dediferenciación.
- Aumento en la expresión de receptores de tirosina quinasa en la superficie celular. En células con mutaciones en *BRAF* resistentes a los inhibidores de *BRAF*, se ha encontrado sobreexpresión de HER2 y HER3, lo que favorece la activación de MAPK y mTOR.
- Alteraciones en el microambiente tumoral (p. ej., fibroblastos asociados al tumor), que afectan el ingreso del fármaco.

En un estudio reciente, aún no publicado, presentado en el *International Thyroid Congress* (ITC, por sus siglas en inglés) en Brasil en junio de 2025, Kumari *et al.* muestran resultados prometedores de dasatinib, un inhibidor de BCR-ABL, y BAY-876, un inhibidor de GLUT1, en modelos celulares de cáncer tiroideo resistente a lenvatinib. Estos resultados requieren validación en modelos in vivo con grandes expectativas para la medicina traslacional (32).

Conclusiones

Los ITK son estrategias importantes para el manejo de pacientes con CDT yodo-refractario localmente irresecable y/o en progresión. La resistencia a estos fármacos puede estar mediada por la activación de otras vías moleculares (p. ej., NOTCH, Hedgehog y TGFβ), modificaciones epigenéticas (disminución de miR-124/506 y aumento de EZH2), activación constitutiva de vías no inhibidas por estos ITK (mutaciones en *KRAS*), mutaciones en *TERT* y mecanismos mediados por el microambiente tumoral (producción de TSP-1 y TGFβ por pericitos tumorales), entre otros. Sin embargo, se requiere contar con biomarcadores confiables y estudios con rigor metodológico que permitan un adecuado entendimiento de los

mecanismos de resistencia y, de esta manera, establecer la mejor estrategia en el uso de terapias combinadas en determinados tipos de pacientes.

Contribución de los autores

Andrés Flórez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original; Yesid Camilo Hurtado: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología y redacción del borrador original, y Carlos Reverend: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito.

Declaración de fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la elaboración y publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

El presente artículo corresponde a una revisión de la literatura, por lo que no involucró la participación de seres humanos ni animales y no requirió la aprobación de un comité de ética.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Se utilizó la herramienta ChatGPT para la elaboración de la gráfica. No se utilizó IA para la elaboración del manuscrito.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

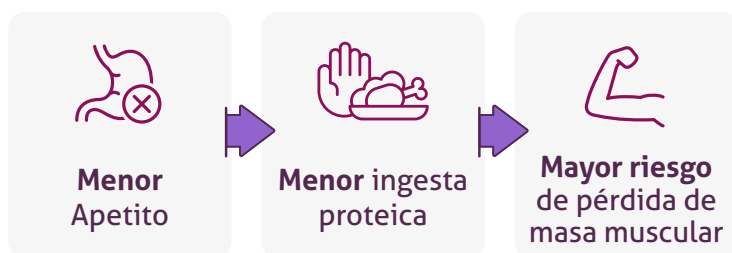
- [1] Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, Serraino D, van Dijk BAC, Chirilaque MD, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer*. 2017;77:140–152. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.023>
- [2] Ruegger JJ, Hay ID, Bergstralh EJ, Ryan JJ, Offord KP, Gorman CA. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: A multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(3):501–508. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-3-501>
- [3] Liu X, Qu S, Liu R, Sheng C, Shi X, Zhu G, et al. TERT promoter mutations and their association with BRAF V600E mutation and aggressive clinicopathological characteristics of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1130–136. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4048>
- [4] Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6373–6379. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0987>
- [5] Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2892–2899. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2838>
- [6] Faugeras L, Pirson AS, Donckier J, Michel L, Lemaire J, Vandervorst S, et al. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758834017752853. <https://doi.org/10.1177/1758834017752853>
- [7] Petranović Ovčariček P, de Keizer B, Campennì A, Kreissl MC, Deandreis D, Tuncel M, et al. Radioiodine-refractory thyroid cancer—is it time to change the definition in light of novel redifferentiation therapies? *Eur*

- J Nucl Med Mol Imaging. 2025;52(2):380–385. <https://doi.org/10.1007/s00259-024-06991-5>
- [8] Fallahi P, Ferrari SM, Galdiero MR, Varricchi G, Elia G, Ragusa F, et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;83:419–429. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.11.013>
- [9] Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319–328. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60421-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60421-9)
- [10] Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(7):621–630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
- [11] Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(8):1126–1138. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00332-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00332-6)
- [12] Wang Z, Dai J, Yan J, Zhang Y, Yin Z. Targeting EZH2 as a novel therapeutic strategy for sorafenib-resistant thyroid carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2019;23(7):4770–4778. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14365>
- [13] Xue L, Yan H, Chen Y, Zhang Q, Xie X, Ding X, et al. EZH2 upregulation by ER α induces proliferation and migration of papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer.* 2019;19(1):1094. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6306-9>
- [14] Prete A, Lo AS, Sadow PM, Bhasin SS, Antonello ZA, Vodopivec DM, et al. Pericytes elicit resistance to vemurafenib and sorafenib therapy in thyroid carcinoma via the TSP-1/TGF β 1 axis. *Clin Cancer Res.* 2018;24(23):6078–6097. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0693>
- [15] Isham CR, Netzel BC, Bossou AR, Milosevic D, Cradic KW, Grebe SK, et al. Development and characterization of a differentiated thyroid cancer cell line resistant to VEGFR-targeted kinase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):E936–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2658>
- [16] Ohno K, Shibata T, Ito KI. Epidermal growth factor receptor activation confers resistance to lenvatinib in thyroid cancer cells. *Cancer Sci.* 2022;113(9):3193–3210. <https://doi.org/10.1111/cas.15465>
- [17] Hofmann MC, Kunnimalaiyaan M, Wang JR, Busaidy NL, Sherman SI, Lai SY, et al. Molecular mechanisms of resistance to kinase inhibitors and redifferentiation in thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2022;29(11):R173–R190. <https://doi.org/10.1530/ERC-22-0129>
- [18] Khan HY, Ge J, Nagasaka M, Aboukameel A, Mpilla G, Muqbil I, et al. Targeting XPO1 and PAK4 in 8505C anaplastic thyroid cancer cells: putative implications for overcoming lenvatinib therapy resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):237. <https://doi.org/10.3390/ijms21010237>
- [19] Giordano T. TCGA genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Abstr.* 2015;159(3):676–690. <https://doi.org/10.1530/endoabs.38.S6.3>
- [20] Luo Y, Jiang H, Xu W, Wang X, Ma B, Liao T, et al. Clinical, pathological, and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:549882. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.549882>
- [21] Santoro M, Melillo RM. Genetics: The genomic landscape of papillary thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(3):133–134. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.209>

- [22] Zoghalmi A, Roussel F, Sabourin JC, Kuhn JM, Marie JP, Dehesdin D, et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma: Predictive value for long-term prognosis and radioiodine sensitivity. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131(1):7–13. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2013.01.004>
- [23] Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):E754–765. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3734>
- [24] Nucera C, Porrello A, Antonello ZA, Mekel M, Nehs MA, Giordano TJ, et al. B-Raf(V600E) and thrombospondin-1 promote thyroid cancer progression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(23):10649–10654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1004934107>
- [25] Weber M, Kersting D, Riemann B, Brandenburg T, Führer-Sakel D, Grünwald F, et al. Enhancing Radioiodine incorporation into radioiodine-refractory thyroid cancer with MAPK inhibition (ERRITI): A single-center prospective two-arm study. *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4194–4202. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0437>
- [26] Papanikolaou V, Kyrodimos E, Mastronikolis N, Asimakopoulos AD, Papanastasiou G, Tsiambas E, et al. Anti-EGFR/BRAF-Tyrosine kinase inhibitors in thyroid carcinoma. *Cancer Diagn Progn.* 2023;3(2):151–156. <https://doi.org/10.21873/cdp.10194>
- [27] Gianì F, Vella V, Tumino D, Malandrino P, Frasca F. The possible role of cancer stem cells in the resistance to kinase inhibitors of advanced thyroid cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2249. <https://doi.org/10.3390/cancers12082249>
- [28] Hardin H, Helein H, Meyer K, Robertson S, Zhang R, Zhong W, et al. Thyroid cancer stem-like cell exosomes: regulation of EMT via transfer of lncRNAs. *Lab Invest.* 2018;98(9):1133–1142. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0065-0>
- [29] Niu Y, Tang G, Wu X, Wu C. LncRNA NEAT1 modulates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma through regulating the miR-149-5p/AKT1 axis. *Saudi J Gastroenterol.* 2020;26(4):194–203. https://doi.org/10.4103/sjg.SJG_4_20
- [30] Rashid FA, Mansoor Q, Tabassum S, Aziz H, Arfat WO, Naoum GE, et al. Signaling cascades in thyroid cancer: Increasing the armory of archers to hit bullseye. *J Cell Biochem.* 2018;119(5):3798–3808. <https://doi.org/10.1002/jcb.26620>
- [31] Jundi M, Thakur S, Gubbi S, Klubo-Gwiedzinska J. Novel targeted therapies for metastatic thyroid cancer: A comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2104. <https://doi.org/10.3390/cancers12082104>
- [32] Kumari S, Zhu H. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling and inhibition of BCR/ABL tyrosine kinase and glucose uptake overcomes resistance to lenvatinib in thyroid cancer [poster]. *International Thyroid Congress; 2025.*

Hasta el 40 % del peso perdido puede corresponder a MLG*1: La nutrición importa

En terapias basadas en incretinas, la disminución del apetito puede comprometer la ingesta proteica y la masa muscular¹⁻³



**Requerimiento proteico en personas con obesidad⁴:
1,2 a 1,5 g/kg/d****

PROWHEY DM, con nutrientes que contribuyen a la preservación de la masa muscular^{1,5}:



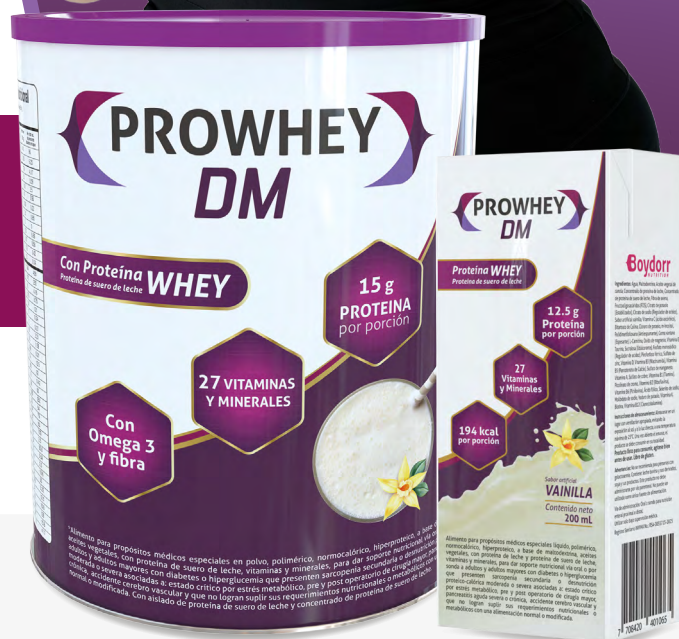
26 % del VCT*** proveniente de proteína de excelente calidad⁶



Proteína de suero de leche de rápido vaciamiento gástrico y fácil tolerancia⁷



27 vitaminas y minerales incluyendo micronutrientes clave para la salud muscular²: vitamina D, B₁₂, Ca, Fe y Mg



Presentaciones:
Lata 850 g Lata 400 g

Caja 200 ml
Listo para tomar

No requiere preparación

Preparación:

200 ml de agua potable + 4 Cucharas medidoras rasas

*Masa Libre de Grasa **Peso Ajustado ***Valor Calórico Total
Estos productos son APME (Alimentos para propósitos médicos especiales). Consulte con su médico o nutricionista tratante.

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. **Registro Sanitario RSA-0035715-2025**

Referencias: 1) Chavez AM, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2025; 28 (4): 351-357. 2) Sievenpiper JL, et al. Obesity Pillars. 2026;17:100228. 3) Almandoz JP, et al. Obesity (Silver Spring). 2024;32(9):1613-1631 4) Mechanick, JI et al. Obesity reviews. 2025;26: e13841. 5) Memelink RG, et al. Nutrients. 2020;13(1):64. 6) López-Gómez J, et al. Nutrients. 2022;14(22):4802. 7) Moro T, et al. J Nutr. 2019;149(7):1149-1158.

Review article

A scoping review on the efficacy, effectiveness, and safety of different pharmacological therapies for the management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis

Gloria Ibis Tirado Romero ¹, Juan Felipe Alvarado ², Estefany Daniela Mesa Orduz ³,
Syndy Katherine Guarín Rivera ⁴, Zeyany Vanessa Guerrero Flórez ⁵

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

²Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

³Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia

⁴Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

⁵Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

How to cite this article: Tirado Romero GI, Alvarado JF, Mesa Orduz SD, Guarín Rivera SK, Guerrero Flórez ZV. A scoping review on the efficacy, effectiveness, and safety of different pharmacological therapies for the management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2026;13(2):e955. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.955>

Submitted: 9/May/2025

Accepted: 12/February/2026

Published: 06/June/2026

Abstract

Introduction: Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a common secondary osteoporosis resulting from chronic corticosteroid use. It affects bone homeostasis, leading to significant reductions in bone mineral density (BMD) and an increased risk of vertebral and non-vertebral fractures. Due to the increasing number of patients requiring long-term glucocorticoid therapy, a comprehensive understanding of pharmacological interventions available for glucocorticoid-induced osteoporosis is essential.

Objective: To evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of different pharmacological therapies used in the management of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis through a scoping review of the available literature.

Methods: Following the Joanna Briggs Institute (JBI) methodology, a scoping review was conducted using major databases (PubMed, Embase, Cochrane, and others). Studies including adults with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with pharmacological therapies such as bisphosphonates, denosumab, teriparatide, and others were considered. Outcomes focused on changes in bone mineral density, fracture risk reduction, and treatment safety. A total of 40 studies were included (39 on efficacy, 1 on effectiveness, and 12 on safety).

Results: Bisphosphonates (e.g., risedronate, alendronate, and zoledronate) significantly improved lumbar spine bone mineral density (up to +4.8%; with variability across studies, including mean changes around +4.9% ± 4.5% in randomized controlled trials [RCTs])

Highlights

- Bisphosphonates are the first-line treatment for GIOP, reducing fracture risk and improving bone mineral density.
- Teriparatide and denosumab demonstrate strong efficacy in increasing BMD but may face cost and accessibility limitations.
- Adverse events from GIOP therapies are generally mild, with gastrointestinal and flu-like symptoms being most common.
- Real-world effectiveness data are limited, underscoring the need for further long-term outcome studies.

 **Corresponding author:** Gloria Ibis Tirado Romero, Carrera 19 No. 8A-32, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. E-mail: gloriatirado1987@gmail.com

and reduced vertebral fracture risk (by up to 82.4%). Teriparatide demonstrated superior efficacy in increasing bone mineral density (+7.8% to +11.0%) and reducing fracture incidence, especially in high-risk patients. Denosumab also showed notable improvements in bone mineral density and bone turnover markers. Adverse events were generally mild, with gastrointestinal and flu-like symptoms being the most commonly reported.

Discussion: Bisphosphonates remain the first-line therapy for glucocorticoid-induced osteoporosis due to their efficacy and safety profile. Teriparatide may be preferable for high-risk patients or those with severe bone formation suppression. Denosumab is a valid alternative, particularly for patients who are intolerant to bisphosphonates. This review highlights the importance of individualized therapy based on fracture risk and comorbidities.

Keywords: Osteoporosis, Glucocorticoids, Fractures, Bone, Bisphosphonates, Alendronate, Bone Density.

Revisión de alcance sobre la eficacia, efectividad y seguridad de diferentes terapias farmacológicas para el manejo de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides

Resumen

Introducción: la osteoporosis inducida por glucocorticoides (OIG) es una forma común de osteoporosis secundaria resultante del uso crónico de corticosteroides. Afecta la homeostasis ósea, lo que conduce a reducciones significativas en la densidad mineral ósea (DMO) y a un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Debido al aumento del número de pacientes que requieren tratamiento a largo plazo con glucocorticoides es esencial una comprensión integral de las intervenciones farmacológicas para la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Objetivo: evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de diferentes terapias farmacológicas utilizadas en el manejo de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides a través de una revisión de alcance de la literatura disponible.

Métodos: siguiendo la metodología del Instituto Joanna Briggs (JBI), se realizó una revisión de alcance utilizando las principales bases de datos (PubMed, Embase, Cochrane y otras). Se incluyeron estudios en adultos con osteoporosis inducida por glucocorticoides tratados con terapias farmacológicas como bisfosfonatos, denosumab, teriparatida, entre otros. Los desenlaces se enfocaron en los cambios en la densidad mineral ósea, la reducción del riesgo de fracturas y la seguridad del tratamiento. Se incluyeron un total de 40 estudios (39 sobre eficacia, 1 sobre efectividad y 12 sobre seguridad).

Resultados: los bisfosfonatos (por ejemplo, risedronato, alendronato y zoledronato) mejoraron significativamente la densidad mineral ósea de la columna lumbar (hasta un +4,8 %; con variabilidad entre estudios, incluyendo cambios medios de aproximadamente +4,9 % $\pm$ 4,5 % en ensayos clínicos aleatorizados [ECA]) y redujeron el riesgo de fracturas vertebrales (hasta en un 82,4 %). La teriparatida mostró una eficacia superior tanto en el aumento de la densidad mineral ósea (+7,8 % a +11,0 %) como en la reducción de la incidencia de fracturas, especialmente en pacientes de alto riesgo. El denosumab también mostró mejoras notables en la densidad mineral ósea y en los marcadores de recambio óseo. Los eventos adversos fueron generalmente leves, siendo los síntomas gastrointestinales y el síndrome pseudogripal los más comunes.

Discusión: los bisfosfonatos continúan siendo la terapia de primera línea para la osteoporosis inducida por glucocorticoides debido a su perfil de eficacia y seguridad. La teriparatida puede ser preferible en pacientes de alto riesgo o con supresión severa de la formación

Destacados

- Los bisfosfonatos son el tratamiento de primera línea para la OIG, reduciendo el riesgo de fracturas y mejorando la densidad ósea.
- La teriparatida y el denosumab muestran una alta eficacia en el aumento de la densidad mineral ósea, aunque pueden tener limitaciones de costo y acceso.
- Los eventos adversos de las terapias para la OIG son generalmente leves, con síntomas gastrointestinales y similares a la gripe como los más habituales.
- Los datos sobre la efectividad en la práctica clínica real son limitados, lo que resalta la necesidad de más estudios a largo plazo.

ósea. El denosumab es una alternativa válida, especialmente para pacientes intolerantes a los bisfosfonatos. La revisión destaca la importancia de una terapia individualizada basada en el riesgo de fractura y las comorbilidades.

Palabras clave: osteoporosis, glucocorticoides, fracturas óseas, hueso, bisfosfonatos, alendronato, densidad ósea.

Introduction

Osteoporosis is a highly prevalent disease, particularly in individuals over 50 years old, and represents a significant global healthcare burden. In countries such as the United Kingdom, osteoporosis-related hip fractures have alarmingly high mortality rates, reaching up to 30% within the first year after the injury. Despite advances in treatment and screening, population aging is expected to increase the incidence of these fractures, highlighting the urgency of implementing effective care models and evaluating new therapeutic strategies, particularly for preventable forms such as glucocorticoid-induced osteoporosis. This specific type of osteoporosis results from prolonged glucocorticoid use, which disrupts bone homeostasis, significantly increasing the risk of fractures in patients of all ages, regardless of other risk factors (1-2).

The management of glucocorticoid-induced osteoporosis involves both timely diagnosis and the implementation of effective pharmacological therapies. These include bisphosphonates such as alendronate and zoledronate, alternative therapies such as denosumab, and advanced options such as teriparatide for refractory cases (3). However, while systematic reviews exist for specific treatments, they are limited in scope, addressing only specific research questions and failing to comprehensively cover all aspects of the disease. Given this gap in the literature, a scoping review can map the available evidence, identify knowledge gaps, and provide a broader and more comprehensive perspective on the subject.

In this context, conducting a scoping review that integrates evidence on the effectiveness, safety, and adverse events associated with the available pharmacological therapies for glucocorticoid-induced osteoporosis is crucial. This review aims

not only to describe the efficacy of these treatments but also to characterize the available evidence across different patient populations, therapies, and underlying causes of the disease. The findings of this review will provide a solid foundation for improving therapeutic decision-making and promoting the development of future research in this field.

Methodology

This review followed the recommendations provided in the Joanna Briggs Institute (JBI) protocol for scoping reviews (4).

- **Population:** Patients over 18 years old diagnosed with glucocorticoid-induced osteoporosis, with or without fractures, who received various pharmacological therapies for osteoporosis.
- **Concept:** Efficacy (positive outcomes under controlled conditions), effectiveness (positive outcomes in real-world conditions), and safety (adverse event profile) of therapies, including bisphosphonates, monoclonal antibodies and RANK ligand inhibitors, pyridine derivatives, estradiol derivatives and estrogen receptor antagonists, synthetic analogs of parathyroid hormone-related protein, and anti-sclerostin agents.
- **Context:** Patients in hospitalization, emergency, and outpatient settings worldwide, across diverse cultures and genders.

Selection criteria

Studies including subjects with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP), defined as bone loss caused by chronic glucocorticoid use, with a daily dose of 5 mg or more of prednisone for

at least three months, were selected. Diagnosis was established through bone densitometry, with a T-score ≤ -2.5 compared to a healthy young population (5).

Additionally, study participants must have been treated with bisphosphonates, monoclonal antibodies and RANK ligand inhibitors, pyridine derivatives, estradiol derivatives and estrogen receptor antagonists, synthetic analogs of parathyroid hormone-related protein, and anti-sclerostin agents.

The efficacy of pharmacological therapies—understood as the extent to which a treatment produces the desired effect under controlled study conditions (i.e., clinical trials)—was assessed based on the reduction in fracture risk (vertebral, non-vertebral, and hip fractures), the reduction in fracture incidence at 12 and 24 months, and the increase in bone mineral density (BMD).

On the other hand, effectiveness, which reflects the real-world impact of treatment in routine clinical practice, was evaluated based on the reduction in fracture incidence in a broader, less controlled setting. The safety of treatments was analyzed by considering the incidence of drug-related adverse effects, aiming to determine the tolerability and risks associated with treatment in patients.

A total of 38 studies evaluating efficacy, 1 study evaluating effectiveness, and 12 studies evaluating both efficacy and safety were identified.

Types of evidence sources

Included studies comprised randomized controlled trials (RCTs), non-randomized controlled trials, and systematic reviews that assessed the effectiveness, efficacy, and safety of different pharmacological therapies for the treatment of osteoporosis. Additionally, observational analytical studies, such as prospective and retrospective cohort studies and case-control studies, were considered to evaluate the long-term safety of treatments for patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP).

Search strategy

Searches were conducted in the following electronic databases: Medline, Embase, Clinical Trials, Cochrane, and the Central Register of

Controlled Trials (CENTRAL). A complementary search was performed in Google Scholar, OpenGrey, Scopus, and the Web of Science Core Collection.

The search terms used were osteoporosis, drug therapy, drugs, pharmacotherapy, pharmacological treatment, and medication. No restrictions were applied regarding publication date or language.

After the search, all identified citations were collected and screened using Rayyan version 2016 (Clarivate Analytics, PA, USA).

Below is the search strategy for the main databases:

PubMed:

((("Glucocorticoid-Induced Osteoporosis"[MeSH] OR "glucocorticoid-induced osteoporosis" OR "steroid-induced osteoporosis") AND ("Drug Therapy"[MeSH] OR "Pharmacological Treatment" OR "pharmacotherapy" OR "medication") AND ("Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Safety"))

Embase:

('glucocorticoid-induced osteoporosis'/exp OR 'glucocorticoid-induced osteoporosis' OR 'steroid-induced osteoporosis') AND ('drug therapy'/exp OR 'pharmacological treatment' OR 'pharmacotherapy' OR 'medication') AND ('efficacy' OR 'effectiveness' OR 'safety')

Lilacs:

((tw:(glucocorticoid-induced osteoporosis)) OR (tw:(steroid-induced osteoporosis))) AND ((tw:(drug therapy)) OR (tw:(pharmacological treatment)) OR (tw:(pharmacotherapy)) OR (tw:(medication))) AND ((tw:(efficacy)) OR (tw:(effectiveness)) OR (tw:(safety))).

Study selection

After retrieving the references, duplicates were removed, and two independent reviewers (JA, GT) screened the titles and abstracts using the Rayyan software. Full-text articles selected for review were analyzed by two independent reviewers (JA, GT) to assess compliance with their eligibility according to the inclusion criteria. Any disagreements between the reviewers were resolved through discussion or with the involvement of an additional reviewer (JA).

Data extraction

Data from eligible studies were recorded in an Excel spreadsheet. The extracted characteristics included publication details, authors, year of

publication, study location, study type, funding source, a general description of the methods, outcome measures, and results.

Once the data from eligible articles were obtained and organized, the results were discussed with the review supervisor. Any disagreements were resolved accordingly by reviewing the objectives of the study and with the assistance of a third reviewer.

Ethical considerations

The authors declare that, because this work involved only a review of existing literature, it did not entail any procedures involving human participants or animals. Therefore, neither institutional ethics committee approval nor informed consent was required for this manuscript. All studies included in this scoping review had already obtained the necessary ethical clearances and informed consent in their original publications, in accordance with applicable guidelines and regulations.

Results

The initial search across various databases and registries identified 4.590 studies. During the screening stage, 1.614 studies were removed as duplicates, leaving 2.976 studies. These were further assessed based on their title and abstract, resulting in the exclusion of 2.719 studies. Thus, 257 studies remained for full-text evaluation. Of these, 217 studies were excluded for the following reasons: 11 due to duplication, 15 for being case series, 11 for being narrative reviews, 83 for addressing primary osteoporosis, and 97 for addressing secondary osteoporosis caused by other conditions. Ultimately, 40 studies were included: 39 assessed efficacy, of which 12 also evaluated safety, and 1 focused on real-world effectiveness. For better clarity, the results of the search and selection process are presented in a PRISMA flow diagram (figure 1).

The data were then classified based on three key criteria: efficacy, effectiveness, and safety of treatments for glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP).

Of the 39 studies that assessed the efficacy of pharmacological therapies for glucocorticoid-induced osteoporosis, most were randomized controlled trials (RCTs) conducted under optimal conditions, controlling for external variables and using comparators such as placebo or standard treatment. Bisphosphonate therapy was found to be highly effective in this context. Reid *et al.* (6) reported that risedronate significantly increased bone mineral density (BMD) and reduced the incidence of vertebral fractures. However, Hoes *et al.* (7) found no significant differences between alendronate and alfacalcidol in fracture reduction, although 24% of patients developed new vertebral fractures.

On the other hand, Eastell *et al.* demonstrated that teriparatide was more effective than alendronate in promoting bone formation in these patients (8), a finding also supported by Payer *et al.* (9), who reported significant increases in BMD with teriparatide.

Similarly, Struys *et al.* (10) and Ringe *et al.* (11) confirmed that etidronate and ibandronate, respectively, increased BMD compared to other treatments. In addition, Devogelaer *et al.* (12) reported that zoledronate led to greater reductions in bone turnover markers compared to risedronate, while Kasayama *et al.* (13) demonstrated that alendronate significantly improved BMD in asthmatic patients compared to alfacalcidol. In a combination therapy approach, Lems *et al.* (14) found that the co-administration of etidronate and sodium fluoride improved bone mineral density (BMD). Similarly, Fuji *et al.* (15) and Kikuchi *et al.* documented that risedronate and the combination of bisphosphonates with vitamin D3, respectively, increased BMD in patients with chronic kidney disease and glomerular diseases (16). Likewise, Lane *et al.* (17) and Farahmand *et al.* (18) reported that parathyroid hormone (PTH 1–34) improved BMD and vertebral strength, respectively, in patients receiving glucocorticoid treatment.

Additionally, Thomas *et al.* (19) observed significant reductions in vertebral and non-vertebral fractures with alendronate and risedronate, a finding supported by Li *et al.* (20), who reported improvements in BMD with ibandronate in women with systemic lupus erythematosus.

4,590 articles were retrieved from searches of electronic databases. Electronic databases: MEDLINE (Ovid) (n = 1,623), LILACS (n = 115), Cochrane (n = 112), Embase (n = 1,908), Google Scholar (n = 832).

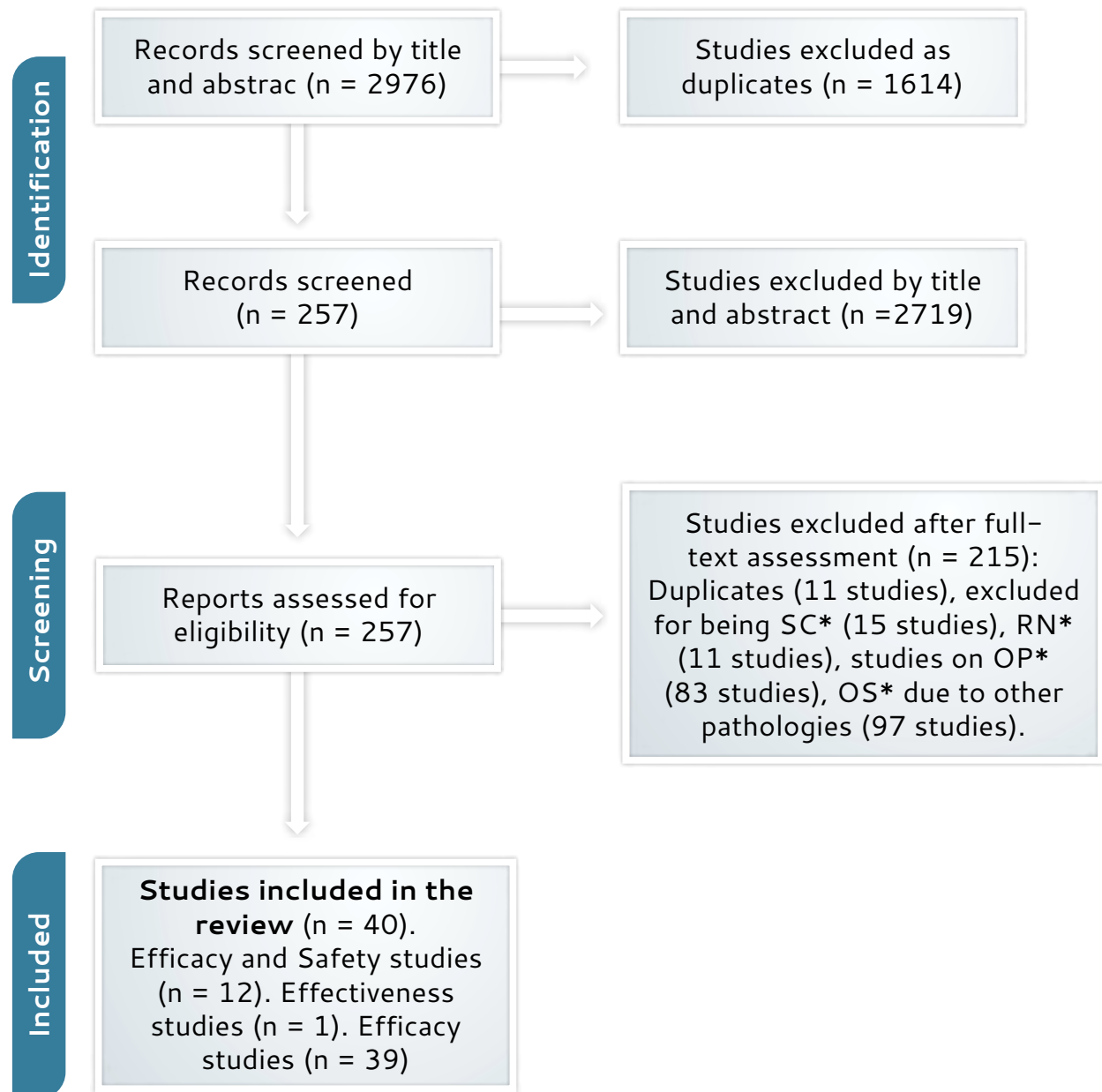


Figure 1. PRISMA flow diagram of selected studies

SC: Case Series; RN: Narrative Reviews; OP: Primary Osteoporosis; OS: Secondary Osteoporosis.

Source: Own elaboration.

Stoch *et al.* (21) and Buxton *et al.* reinforced these findings, demonstrating that alendronate increased BMD and that PTH therapy enhanced bone formation (22). However, Nordborg *et al.* found no significant differences between clodronate and calcium in BMD among patients with giant cell arteritis (23). In contrast, Losada *et al.* demonstrated that teriparatide was more effective than alendronate in increasing BMD in Hispanic patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (24).

Switching from bisphosphonates to denosumab or teriparatide was beneficial for improving BMD, according to Ebina *et al.* (25). Meanwhile, Braith *et al.* demonstrated that the combination of alendronate and exercise restored BMD in post-transplant patients (26).

Sambrook *et al.* also indicated that alendronate was superior to calcitriol and vitamin D in preventing bone loss (27). Additionally, Saag *et al.* (2007) and Saag *et al.* (2019) confirmed that teriparatide and denosumab, respectively, were more effective than alendronate and risedronate in increasing BMD and reducing vertebral fractures (28–29).

In 2009, Saag *et al.* found that zoledronic acid was more effective than risedronate in preventing bone loss, while in 2016, they showed that teriparatide improved trabecular bone scores more than alendronate (30–31).

Finally, Roux *et al.*, Rehman *et al.*, Devogelaer *et al.*, and Liu *et al.* concluded that zoledronate, parathyroid hormone, and teriparatide, respectively, were effective in improving BMD and reducing fracture risk in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) (32–35). Hirooka *et al.* found that switching to teriparatide significantly increased BMD in the lumbar spine and femoral neck at 12 months (36–37).

On the other hand, Inoue *et al.* demonstrated that multidetector computed tomography (MDCT) enabled more precise detection of bisphosphonate efficacy in glucocorticoid-induced osteoporosis. This method showed significant improvements in bone volume fraction (BV/TV, $p = 0.004$) and trabecular separation (Tb.Sp, $p = 0.015$). In contrast, conventional methods such as DEXA and bone turnover markers failed to identify significant differences between treatments ($p > 0.05$),

highlighting the advantage of MDCT in assessing bone microarchitecture (38).

Similarly, Soen *et al.* compared the efficacy of minodronate combined with alfacalcidol versus alfacalcidol alone for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. In this randomized study, after 24 months, patients who received the combination therapy showed a significant increase in lumbar spine BMD (4.0% vs. -0.2% in the alfacalcidol-only group, $p = 0.0003$) and total hip BMD (3.2% vs. -3.0%, $p < 0.0001$). Additionally, a significant reduction in bone turnover markers was observed in the combination group, with a 57% decrease in TRACP-5b at 3 months, which remained stable up to 24 months (39).

Similarly, Iseri *et al.* (40) conducted a randomized trial showing that, after 12 months, denosumab treatment significantly increased lumbar spine BMD by 5.3%, compared to a 2.0% increase in the alendronate group ($p < 0.05$). Moreover, denosumab reduced bone turnover markers more effectively than alendronate. While both treatments were effective in reducing these markers, denosumab resulted in greater suppression (40).

Similarly, Jinnouchi *et al.* evaluated a one-year of treatment regimen with etidronate and vitamin D3 in 25 patients. The results showed that the combination group had a significant improvement in bone mineral levels (YAM, $p < 0.05$) and a reduction in bone resorption compared to the group treated with vitamin D3 alone. Additionally, the combination group had a lower incidence of new vertebral compression fractures, suggesting that etidronate is effective in preventing bone loss and fractures in these patients (41).

Kanis *et al.* evaluated clinical studies and cost analyses for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, focusing primarily on the prevention of vertebral and non-vertebral fractures. This analysis highlighted that both risedronate and calcidiol showed significant efficacy in reducing vertebral fractures. Additionally, risedronate was assessed in terms of cost-effectiveness in patients with risk factors, such as advanced age and a history of fractures. The study also proposed a treatment algorithm based on bone mineral density (BMD) and individual risk factors (42).

Finally, Langdahl *et al.* analyzed the efficacy of teriparatide versus alendronate in treating GIOP in patients of different genders and menopausal statuses. After 18 months, the results showed that teriparatide significantly increased lumbar spine BMD compared to alendronate in postmenopausal women (7.8% vs. 3.7%, $p < 0.001$), premenopausal women (7.0% vs. 0.7%, $p < 0.001$), and men (7.3% vs. 3.7%, $p = 0.03$). Additionally, a lower

incidence of vertebral fractures was observed in the teriparatide group (1 case) compared to the alendronate group (10 cases), further emphasizing the superior efficacy of teriparatide in increasing BMD and reducing fractures in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis (43).

Table 1 summarizes the articles related to the efficacy of therapies for glucocorticoid-induced osteoporosis.

Table 1. Characteristics of the included studies on the efficacy of treatments for glucocorticoid-induced osteoporosis

Author, year, and study design	Population and age	Intervention (name), n, and dose	Intervention outcome	Comparator (name), n, and dose	Main outcome
Reid <i>et al.</i> (2001). Randomized clinical trial (6)	Men, outpatient setting, aged 18 to 85 years.	RIS* n = 124 Tab 2.5 mg (n = 61), Tab 5 mg (n = 63).	Increase in BMD* by 4.8% in the lumbar spine with 5 mg of RIS*.	Placebo n = 60	RR*: Vertebral fractures: 82.4% lower risk with RIS* (95% CI: 36.6% – 95.1%, $p = 0.008$). MD* Increase in BMD* with RIS* 5 mg: Lumbar spine: +4.8% Femoral neck: +2.1% Trochanteric region: +2.6%. BMD* loss in the placebo group: Lumbar spine: –3.4% Femoral neck: –3.3% Trochanteric region: –3.4%
Hoes <i>et al.</i> (2010). Cohort study (7)	Patients with an inflammatory rheumatic disease. Outpatient setting.	ALN* n = 116 Tab 10 mg orally daily or ALF* cap 1 µg orally daily. Patients were not categorized by intervention type in the summary.	24% of patients developed at least one new vertebral fracture.	N/A	OR*: Vertebral fractures: 1.00016 (95% CI: 1.00003 – 1.00029; $p < 0.05$) per mg of cumulative GC* dose. Age: 1.14 (95% CI*: 1.05 – 1.23; $p < 0.05$) per year of age increase. MD*: Lumbar spine: +0.4% ± 5.9% Femoral neck: –0.18% ± 5.4% Total hip: +0.07% ± 4.8% RR*: 24% of patients developed at least one new vertebral fracture.

Eastell <i>et al.</i> (2010). Randomized clinical trial (8)	Men and women ≥ 21 years. Outpatient setting.	TPTD*, n = 97 Amp 20 μ g/day subcutaneous administration.	Increase of 92% in OC* and 108% in PINP*	ALN* n = 100 Tab 10 mg/day orally.	OR*: Vertebral fractures with TPTD* vs. ALN*: 0.22. MD*: Increase in BMD* at 12 months: Lumbar spine: TPTD*: Up to 11%. ALN*: Up to 3% RR: TPTD*: 0.22 for vertebral fractures.
Burshell <i>et al.</i> (2010). Randomized clinical trial (8)	Men and women aged 22 to 89 years. Outpatient setting.	TPTD* n = 80 Amp 20 μ g/day subcutaneous administration.	Significant increase in lumbar spine BMD* (mean $\pm$ SE) of +7.2% and femoral neck BMD* of +3.8% at 18 months.	ALN* n = 77 Tab 10 mg/day orally.	MD* TPTD*: Lumbar spine: Increase in BMD*: p < 0.001. Femoral neck: Increase in BMD*: p < 0.01
Payer <i>et al.</i> (2018). Non-randomized clinical trial (9)	Men, mean age: 57.3 $\pm$ 12.1 years. Women, age: 59.7 $\pm$ 14.8 years. Outpatient setting.	TPTD*, n = 129 Amp 20 μ g/day subcutaneous administration Ca* supplements: 500–1000 mg/day orally V.D3*: 400–800 IU/day orally.	Increase in BMD* in lumbar spine (n = 122): +8.3% at 12 months (p < 0.001) and +9.28% at 18 months (p < 0.001). Increase in BMD* in total hip (n = 116): +3.85% at 18 months (p < 0.001). Increase in BMD* in femoral neck: +3.26% (p < 0.001).	N/A	MD*: Increases in BMD* after 18 months of treatment with TPTD: Lumbar spine: +9.28% (p < 0.001). Total hip: +3.85% (p < 0.001). Femoral neck: +3.26% (p < 0.001)
Kasayama <i>et al.</i> (2005). Randomized clinical trial (13)	Japanese postmenopausal women diagnosed with bronchial asthma, with no recent use of systemic corticosteroids. Outpatient setting.	ALN* n = 18 Tab 5 mg/day orally.	Increase in BMD*: Lumbar spine: +4.9% $\pm$ 4.5%. Total hip: +2.4% $\pm$ 2.2%. Ward's triangle: +3.6% $\pm$ 5.2% at 12 months.	ALF* n = 10 Tab 1 μ g/day orally.	MD*: Increases in BMD* after 12 months of treatment: Lumbar spine: ALN*: +4.9% (p = 0.0005). ALF*: +1.7% (not significant, p = 0.255). Total hip: ALN*: +2.4% (p = 0.0005). ALF*: +0.1% (not significant, p = 0.949). Ward's triangle: ALN*: +3.6% (p = 0.02). ALF*: +2.0% (not significant, p = 0.484).

Struys <i>et al.</i> (1995). Randomized clinical trial (10)	Men and women. Outpatient setting.	ETD* n = 19 Tab 400 mg/day for 14 days, followed by Ca* 500 mg/day for 76 days (4 cycles).	Increase of 5.7% in lumbar spine (L1–L4) BMD*. Increase of 6.8% in proximal femur (total hip) BMD*.	Ca* supplementation n = 20	Significant BMD* loss: 3.4% in the lumbar spine and 4.1% in the proximal femur.
Ringe <i>et al.</i> (2003). Randomized clinical trial (11)	Men and women, mean age: 64 years. Outpatient setting.	IBN* n = 58 Ampoule 2 mg, intravenous injections every 3 months.	Increase of 13.3% in lumbar spine BMD*. 62.3% reduction in the risk of new vertebral fractures (8.6% incidence). Increase of 5.2% in femoral neck BMD*. Reduction in lumbar pain in 86.2% of patients.	ALF* n = 57. Tab 1 mcg orally daily.	MD*: Increase in BMD* after 12 months. Lumbar spine: ETD*: +5.7% (p < 0.02 vs. baseline, p < 0.001 vs. Ca* group). Ca*: –3.4% (p < 0.02 vs. baseline). Proximal femur (total hip): ETD*: +6.8% (p < 0.02 vs. baseline, p < 0.001 vs. Ca* group). Ca*: –4.1% (p < 0.02 vs. baseline).
Devogelaer <i>et al.</i> (2013). Randomized clinical trial (12)	Men and women aged 18 to 85 years.	ZOL* 5 mg IV annually. Treatment subpopulation: n = 272.	Reduction in b-CTx*: 62%, 59%, 65%. NTx* reduction: 20–33% P1NP* reduction: 9–33% BSAP* reduction: 4–14%.	Risedronate 5 mg orally daily 417 patients received RIS*	MD*: Reduction in bone turnover markers after 12 months: b-CTx*: ZOL*: 40–62% (p < 0.05). RIS*: 30–46%. NTx*: ZOL*: Reduction of 20–30%. Bone formation markers: P1NP*: ZOL*: 22% (p < 0.05). BSAP*: ZOL*: 14–20% (p < 0.05).
Kasayama <i>et al.</i> (2005). Randomized clinical trial (13)	Japanese postmenopausal women diagnosed with bronchial asthma, with no recent use of systemic corticosteroids, among others.	Alendronate: n = 16, 5 mg/day.	Oral ALN* 5 mg/d for 12 months significantly increased BMD*: lumbar spine +4.9% (p = .0005), total hip +2.4% (p = .0005), Ward's triangle +3.6% (p = .02).	ALF* n = 9, 1 µg/day.	MD*: Increase in BMD* with ALN* 5 mg: Lumbar spine: +4.9%, Total hip: +2.4%, Ward's triangle: +3.6%. Change with ALF* 1 µg: Lumbar spine: +1.7%, Total hip: +0.1%, Ward's triangle: +2.0%. Markers: Greater reduction in bone turnover markers (NTx, OC*, AF*) with Alendronate.

Lems <i>et al.</i> (1997). Randomized clinical trial (14)	Patients on corticosteroids ≥ 7.5 mg/day.	NaF* + cyclical ETD*, n = 23, NaF 25 mg BID + ETD* 200 mg BID* for 2 weeks every 3 months.	Lumbar spine BMD* $\uparrow +9.3\%$ (95% CI*: $+2.3\%$ to $+16.2\%$, $p < 0.01$); Hip BMD*: no significant change (-2.5% , NS).	Placebo + cyclical ETD*, n = 24, placebo BID* + ETD* 200 mg BID* for 2 weeks every 3 months.	MD*: Lumbar spine BMD* $\uparrow +9.3\%$ (95% CI: $+2.3\%$ to $+16.2\%$, $p < 0.01$) vs. $+0.3\%$ (95% CI*: -2.2% to $+2.8\%$) with placebo. Δ between groups: $+8.9\%$ (95% CI: $+1.9\%$ to $+16.0\%$, $p < 0.01$). Hip BMD* $\downarrow -2.5\%$ (NS*) vs. -4.0% ($p < 0.01$), $\Delta = +1.5\%$ (NS*).
Fuji <i>et al.</i> (2007). Randomized clinical trial (15)	CKD* patients with GIOP*, age: 42.5 ± 16.6	RIS*, n = 50 (with aVD*), 2.5 mg/d PO* RIS*, n = 28 (without aVD*), 2.5 mg/d PO*	Lumbar spine BMD* $\uparrow 2.8\%$ (with aVD*) and $\uparrow 2.1\%$ (without aVD*) at 12 mo S-NTX* $\downarrow \sim 20\%$, ALP* $\downarrow \sim 11\%$ at 6 mo*	aVD* only, n = 37, mean dose 0.36 mg/d	Lumbar spine BMD* $\downarrow 1.2\%$ (NS*) S-NTX* unchanged, ALP* $\uparrow 26.9\%$ RIS improved BMD* vs aVD* ($p < 0.05$)
Kikuchi <i>et al.</i> (2007). Randomized clinical trial (16)	Patients with glomerular diseases; mean age 42 ± 16 years.	Group R: Risedronate, n=12, 2.5 mg/day Group R+A: Risedronate + Alfacalcidol, n=11, 2.5 + 0.5 mg/day.	R: No significant change in BMD* R+A: BMD* $\uparrow +2.0\%$ overall, $+2.1\%$ in patients receiving steroid pulses.	Group A: Alfacalcidol only, n=15, 0.5 mg/day.	Lumbar BMD changes: R: stable R+A: Significant increase A: Significant decrease (-5.6%) Urinary NTx*: decreased in R and R+A, unchanged in A Bone formation markers (OC*, ALP*): decreased in all groups Baseline urinary NTx* was higher in patients with BMD* loss.
Lane <i>et al.</i> (2000). Randomized, controlled, parallel-group trial (17)	Postmenopausal women; age 50–82 yrs, with GIOP* on ≥ 1 year of HRT and prednisone 5–20 mg/day.	PTH (1–34)*: n=28, 400 IU/day SC*	$\uparrow$ Spine BMD*: $+35\%$ (QCT*), $+11\%$ (DXA*) at 12 mo ($p < 0.001$); sustained $\uparrow$ at 24 mo. $\uparrow$ bone markers (BSAP*, OC*); delayed $\uparrow$ in DPD.	Control group: n=21; no PTH*; continued HRT*, glucocorticoids, calcium (1500 mg/day) + Vitamin D (800 IU/day)	Early $\uparrow$ in bone formation markers (BAP*, OC*) predicted spine BMD* gains. Marker response (1–6 mo) correlated with 12–24 mo BMD* $\uparrow$. ROC* AUC* > 0.79 for QCT* prediction.

Farahmand <i>et al.</i> (2013). Controlled clinical trial (18)	Ambulatory men with GIO*; mean age 56.3 yrs (range 25–82).	Teriparatide, n = 45, 20 µg/day SC*	↑ P1NP* and CTx*; ↑ vertebral strength in all loading modes; strong positive correlation between ↑ P1NP* and vertebral strength at 18 months.	Risedronate, n=47, 35 mg/week orally.	TPTD* ↑ vertebral strength vs. RIS* at 18 mo in all FEA* modes (e.g., axial compression: 7.08 ± 3.48 vs. 5.95 ± 2.2 kN, p = 0.015); PINP* ↑ significantly with TPTD* (p < 0.001); early PINP* changes correlated with strength gains (e.g., r = 0.560 at 6 mo), supporting PINP* as a surrogate marker of bone strength in GIO*.
Thomas <i>et al.</i> (2013). Observational cohort study using administrative claims data (19)	Women ≥65 yrs on glucocorticoids (GC).	Alendronate, n = 6,359, 70 mg/week Risedronate, n=4,648, 35 mg/week.	ALN: ↓ non-vertebral fracture rate by 33% (from 5.22 to 3.51/100 PY), ↓ vertebral fracture rate by 59% (p < 0.05) RIS: ↓ non-vertebral fracture by 28% (from 5.51 to 3.95/100 PY), ↓ vertebral fracture by 54% (p < 0.05).	N/A*	Both ALN and RIS significantly reduced clinical vertebral and non-vertebral fracture incidence over 12 mo vs. baseline 3-mo rate in women with GIO. Study not designed for head-to-head comparison.
Li <i>et al.</i> (2010). RCT, double-blind, placebo-controlled (20)	Chinese women with SLE* on long-term glucocorticoids; mean age 44 ± 8.7 yrs.	Ibandronate, n = 20, 150 mg/month + daily Alfacalcidol 1 µg + calcium 500 mg/day.	↑ Cortical bone density (Dcomp) (p = 0.023); ↑ aBMD* lumbar spine (+4.9%, p < 0.0001) and hip (+1.0%, p < 0.005); stable microarchitecture.	Placebo, n=20, monthly placebo + daily alfacalcidol 1 µg + calcium 500 mg/day.	IBAN* ↑ cortical Dcomp and preserved microarchitecture (HR-pQCT*); ↑ aBMD* LS vs placebo (4.9% vs 2.6%, p = 0.024); ↓ Tb.Sp* only in placebo (p = 0.04).
Stoch <i>et al.</i> (2009). RCT*, double-blind, placebo-controlled, multicenter. (21)	Patients (ALN*: n = 114, placebo: n = 59); mean age ~52–55 yrs; men and women on ≥7.5 mg/d prednisone for ≥12 months.	Alendronate (ALN), n = 114, 70 mg/week + calcium 1000 mg/day + vitamin D 400 IU/day.	↑ BMD* lumbar spine: +2.45% (p ≤ 0.001); trochanter: +1.27% (p = 0.007); total hip: +0.75% (p = 0.008); ↓ NTX/Cr*: -32.2% (p ≤ 0.001).	Placebo, n = 59, + same calcium and vitamin D regimen.	ALN ↑ BMD vs. placebo at 12 mo in LS (+2.92%, p ≤ 0.001), trochanter (+1.66%, p = 0.007), and total hip (+1.19%, p = 0.008); ↓ BSAP (-14.5%, p ≤ 0.001); ALN well tolerated, no sig. difference in AE vs placebo.

Buxton <i>et al.</i> (2004). RCT, parallel-group, open-label (22)	Postmenopausal women with GIOP*; age 50–82 yrs.	PTH*(1–34), n = 28; 400 U/day (~40 µg), SC for 12 months + HRT* + calcium (1500 mg) + vitamin D (800 IU).	↑ sRANKL* (+250% at 3 mo, p < 0.05), ↑ IL-6 (+130% at 3 mo, p < 0.05), ↑ IL-6sR (peak at 1 mo*, p < 0.05), ↓ OPG (–45% at 12 mo); ↑ OC & BSAP* > 100%	HRT alone, n = 23; calcium + vitamin D.	PTH (1–34)* rapidly ↑ bone formation markers (OC*, BSAP*) and osteoblast-derived cytokines (sRANKL*, IL-6*, IL-6sR*), preceding DPD* ↑; supports uncoupling of remodeling in favor of formation during early GIOP* treatment.
Nordborg <i>et al.</i> (1997). RCT*, double-blind, placebo-controlled (23)	Patients with GCA on GC*; 21 women / 6 men; mean age 70.2 yrs.	Clodronate, n = 14; 800 mg PO* daily, cyclically every second month (months 1,3,5,7,9,11) + calcium 500–750 mg/day.	No significant effect on BMD or BMC at any time point; ↓ OC at 12 mo vs. control (5.81 ± 2.21 vs. 6.69 ± 2.60 ng/mL, p < 0.05).	Placebo, n = 13; same calcium regimen.	Cyclic oral clodronate did not prevent GC-induced bone loss better than calcium alone; BMD and BMC recovered similarly in both groups.
Losada <i>et al.</i> (2009). RCT, double-blind, double-dummy, active-comparator-controlled (24)	Patients: Mean age ~58 yrs; men and women ≥21 yrs with GIO on ≥5 mg/d prednisone for ≥3 months.	TPTD* n = 214; 20 µg/day SC* + calcium 1000 mg/d + vitamin D 800 IU/d.	↑ LS* BMD* +9.8% ± 1.7 vs ALN* +4.2% ± 1.4 (p < 0.001); ↑ TH* BMD* +5.9% vs +1.3% (p < 0.001); ↑ FN* BMD* +4.3% vs +2.0% (p = 0.228).	ALN*, n = 214; 10 mg/day PO + calcium 1000 mg/d + vitamin D 800 IU/d.	TPTD* showed significantly greater ↑ in LS* and TH* BMD* vs ALN* at 18 mo in both Hispanic and non-Hispanic cohorts; fracture incidence and AEs were similar.
Braith <i>et al.</i> (2003). RCT*, prospective, 3-arm, controlled (26)	Heart transplant recipients; all on GC*; mean age: 54–56 yrs.	ALN*+TRN*: n = 8; Alendronate 10 mg/day + supervised resistance training for 6 mo*, starting 2 mo* post-transplant.	BMD* restored to near-baseline at 6 mo*: total body –0.9%, femoral neck –2.1%, lumbar spine –3.4%; significant ↑ vs ALN* or control.	ALN*: n = 8; Alendronate 10 mg/day only. Control: n = 9; no intervention.	ALN*+TRN* more effective than ALN alone in reversing GC-induced BMD* loss in HTR*; combined therapy restored BMD* nearly to baseline at all skeletal sites.
Sambrook <i>et al.</i> (2012). RCT*, double-blind, double-dummy, active-controlled (27)	Men (mean age 56.4 yrs) receiving glucocorticoids.	ZOL*, n = 131; 5 mg IV once + daily calcium (1000 mg) + vitamin D (400–1200 IU).	At 12 mo*, ↑ LS* BMD*: +2.46% (prevention), +4.69% (treatment); ↑ TH* BMD*: +1.10% and +1.82%; ↓ β-CTx* & P1NP* > RIS* at all timepoints (p < 0.05–0.001).	RIS*, n = 134; 5 mg PO* daily + same supplements.	ZOL* produced greater ↑ in LS* and TH* BMD* vs. RIS* in both prevention and treatment arms (e.g., LS: +4.69% vs. +3.27%, p = 0.0232); greater ↓ in bone turnover markers.

Saag <i>et al.</i> (2007). RCT, double-blind, double-dummy, active-controlled (28)	Adults (345 women, 83 men), aged 22–89 yrs, with GIOP (on ≥ 5 mg/d prednisone ≥ 3 mo).	TPTD*, n = 214; 20 μ g/day SC* + calcium 1000 mg/day + vitamin D 800 IU/day.	$\uparrow$ LS* BMD* +7.2% $\pm$ 0.7 vs ALN* +3.4% $\pm$ 0.7 ($p < 0.001$); $\uparrow$ TH* BMD* +3.8% $\pm$ 0.6 vs ALN* +2.4% $\pm$ 0.6 ($p = 0.005$); $\uparrow$ bone formation markers, $\downarrow$ new vertebral fx (0.6%).	ALN*, n=214; 10 mg/day PO* + same calcium and vitamin D regimen.	TPTD* significantly $\uparrow$ LS* and TH* BMD* vs ALN* and $\downarrow$ new vertebral fractures (0.6% vs 6.1%, $p = 0.004$); similar nonvertebral fx rate (5.6% vs 3.7%, $p = 0.36$).
Saag <i>et al.</i> (2019). RCT, double-blind, double-dummy, active-controlled (29)	Patients with GIO; age ~ 61 –67 yrs.	DMAB*, n=398; 60 mg SC* every 6 mo + daily oral placebo + calcium ≥ 1000 mg + vitamin D ≥ 800 IU.	At 12 mo*, $\uparrow$ LS BMD*: +4.4% (GC*–continuing), +3.8% (GC*–initiating); TH*: +1.5%; FN*: +1.0% and +1.1%; $\downarrow$ CTX* & P1NP* $>$ RIS* ($p < 0.0001$ –0.046).	RIS*, n = 397; 5 mg/day PO + SC placebo every 6 mo + same supplements.	DMAB* was non-inferior and superior to RIS* in $\uparrow$ LS*, TH*, and FN BMD* at 12 mo (e.g., LS* diff. +2.2% [95% CI* 1.4–3.0]); similar fracture and AE* rates in both arms.
Saag <i>et al.</i> (2009). RCT, double-blind, double-dummy, active-controlled (30)	Adults aged 22–89 yrs, with GIOP*; all on ≥ 5 mg/d prednisone for ≥ 3 mo*	TPTD*, n = 214; 20 μ g/day SC + calcium 1000 mg/day + vitamin D 800 IU/day.	At 36 mo*: $\uparrow$ LS BMD* +11.0%, $\uparrow$ TH* BMD* +5.2%, $\uparrow$ FN* BMD* +6.3%; $\uparrow$ bone formation markers (P1NP*, OC*, ALP*) throughout; $\downarrow$ new vertebral fx (1.7% vs 7.7%, $p = 0.007$).	ALN*, n=214; 10 mg/day PO + same supplements.	TPTD* led to significantly greater $\uparrow$ in BMD* (LS*, TH*, FN*) and fewer vertebral fx vs ALN* over 36 mo*; nonvertebral fx rates similar (7.5% vs 7.0%, $p = 0.843$); TPTD* $\uparrow$ serum calcium more frequently.
Saag <i>et al.</i> (2016). Subanalysis of RCT*, double-blind, double-dummy, active-controlled (31)	Patients with GIOP*; mean age 58 yrs; median prednisone dose 7.5 mg/day; $\sim 81\%$ female.	TPTD*, n = 56; 20 μ g/day SC* + calcium 1000 mg/day + vitamin D 800 IU/day.	$\uparrow$ LS* BMD* +10.3% and $\uparrow$ TBS* +3.7% at 36 mo* ($p < 0.05$); $\uparrow$ TBS* from 18 mo* onward ($p < 0.05$ vs baseline and ALN*); weak correlation between BMD* and TBS* changes.	ALN*, n = 53; 10 mg/day PO + same supplements.	TPTD* $\uparrow$ both BMD* and TBS*, while ALN* $\uparrow$ only BMD*; TBS* was more sensitive to anabolic treatment effects and may better reflect microarchitectural improvements in GIOP*.
Roux <i>et al.</i> (2012). Post hoc analysis of RCT*, double-blind, double-dummy, active-controlled (32)	Patients with GIO*; aged 18–85 yrs; on ≥ 7.5 mg/day prednisone; stratified in treatment.	ZOL*, n = 416; 5 mg IV single infusion + daily PO* placebo + calcium (1000 mg) + vitamin D (400–1200 IU).	At 12 mo*, ZOL* $\uparrow$ LS* BMD* significantly vs RIS* in most subgroups (age 35–74, both sexes, postmenopausal women, Vit D > 20 ng/mL, CrCl ≥ 60 mL/min, PPI* use; $p < 0.05$).	RIS*, n = 417; 5 mg/day PO* + IV placebo + same supplements.	ZOL* was more effective than RIS* in $\uparrow$ LS* BMD* across multiple GIO* subgroups (gender, age, Vit D, steroid dose/duration, renal fxn); effect maintained regardless of baseline BMD*.

Devogelaer <i>et al.</i> (2010). Post-hoc analysis of RCT*, double-blind, double-dummy, active-controlled (34)	Adults with GIO*; mean age ~56 yrs; baseline GC* categorized as low (≤ 5 mg/d), medium (>5 – <15 mg/d), or high (≥ 15 mg/d).	TPTD*, n = 195; 20 μ g/day SC + calcium 1000 mg/day + vitamin D 800 IU/day.	LS* BMD* $\uparrow$: +8.1% (low), +6.6% (medium), +4.6% (high GC* dose); greater $\uparrow$ than ALN* at all dose categories; greatest difference in low GC* group (4.5%, $p < 0.001$).	ALN*, n = 192; 10 mg/day PO* + same supplements.	TPTD* led to significantly greater LS* BMD* gains than ALN overall (+3.6%, $p < 0.001$), especially in low and medium GC* dose groups; effect diminished at high GC* doses.
Liu <i>et al.</i> (2020). NMA* of 51 RCTs* (35)	Patients with GIOP* from 51 RCTs*; age range varies across trials.	Multiple drugs studied: teriparatide, denosumab, raloxifene, ibandronate, pamidronate, etc.; doses per standard RCT protocols (varies by trial).	TPTD* (SUCRA* 95.9%) best at $\downarrow$ vertebral fractures (RR* 0.06, 95% CI*: 0.01–0.27); RAL* $\uparrow$ LS* BMD* (SMD* 12.56); DEN* $\uparrow$ TH BMD (SMD* 12.63).	Placebo and active comparators depending on trial (ALN*, RIS*, CT*, Ca*, VD3*, etc.); variable n/doses across included studies.	TPTD* and IBA* most effective in reducing vertebral and non-vertebral fractures, respectively; RAL* best for LS* BMD* gain, DEN* for TH* BMD*.
Rehman <i>et al.</i> (2003). RCT*, prospective, randomized, controlled, open-label (33)	Postmenopausal women with GIO* on chronic HRT* and GC*; mean age: 62 yrs.	hPTH (1–34)*, n = 28; 40 μ g/day SC for 12 months + HRT* + calcium 1500 mg + vitamin D 800 IU.	$\uparrow$ VCSA* +4.8% at 12 mo ($p < 0.001$), maintained at +2.6% at 24 mo ($p < 0.05$); $\uparrow$ BMD* by QCT* +34.9% at 12 mo, +44.1% at 24 mo*; $\uparrow$ vertebral strength +200%	HRT* alone, n = 23; continued estrogen + same calcium/vitamin D regimen.	hPTH (1–34)* significantly $\uparrow$ vertebral size and compressive strength vs. HRT* alone; effect sustained 1 year post-treatment, likely due to periosteal apposition.
Inoue <i>et al.</i> (2013). RCT, open-label, parallel-group, prospective (38)	Japanese patients with IgA nephropathy on high-dose GC; 10 men; mean age 28.6 yrs; normal renal function.	RIS*, n = 4; 2.5 mg/day PO* (some changed to ALN* 35 mg/week).	MDCT* detected $\uparrow$ BV/TV* (+1.5%, $p = 0.004$), $\downarrow$ Tb.Sp* (–13.1%, $p = 0.015$), $\downarrow$ SMI* (–0.13, $p = 0.009$), $\uparrow$ fracture load (+6.5%, $p = 0.034$); no sig. changes in BMD* or BTMs*.	Calcitriol, n = 5, 0.5 μ g/day; Menatetrenone, n = 4, 45 mg/day.	Only MDCT* detected microarchitectural preservation with RIS*; MDCT* superior in assessing short-term bisphosphonate effect in early GIO*.
Soen <i>et al.</i> (2020). RCT, multicenter, open-label, parallel-group, comparative study (39)	Patients with GIO*; mean age ~64 yrs (range 34–85); all on ≥ 5 mg/d prednisone for ≥ 3 months.	MIN-M* + ALF*, n = 75; MIN-M* 50 mg PO every 4 weeks + ALF* 1 μ g/day.	At 24 mo: $\uparrow$ LS BMD* +4.0% ($p = 0.0003$), $\uparrow$ TH* BMD* +3.2% ($p < 0.0001$); $\downarrow$ TRACP-5b* (–57%) and P1NP* (–42%) at 3 mo*; effects sustained at 24 mo*	ALF*, n = 77; 1 μ g/day.	MIN-M*+ALF* superior to ALF* alone in $\uparrow$ LS* and TH* BMD* and $\downarrow$ bone turnover markers; vertebral fx incidence not significantly different (HR* 3.3; 95% CI 0.7–16.1, $p = 0.089$).

Hirooka <i>et al.</i> (2020). Prospective, open-label, non-randomized clinical trial (36)	Patients with GIO* and prior bisphosphonate use; mean age: 66.7 (DEN*) vs. 61.1 yrs (TPTD*); all on ≥ 5 mg/d prednisone; various connective tissue diseases.	TPTD*, n = 21; 20 μ g/day SC*	$\uparrow$ LS* BMD* +7.9% (p < 0.001), $\uparrow$ FN* BMD* +6.6% (p < 0.05), $\uparrow$ TH* BMD* +3.3% (NS*); $\uparrow$ TRACP-5b* and P1NP* throughout.	DEN*, n = 20; 60 mg SC every 6 mo*	TPTD* showed greater early and sustained $\uparrow$ in LS* and FN* BMD* than DEN*; both $\uparrow$ LS* BMD* at 24 mo, but only TPTD* $\uparrow$ FN* BMD*; DEN* $\downarrow$ BTMs*, TPTD* $\uparrow$ BTMs*; 2 fx in DEN* group.
Hirooka <i>et al.</i> (2021). Prospective, open-label, non-randomized clinical trial (37)	Patients with GIO* and prior bisphosphonate use; mean age $\sim$ 63 yrs; connective tissue diseases; all on glucocorticoids (mean PSL $\sim$ 3 mg/day).	Teriparatide $\rightarrow$ Denosumab (Switch group), n = 18; TPTD* 20 μ g/day SC* for 24 mo*, then switched to DEN* 60 mg SC every 6 mo*	$\uparrow$ LS* BMD* +14.2% (p < 0.001), $\uparrow$ FN* BMD* +11.2% (p < 0.05), $\uparrow$ TH* BMD* +7.2% (p < 0.01); $\uparrow$ BTMs* (TRACP-5b*, P1NP*) with TPTD*, then $\downarrow$ with DEN*	Continuous denosumab, n = 16; DEN* 60 mg SC* every 6 mo* for 48 mo*	TPTD* $\rightarrow$ DEN* produced greater $\uparrow$ in FN* BMD* vs continuous DEN* at 48 mo (p < 0.05); both $\uparrow$ LS* and TH* BMD*; suggests benefit of anabolic-to-antiresorptive sequence in GIO*
Iseri <i>et al.</i> (2018). RCT*, single-center, open-label, randomized controlled trial (40)	Patients with GIO* and glomerular disease; median age 66 yrs; all on PSL*; bisphosphonate-naïve.	DMAb*, n = 14; 60 mg SC every 6 months + daily calcitriol 0.25 μ g.	$\uparrow$ LS* BMD* +5.3% at 12 mo (p < 0.01); $\downarrow$ TRACP-5b* -57.7%, BAP* -30.9%, t-PINP* -57.4% (all p < 0.01); no sig. $\uparrow$ in FN* or UD* BMD*	ALN*, n = 14; 35 mg PO weekly + daily calcitriol 0.25 μ g.	DMAb* produced significantly greater $\uparrow$ in LS* BMD* vs ALN* at 12 mo* (p < 0.05); stronger suppression of BTMs*; no fx* difference; 1 FN* fx in DMAb* group.
Jinnouchi <i>et al.</i> (2000). RCT, single-center, open-label, comparative trial (41)	Patients (Group A: n = 9; Group B: n = 16) with GIO* and diffuse connective tissue disease; age ≥ 20 yrs; all on ≥ 5 mg/d prednisone.	Group B: Etidronate 200 mg/day PO* $\times$ 14 days every 3 months + V.D3 1 μ g/day.	$\downarrow$ DPD* (-18.1 to -20.2%, p < 0.05), $\uparrow$ YAM* +5.17% and +5.54% at 24 and 48 weeks (p < 0.01 vs baseline; p < 0.05 vs control), $\downarrow$ new fractures (6.3% at 1 yr vs 31.3% at baseline).	Group A: V.D3 1 μ g/day alone.	Combination therapy with etidronate + V.D3* significantly inhibited bone resorption, improved bone mineral level, and tended to reduce new vertebral fractures.
Kanis <i>et al.</i> (2007). Systematic review and cost-utility analysis (42)	Postmenopausal women aged ≥ 50 years in various European countries, primarily at risk of osteoporotic fractures.	Risedronate; modeled cohort, not a clinical trial – typical dose: 5 mg daily.	Reduction in fracture risk (vertebral, non-vertebral, hip); improved cost-effectiveness profile under specific risk thresholds.	Placebo or no treatment; modeled scenario.	Risedronate (5 mg/day) significantly reduced vertebral fracture risk (RR = 0.33; 95% CI: 0.14–0.80) and was cost-effective in women ≥ 75 years with prior fractures, with an ICER of £35,000/QALY (95% CI: £25k–£106k).

Langdahl <i>et al.</i> (2009). RCT, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled (43)	Patients with GIO*; postmenopausal women, 67 premenopausal women, 83 men; ≥ 21 years; on ≥ 5 mg/day, glucocorticoids for ≥ 3 months.	TPTD* n = 214; 20 μ g/day SC + calcium 1000 mg/day + vitamin D 800 IU/day.	LS* BMD* $\uparrow$: +7.8% in postMP* women (vs ALN* +3.7%, $p < 0.001$); +7.0% in preMP* (vs +0.7%, $p < 0.001$); +7.3% in men (vs +3.7%, $p = 0.03$); $\downarrow$ new vertebral fractures.	ALN*, n = 213; 10 mg/day PO* + same supplements.	TPTD* significantly increased LS* BMD* and reduced vertebral fracture incidence compared to ALN* in all subgroups; effects were independent of sex or menopausal status.
---	---	--	---	--	--

RIS*: Risedronate. RR*: Relative risk; BMD*: Bone mineral density; MD*: Mean difference; ALN*: Alendronate; ALF*: Alfacalcidol; GC*: Glucocorticoids; CI*: Confidence interval; TPTD*: Teriparatide; OC*: Osteocalcin; P1NP*: Procollagen type I N-terminal propeptide; OR*: Odds ratio; Ca*: Calcium; V.D3*: Vitamin D3; ETD*: Etidronate; IBN/IBA*: Ibandronate; ZOL*: Zoledronic acid; CTx*: C-terminal telopeptide; NTx*: N-Terminal Telopeptide; BSAP*: Bone-specific alkaline phosphatase; b-CTx: Beta-CrossLaps; AF*: Alkaline phosphatase; GIOP*: Glucocorticoid-induced osteoporosis; NaF*: Sodium fluoride; BID*: Twice daily; NS*: Not significant; CKD*: Chronic kidney disease; aVD*: Active vitamin D; S-NTX*: Serum N-terminal telopeptide of type I collagen; ALP*: Bone alkaline phosphatase; PO*: Per os (oral administration); mo*: months; PTH (1–34)*: Parathyroid hormone; SC*: Subcutaneous; TBS*: Trabecular bone score; QCT*: Quantitative computed tomography; DXA*: Dual-energy X-ray absorptiometry; HRT*: Hormone replacement therapy; ROC*: Receiver operating characteristic curve; AUC*: Area under the curve; FEA*: Finite element analysis; NA*: Not applicable; SLE*: Systemic lupus erythematosus; Tb.Sp*: Trabecular separation; RCT*: Randomized controlled trial; sRANKL*: Soluble RANK ligand; IL-6*: Interleukin-6; LS*: Lumbar spine; DMAB*: Denosumab; PPI*: Proton pump inhibitor; MDCT*: Multidetector-row computed tomography; BV/TV*: Bone volume over total volume; SMI*: Structure model index; BTMs*: Bone turnover markers; MIN-M*: Minodronate; TRACP-5b*: Tartrate-resistant acid phosphatase 5b; HR*: Hazard ratio; FN*: Femoral neck; PSL*: Prednisolone; UD*: Ultra-distal radius; YAM*: Young adult mean; postMP*: Postmenopausal; preMP*: Premenopausal; NMA*: Network meta-analysis; SUCRA*: Surface under the cumulative ranking curve; RAL*: Raloxifene; SMD*: Standardized mean difference; CT*: Calcitonin.

Source: Own elaboration.

After reviewing the efficacy of pharmacological therapies in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis, it is equally important to analyze their effectiveness in clinical practice.

Karras *et al.* conducted an observational study to evaluate the effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with severe osteoporosis undergoing glucocorticoid treatment over a 36-month period. This prospective cohort study allowed for the observation of changes in fracture incidence and patient quality of life in a routine clinical setting. To analyze the results, the authors used a logistic regression model with repeated measures to examine changes in fracture risk over

time. Compared to the first six months of treatment, fracture risk decreased by 81% between 24 and 30 months and by 89% between 30 and 36 months ($p < 0.05$). Additionally, reductions in lumbar pain were assessed using a mixed-effects repeated measures model, adjusted for variables such as baseline pain levels and fracture history. Throughout the study, patients reported an improvement in their health-related quality of life (HRQOL), measured using the EQ-5D scale (a standardized instrument for assessing five dimensions of health-related quality of life), with benefits persisting even after discontinuing teriparatide (44). The effectiveness findings are summarized in table 2.

Table 2. Summary of the included studies on real-world effectiveness of treatments for glucocorticoid-induced osteoporosis

Author, year, and study design	Population and age	Intervention (name), n, and dose	Intervention outcome	Comparator (name), n, and dose	Main outcome
Karras <i>et al.</i> (2012). Prospective, multinational, observational study (EFOS: european forsteo observational study) (44)	Postmenopausal women with GIO* age: 69.9 years; non-users mean age: 71.2 years.	Teriparatide n = 1581 GC* users; Dose: 20 µg SC* once daily, self-administered.	In GC* users: 16.7% experienced ≥1 fracture over 36 months (69 total fractures); adjusted odds of fracture reduced by 81% (24–30 mo) and 89% (30–36 mo*) vs first 6 mo* (p < 0.05). Significant reductions in back pain VAS* and improvements in EQ-5D*, HRQOL* during and after treatment.	No active comparator (observational study). Compared outcomes between GC users (n = 294) vs nonusers (n = 1287). Both groups followed for 36 months.	In GC* users, TPTD* treatment led to a significant reduction in clinical fractures over 36 months, with an 81% and 89% decrease in adjusted odds at months 24–30 and 30–36, respectively (p = 0.028). Fracture incidence was 16.7% (49/294). Back pain improved significantly, with a mean VAS* reduction of –22.0 mm (p < 0.001), and days in bed due to back pain decreased from 6 to 5 days. EQ-VAS* scores increased by +12.1 points, and EQ-5D* HSV* rose from 0.516 to 0.691 (p < 0.001). These benefits were sustained after teriparatide discontinuation. Similar trends were observed in non-GC* users (fracture rate: 12.4%), with slightly greater HRQOL* improvements.

GIOP*: Glucocorticoid-induced osteoporosis; GC*: Glucocorticoids; SC*: Subcutaneous; VAS*: Visual analog scale; EQ-5D*: EuroQol 5 dimensions; HRQOL*: Health-related quality of life; TPTD*: Teriparatide; EQ-VAS*: EuroQol visual analog scale.

Source: Own elaboration.

Safety is also a fundamental aspect when evaluating pharmacological therapies used for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Since these patients often require long-term treatment, it is crucial that medications are not only effective but also have a favorable safety profile. The studies we identified in this review assessed both efficacy and safety parameters. In total, five studies were reviewed. Below, we summarize the main findings, highlighting improvements in bone mineral density, reductions in fracture incidence, adverse effects, and treatment tolerability across different clinical contexts. Safety and efficacy outcomes of the included studies are summarized in table 3.

First, Cauza *et al.* evaluated intravenous pamidronate every three months in postmenopausal women and patients with GIOP. The treatment resulted in a significant increase in lumbar spine BMD in the postmenopausal group ($p < 0.0001$); however, in the GIOP group, no significant changes were observed in this region ($p = 0.724$). Nevertheless, an improvement in BMD at Ward's triangle was recorded in the GIOP group ($p = 0.0029$). In terms of safety, pamidronate was well tolerated, with no serious adverse events. However, minor side effects such as abdominal pain, headache, and mild liver abnormalities were reported, suggesting a generally favorable safety profile, though caution is advised for patients with a history of gastrointestinal or liver conditions (45).

On the other hand, Tanaka *et al.*, in the TOWER-GO study, compared weekly teriparatide with weekly alendronate in Japanese patients with GIOP. After 72 weeks, both treatments significantly increased lumbar spine BMD (teriparatide: 5.09% and alendronate: 4.04%; both $p < 0.05$), although teriparatide showed greater increases in bone formation markers. Regarding safety, both groups reported side effects such as nausea, muscle pain, and flu-like symptoms, but there were no significant differences in the frequency or severity of these events between the groups, indicating that both treatments were safe and well tolerated (46).

Fujieda *et al.*, in the RISOTTO study, investigated risedronate in patients with GIOP and rheumatoid arthritis. The results showed a 3.49% increase in lumbar spine BMD in the risedronate

group, compared to 0.12% in the placebo group ($p < 0.0001$). In terms of safety, 28 patients experienced adverse events, none of which were severe. The most common side effects were mild gastrointestinal discomfort and abdominal pain, which are characteristic of bisphosphonates. Additionally, 10 non-traumatic vertebral fractures were reported, highlighting the need for close monitoring of bone response in these patients (47).

Kitazaki *et al.* compared alendronate with alfacalcidol in patients with GIOP and ulcerative colitis. At the end of the study, alendronate showed a significant increase in lumbar spine BMD and a reduction in bone resorption markers, while both treatments were well tolerated. However, as a bisphosphonate, alendronate has a safety profile that requires particular attention in patients with a history of gastrointestinal conditions due to its potential to cause esophageal irritation. No serious adverse events were reported in this study, nor were treatments discontinued due to side effects, suggesting adequate safety in patients with comorbidities (48).

On the other hand, Glüer *et al.*, in the EuroGIOPs study, compared daily teriparatide with weekly risedronate in men. Both treatments had comparable safety profiles, although 10.6% of patients in the risedronate group experienced new clinical fractures, while none of those in the teriparatide group experienced such events. Overall, no significant serious adverse events were reported, and both treatments were well tolerated (49).

Similarly, Allen *et al.* conducted a meta-analysis of 27 clinical trials with 3,075 participants, in which bisphosphonates showed no significant differences in the rate of serious adverse events compared to the control group. In the bisphosphonate group, the incidence of serious events was 14.7% (136 out of 892), compared to 16.2% (131 out of 811) in the control group, with an absolute risk difference of 0% (95% CI: -2% to +2%). The rate of treatment withdrawal due to adverse effects was 7.7% in the bisphosphonate group versus 7.3% in the control group, with a difference of +0.4% (95% CI: -1% to +3%). The most common adverse effects included gastrointestinal discomfort and flu-like symptoms, both considered mild (50).

Similarly, in the HORIZON study, Reid *et al.* compared zoledronic acid and risedronate over one year in 833 patients. Zoledronic acid caused a higher incidence of transient effects (fever and myalgia) within the first three days post-infusion, affecting 27.7% of patients (115 out of 416) compared to 12% (50 out of 417) in the risedronate group. Serious events were rare in both groups, including worsening of rheumatoid arthritis in the treatment group and persistent fever in the prevention group. Regarding renal function, potential increases in creatinine were monitored in the zoledronic acid group, but no clinically significant changes were found (51).

In another study, Nanki *et al.* found that weekly teriparatide was superior to continuous bisphosphonates in patients with GIOP. Teriparatide significantly increased lumbar spine BMD by 4.7% versus 0.8% with bisphosphonates ($p = 0.014$) and also reduced the incidence of new fractures (17.6% vs. 22.7%). However, the teriparatide group reported more adverse effects (42.9% vs. 9.5%), including nausea, headache, and fatigue (52).

Ringe *et al.* evaluated ibandronate compared to alfacalcidol, highlighting that ibandronate was well tolerated and had a lower incidence of hypercalcemia or hypercalciuria (1.9% vs. 7.6%). Only one patient in the ibandronate group discontinued treatment due to a mild adverse event (11).

Meanwhile, Campbell *et al.* analyzed etidronate and calcium in asthmatic patients undergoing glucocorticoid treatment. Etidronate increased lumbar spine BMD by 4.1% ($p = 0.001$) and reduced

fractures in postmenopausal women (OR 0.39, 95% CI 0.14–0.99). Regarding safety, the combination of etidronate with calcium increased gastrointestinal side effects (53). In another study in 2009, Campbell *et al.* compared hormone replacement therapy (HRT) with etidronate in postmenopausal women with asthma. Both treatments increased BMD by approximately 1% annually; however, 50% of patients with X-rays developed asymptomatic fractures, limiting their effectiveness in fracture prevention (54).

Finally, Sato *et al.* evaluated etidronate in Japanese patients with connective tissue diseases, showing a 4.8% increase in lumbar spine BMD at 144 weeks ($p < 0.005$), with no new vertebral fractures and minimal adverse effects, highlighting its safety profile (55).

In summary, the reviewed studies indicate that bisphosphonates, teriparatide, and etidronate are effective and generally well-tolerated treatments for glucocorticoid-induced osteoporosis, with acceptable safety profiles. Each treatment has specific adverse effects, with gastrointestinal symptoms being more common with bisphosphonates, while transient effects such as fever and flu-like symptoms are observed with teriparatide and zoledronic acid. Although some treatments, such as teriparatide, may be associated with transient side effects, including post-infusion fever or hypercalcemia, most adverse events are not severe. This reinforces the long-term safety of these treatments for managing GIOP.

Table 3. Analysis of included studies on safety and efficacy in glucocorticoid-induced osteoporosis

Author, year, and study design	Population and age	Intervention, n, and dose	Comparator, n, and dose	Efficacy outcome	Safety outcome
Ringe <i>et al.</i> (2003). Randomized clinical trial (11)	Men and women with GIO*. Mean age: 64 years. n = 115 patients.	Intravenous ibandronate 2 mg every 3 months + calcium 500 mg daily, n = 58.	ALF* 1 µg daily (n = 57) + Ca 500 mg daily.	BMD* after 3 years: Lumbar spine: +13.3% (IBAN*) vs. +2.6% (ALF*) (p < 0.001). Femoral neck: +5.2% (IBAN*) vs. +1.9% (ALF) (p < 0.001). Reduction in vertebral fractures: 8.6% (IBAN*) vs. 22.8% (ALF*) (p = 0.043). Less height loss: -0.7 cm (IBAN*) vs. -1.4 cm (ALF*) (p = 0.001).	Generally, well tolerated. Adverse events: 36 in both groups. More cases of hypercalcemia with alfacalcidol (8.8% vs. 1.7%). More cases of myalgia/arthralgia with ibandronate (13.8% vs. 7.0%). One patient discontinued ibandronate due to adverse effects (injection site pain, fever, and myalgia).
Nanki <i>et al.</i> (2022). Randomized open-label trial (52)	Patients with GIO*. Conducted across 23 centers in Japan. Mean age: 68.2 years. n: 44.	Teriparatide 56.5 µg, once-weekly n = 21.	Bisphosphonates various types and doses, n = 22.	Lumbar spine BMD* increased more with TPTD* vs. BPs* (4.1% vs. 0.5% at 72 weeks, p = 0.209). Proximal femur BMD* change was not significantly different. Incidence of new fractures was lower with TPTD* (11.8% vs. 18.2% at 72 weeks and 17.6% vs. 22.7% at 144 weeks).	Adverse events occurred in 74% of patients. More adverse events with teriparatide (nausea, headache, dizziness, fever, fatigue). Total serious adverse events: 21 (15 in bisphosphonate group, 6 in teriparatide group). Hypercalcemia occurred in one patient receiving teriparatide.

Campbell <i>et al.</i> (2004). Randomized controlled trial (53)	Postmenopausal women and men with asthma receiving long-term oral/inhaled GC*. Conducted across 39 chest clinics in the UK*. Age range: 50–70 years. n = 349.	ETD* 400 mg/day for 2 weeks every 3 months + Ca* 500 mg/day, n = 88. ETD* 400 mg/day for 2 weeks every 3 months, n = 81. Ca* 500 mg/day, n = 85.	No treatment, n = 95.	No significant reduction in fracture rates among the treatment groups. ETD* increased lumbar spine BMD* by 4.1% over 5 years (p = 0.001). No significant effect on proximal femur BMD*. Post hoc analysis: Fracture incidence was lower in women receiving ETD* (OR 0.39, p = 0.02).	More adverse effects in etidronate-treated groups (29/147 vs. 5/161 in non-etidronate groups, p = 0.001). Adverse effects included indigestion, nausea, vomiting, diarrhea, and headaches. Higher dropout rates due to side effects in the etidronate + calcium group.
Sato <i>et al.</i> (2003). Randomized prospective study (55)	Japanese patients with connective tissue diseases on GC* therapy. Age range: 21–73 years. n = 102.	ETD* 200 mg/day for 2 weeks every 3 months + Ca* 3.0 g/day + ALF* 0.75 µg/day, n = 51.	Ca* 3.0 g/day + ALF* 0.75 µg/day, n = 51.	Lumbar spine BMD* increased significantly in the ETD* group at 144 weeks (4.8% vs. 0.4%, p < 0.01). Postmenopausal women showed the greatest improvement in BMD* (10.1% vs. 1.35%, p < 0.05). No new vertebral fractures in the ETD* group vs. 2 fractures in the control group.	Two patients in the etidronate group withdrew due to adverse events (headache and facial rash). No gastrointestinal side effects were reported.
Cauza <i>et al.</i> (2004). Prospective observational study (45)	Austrian women in postmenopausal group: Mean age: 68.1 year and GIO* group: Mean age: 66.9 years. n = 86.	PAM* 30 mg every 3 months, Ca* 500–1000 mg/day + V.D3*: 250–500 IU/day. n = 86.	N/A	Lumbar spine BMD* significantly increased in postmenopausal osteoporosis (p = 0.000067). No significant change in lumbar spine BMD* in GIO* (p = 0.724). Significant increase in Ward's triangle BMD* in GIO* (p = 0.0029). Decrease in bone turnover markers (alkaline phosphatase and osteocalcin) in postmenopausal osteoporosis.	Well-tolerated with no severe gastrointestinal events. One patient had moderate liver abnormality. One patient experienced abdominal pain while taking NSAIDs.

Fujieda <i>et al.</i> (2020). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial (47)	Patients with AR* and GIO*, Mean age: 70 years. n = 95.	RIS* 75 mg orally, once monthly for 6 months, n = 61.	Placebo, once monthly for 6 months, n = 34.	Lumbar spine BMD* increased significantly in the RIS* group compared to the Placebo group (3.49% vs. 0.12%, $p < 0.0001$). No significant difference in femoral neck or total hip BMD* between groups. Bone turnover markers (TRACP-5b and BAP) decreased significantly with RIS* ($p < 0.0001$). No significant difference in Disease Activity Score (DAS28-ESR) for RA*. Non-traumatic vertebral fractures: 10.7% in RIS* group vs. 11.8% in placebo group ($p = 0.88$).	28 patients experienced adverse events (19 in risedronate, 9 in placebo). No serious adverse events reported. Upper gastric disorders: 7.9% in risedronate vs. 8.8% in placebo. Eight patients in risedronate group withdrew due to adverse events.
Glüer <i>et al.</i> (2013). Randomized, open-label trial (49)	Men with GIO, mean age: 56.3 years n = 92.	TPTD*: 20 µg/day SC. n = 45.	RIS* 35 mg/week oral.* n = 47.	At 18 months: Trabecular BMD* (L1-L3) increased significantly more with teriparatide (16.3% vs. 3.8%, $p = 0.004$). HRQCT* showed greater microstructural improvements with TPTD*. Vertebral strength increased more with TPTD* (26.0%–34.0% vs. 4.2%–6.7%, $p < 0.015$).	Similar adverse event rates between groups. No new fractures in the TPTD* group vs. 5 (10.6%) in RIS* ($p = 0.056$). No hypercalcemia cases.
Tanaka <i>et al.</i> (2020). Randomized, open-label, multicenter trial (46)	Patients with GIO, mean age: 65.8 years. n = 180.	TPTD*: Once-weekly 56.5 µg/week SC. n = 89.	ALN* Once-weekly, n = 91, 35 mg/week oral.	Non-inferiority of TPTD* vs. alendronate in lumbar BMD* change at 72 weeks was not confirmed. However, both significantly increased BMD* (5.09% vs. 4.04%, $p < 0.05$). Bone formation markers increased with TPTD* and decreased with ALN*.	Similar adverse event rates (~50% of patients in both groups). No significant differences in vertebral or non-vertebral fracture incidence. No severe safety events reported with TPTD*

Kitazaki <i>et al.</i> (2009). Randomized trial (48)	Patients with UC* receiving GC*, age range: 17–70 years. n = 39.	ALN* 5 mg/día, n = 19.	ALF* 1 µg/día, n = 20.	ALN* significantly increased lumbar spine BMD* (4.1% vs. 0.9%, p < 0.05). ALN* significantly decreased bone turnover markers, while ALF* had a limited effect.	No significant difference in adverse events between groups. One withdrawal in each group due to pruritus (ALN*) and muscle pain (ALF*). No new fractures reported in either group.
Allen <i>et al.</i> (2016). Systematic review (50)	Patients with GIO*, mean age: varied across studies. n = 3075.	ALN* 5–10 mg/day, n = 1052; RIS* 2.5–5 mg/day, n = 678; ETD* 200–400 mg/day, n = 385; PAM* 30–90 mg/month IV, n = 180; IBAN* 150 mg/month oral or 3 mg/quarter IV, n = 225; CLO* 800–1600 mg/day oral, n = 225.	Ca* and/or V.D3*, or placebo, n = 1330.	Bisphosphonates reduced vertebral fractures by 43% (77 per 1000 in control vs. 44 per 1000 in treatment, RR 0.57, 95% CI 0.35–0.91). No significant effect on non-vertebral fractures (RR 0.79, 95% CI 0.47–1.33). Increased BMD* at lumbar spine (3.5%) and femoral neck (2.06%).	No significant difference in serious adverse events or withdrawals due to adverse events. No reports of osteonecrosis of the jaw or atypical femoral fractures. Gastrointestinal symptoms were common but mild.
Reid <i>et al.</i> (2009). Randomized, double-blind, double-dummy controlled trial (HORIZON Study) (51)	Patients with GIO*, mean age: 18–85 years. n = 833.	ZOL*, 5 mg IV infusion once yearly, n = 416.	RIS*, 5 mg/day oral. n = 417.	ZOL* was non-inferior and superior to risedronate for increasing lumbar spine BMD* at 12 months in both treatment (4.06% vs. 2.71%, p = 0.0001) and prevention (2.60% vs. 0.64%, p < 0.0001) groups. Higher BMD* increases in total hip and femoral neck with ZOL*	Adverse events were more frequent with ZOL*, primarily transient flu-like symptoms in the first 3 days post-infusion. Serious adverse events included worsening rheumatoid arthritis and pyrexia. No cases of osteonecrosis of the jaw. Renal function was stable.

GIO*: Glucocorticoid-induced osteoporosis; BMD*: Bone mineral density; GC*: Glucocorticoids; UK*: United Kingdom; RA*: Rheumatoid arthritis; UC*: Ulcerative colitis; ETD*: Etidronate; Ca*: Calcium; ALF*: Alfacalcidol; PAM*: Pamidronate; VD3*: Vitamin D3; RIS*: Risedronate; TPTD*: Teriparatide; ALN*: Alendronate; IBAN*: Ibandronate; CLO*: Clodronate; ZOL*: Zoledronic acid; BPs*: Bisphosphonates; HRQCT*: High resolution quantitative computed tomography.

Source: Own elaboration.

In summary, bisphosphonates (risedronate, alendronate, and zoledronate), teriparatide, and denosumab are effective treatments for increasing bone mineral density and reducing fracture risk in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. Teriparatide stands out for its superior ability to promote bone formation and reduce vertebral fractures, while bisphosphonates and denosumab significantly lower the risk of non-vertebral fractures. The reviewed therapies have an acceptable safety profile, with mostly mild adverse events. However, it is crucial to consider each patient's individual profile to optimize treatment and minimize risks.

Discussion

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a common complication in patients undergoing long-term corticosteroid treatment, typically at doses of ≥ 5 mg/day for more than 3 months. This condition is associated with a significant loss of bone mineral density (BMD) and an increased risk of fractures, particularly vertebral and hip fractures, which are the most prevalent fracture types in this form of secondary osteoporosis.

This scoping review evaluated the efficacy, effectiveness, and safety of the different available therapies for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Among the most effective treatments are bisphosphonates (risedronate and alendronate) and anabolic agents such as teriparatide, which have demonstrated a significant increase in BMD and a reduction in the risk of both vertebral and non-vertebral fractures.

The reviewed evidence shows a consensus on the use of bisphosphonates as a first-line therapy for fracture prevention in patients with GIOP. In the study by Reid *et al.*, risidronate (5 mg/day) increased lumbar spine BMD by 4.8% and femoral neck BMD by 2.1%, with an 82.4% reduction in the risk of vertebral fractures (6). However, while bisphosphonates remain a cornerstone as a drug class, the clinical use of risidronate has declined in several countries in recent years. In contrast, alendronate and intravenous zoledronic acid continue to be widely used due to their efficacy, dosing convenience, and improved

treatment adherence, particularly in patients with contraindications to oral therapy.

This finding is consistent with other studies, such as that by Sambrook *et al.*, which reported a significant increase in lumbar spine BMD with alendronate. Both studies agree that bisphosphonates are effective in preventing vertebral fractures and, to a lesser extent, non-vertebral fractures (including hip and trochanteric fractures) (56).

However, in the clinical trial by Hoes *et al.*, no significant differences were observed in the reduction of new fractures between alendronate and alfacalcidol, suggesting that treatment response may vary depending on the patient's risk profile (7).

Regarding anabolic agents, studies such as Eastell *et al.* showed that teriparatide (20 μ g/day) was superior to alendronate in improving BMD and restoring bone formation, particularly in patients with GIOP, who experience greater suppression of bone-forming activity (8). In addition, zoledronic acid deserves specific mention, as evidence from randomized trials (e.g., HORIZON) demonstrates superior or non-inferior improvements in BMD compared with those achieved by oral bisphosphonates, with an acceptable safety profile, making it a valuable option in routine clinical practice.

This study reported a 9.8% increase in lumbar spine BMD and a greater reduction in vertebral fractures. Devogelaer *et al.* also supported the efficacy of teriparatide; however, their analysis found that the glucocorticoid dose influenced treatment response, suggesting that higher corticosteroid doses (>15 mg/day of prednisone) could reduce the effectiveness of BMD improvement. Additionally, safety concerns regarding teriparatide have been raised due to a higher incidence of mild adverse events, such as nausea and fatigue, although serious adverse effects are generally not reported (12).

Limitations and strengths

Although anti-sclerostin agents such as romosozumab were considered within the conceptual framework of this scoping review, no studies meeting the inclusion criteria were

identified specifically for glucocorticoid-induced osteoporosis. This highlights an important evidence gap and the need for future clinical research in this area.

Several limitations were identified in this review, including the heterogeneity of studies in terms of glucocorticoid dose and treatment duration, as well as variability in the studied populations. Differences in inclusion criteria may have influenced comparisons of efficacy and effectiveness outcomes across treatments. Moreover, some studies were not specifically designed to assess fracture prevention, which limits the interpretation of data related to this key clinical outcome. On the other hand, one of the main strengths of this review is the inclusion of recent studies that analyze not only changes in BMD but also bone turnover markers as predictors of therapeutic response, allowing for a more comprehensive approach to evaluating treatment efficacy and safety.

The findings of this review suggest that bisphosphonates, particularly risedronate and alendronate, remain the first-line therapies for preventing vertebral and non-vertebral fractures (mainly hip and trochanteric fractures) in patients with GIOP. However, in patients at higher fracture risk or those with greater suppression of bone formation, teriparatide should be considered a superior therapeutic option. In terms of effectiveness, anabolic agents have been shown to be more effective in improving bone quality, although their use must be weighed against potential adverse effects and the high cost of treatment. Future research should focus on the long-term evaluation of the safety of these treatments, as well as cost-effectiveness studies to assess the incorporation of anabolic agents into the standard treatment of GIOP, given their high cost.

In our review, we identified a notable limitation in the available studies regarding adverse events associated with different drugs used in GIOP. Although some studies mention adverse effects, few delve into the most significant ones or assess their impact on overall patient health. This is concerning, as adverse events can not only limit treatment adherence but also increase the burden of comorbidities in an already vulnerable population.

Conclusion

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is a treatable complication. Bisphosphonates as a class remain effective options for preventing vertebral and non-vertebral fractures; however, in current clinical practice, alendronate and intravenous zoledronic acid are more commonly used than risedronate in many settings. Anabolic agents, such as teriparatide, represent a valuable alternative for patients at higher fracture risk or with severe suppression of bone formation. Evidence regarding anti-sclerostin therapies (e.g., romosozumab) in GIOP is limited, underscoring the need for future studies to clarify their role. An individualized approach that balances efficacy, safety, availability, and cost-effectiveness is essential.

Author's contribution

Gloria Ibis Tirado Romero: Conceptualization, methodology, investigation, data curation, formal analysis, writing – original draft, and project administration; Juan Felipe Alvarado: Screening, data extraction, validation, and writing – review & editing; Stefany Daniela Mesa Orduz: Investigation and writing – review & editing; Syndi Katherine Guarín Rivera: Data curation, visualization, and resources; Zeyany Vanessa Guerrero Flórez: Supervision, validation, and writing – review & editing.

Ethical statement

The authors declare that this study is a scoping review based exclusively on previously published literature. Therefore, no procedures involving humans or animals were conducted, and no identifiable personal data were used. Accordingly, neither ethics committee approval nor informed consent was required. All studies included in this review had already obtained the corresponding ethical approvals in their original publications.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding statement

This research received no specific funding from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Use of artificial intelligence (AI)

Artificial intelligence tools were used solely to support language improvement and English style revision during the writing and editing process of the manuscript. The authors were responsible for the conception of the study, literature search and analysis, interpretation of results, and final drafting of the manuscript. Artificial intelligence did not participate in data analysis or in the generation of scientific results.

Data statement

This study is a scoping review based on previously published literature; therefore, no new datasets were generated. The data used were sourced from studies available in scientific databases and can be accessed through the references cited in the manuscript.

References

- [1] Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19(4):399–428. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0560-z>
- [2] Ascott-Evans BH, Guanabens N, Kivinen S, Stuckey BGA, Magaril CH, Vandormael K, *et al.* Alendronate prevents loss of bone density associated with discontinuation of hormone replacement therapy: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(7):789–794. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.7.789>
- [3] Zavatta G, Clarke BL. Glucocorticoid- and transplantation-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(2):251–273. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2021.03.002>
- [4] Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, *et al.* Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBIM Evid Synth.* 2020;18(10):2119–2126. <https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167>
- [5] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA.* 2001;285(6):785–795. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
- [6] Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(4):242–247. <https://doi.org/10.1007/s00223-001-1060-8>
- [7] Hoes JN, Jacobs JWG, Hulsmans HMJ, De Nijs RNJ, Lems WF, Bruyn GAW, *et al.* High incidence rate of vertebral fractures during chronic prednisone treatment, in spite of bisphosphonate or alfacalcidol use. Extension of the alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis-trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(3):354–359.
- [8] Eastell R, Chen P, Saag KG, Burshell AL, Wong M, Warner MR, *et al.* Bone formation markers in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with teriparatide or alendronate. *Bone.* 2010;46(4):929–934. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.12.021>
- [9] Payer J, Sona T, Zdenko K, Kristina B, Peter J, Peter V, *et al.* Eighteen months of teriparatide treatment leads to improvement of bone mineral density and trabecular bone score in patients with glucocorticoids induced osteoporosis: the results from prospective follow-up (registry OSTEO.sk). *Clin Osteol.* 2018;23(4):138–145. <https://doi.org/10.36290/clo.2018.019>
- [10] Struys A, Snelder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established

- corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med.* 1995;99(3):235–242. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80154-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80154-5)
- [11] Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2003;42(6):743–749. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg205>
- [12] Devogelaer JP, Sambrook P, Reid DM, Goemaere S, Ish-Shalom S, Collette J, *et al.* Effect on bone turnover markers of once-yearly intravenous infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate in patients treated with glucocorticoids. *Rheumatol Oxf Engl.* 2013;52(6):1058–1069. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes410>
- [13] Kasayama S, Fujita M, Goya K, Yamamoto H, Fujita K, Morimoto Y, *et al.* Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal asthmatic women treated with inhaled corticosteroids. *Metabolism.* 2005;54(1):85–90. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.07.017>
- [14] Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC, *et al.* Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis.* 1997;56(6):357–363. <https://doi.org/10.1136/ard.56.6.357>
- [15] Fujii N, Hamano T, Mikami S, Nagasawa Y, Isaka Y, Moriyama T, *et al.* Risedronate, an effective treatment for glucocorticoid-induced bone loss in CKD patients with or without concomitant active vitamin D (PRIUS-CKD). *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1601–1607. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl567>
- [16] Kikuchi Y, Imakiire T, Yamada M, Saigusa T, Hyodo T, Kushiya T, *et al.* Effect of risedronate on high-dose corticosteroid-induced bone loss in patients with glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1593–1600. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl568>
- [17] Lane NE, Sanchez S, Genant HK, Jenkins DK, Arnaud CD. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):434–442. <https://doi.org/10.1007/s001980070111>
- [18] Farahmand P, Marin F, Hawkins F, Möricke R, Ringe JD, Glüer CC, *et al.* Early changes in biochemical markers of bone formation during teriparatide therapy correlate with improvements in vertebral strength in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2013;24(12):2971–2981. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2379-5>
- [19] Thomas T, Horlait S, Ringe JD, Abelson A, Gold DT, Atlan P, *et al.* Oral bisphosphonates reduce the risk of clinical fractures in glucocorticoid-induced osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):263–269. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2060-4>
- [20] Li EK, Zhu TY, Hung VY, Kwok AW, Lee VW, Lee KK, *et al.* Ibandronate increases cortical bone density in patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoid. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R198. <https://doi.org/10.1186/ar3170>
- [21] Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, *et al.* Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009;36(8):1705–1714. <https://doi.org/10.3899/jrheum.081207>
- [22] Buxton EC, Yao W, Lane NE. Changes in serum receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-6 levels in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis treated with human parathyroid hormone. *J Clin*

- Endocrinol Metab. 2004;89(7):3332–3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032066>
- [23] Nordborg E, Schaufelberger C, Andersson R, Bosaeus I, Bengtsson BA. The ineffectiveness of cyclical oral clodronate on bone mineral density in glucocorticoid-treated patients with giant-cell arteritis. *J Intern Med*. 1997;242(5):367–371. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00210.x>
- [24] Losada BR, Zanchetta JR, Zerbini C, Molina JF, De la Peña P, Liu CC, *et al.* Active comparator trial of teriparatide vs alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: results from the Hispanic and non-Hispanic cohorts. *J Clin Densitom*. 2009;12(1):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2008.10.002>
- [25] Ebina K, Hirao M, Hashimoto J, Hagihara K, Kashii M, Kitaguchi K, *et al.* Assessment of the effects of switching oral bisphosphonates to denosumab or daily teriparatide in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(4):478–487. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0861-4>
- [26] Braith RW, Magyari PM, Fulton MN, Aranda J, Walker T, Hill JA. Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(10):1082–1090. [https://doi.org/10.1016/S1053-2498\(02\)01184-1](https://doi.org/10.1016/S1053-2498(02)01184-1)
- [27] Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, *et al.* Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone*. 2012;50(1):289–295. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.024>
- [28] Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, *et al.* Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2028–2039. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071408>
- [29] Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, *et al.* Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: final results of a twenty-four-month randomized, double-blind, double-dummy trial. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(7):1174–1184. <https://doi.org/10.1002/art.40874>
- [30] Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, *et al.* Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3346–3355. <https://doi.org/10.1002/art.24879>
- [31] Saag KG, Agnusdei D, Hans D, Kohlmeier LA, Krohn KD, Leib ES, *et al.* Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2122–2128. <https://doi.org/10.1002/art.39726>
- [32] Roux C, Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, *et al.* Post hoc analysis of a single IV infusion of zoledronic acid versus daily oral risedronate on lumbar spine bone mineral density in different subgroups with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):1083–1090. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1800-1>
- [33] Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, Modin GW, Lane NE. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2003;14(1):77–81. <https://doi.org/10.1007/s00198-002-1312-0>
- [34] Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, *et al.* Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol*. 2010;37(1):141–148. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090411>

- [35] Liu Z, Zhang M, Shen Z, Ke J, Zhang D, Yin F. Efficacy and safety of 18 anti-osteoporotic drugs in the treatment of patients with osteoporosis caused by glucocorticoid: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243851>
- [36] Hirooka Y, Nozaki Y, Inoue A, Li J, Shiga T, Kishimoto K, *et al.* Effects of denosumab versus teriparatide in glucocorticoid-induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment. *Bone Rep*. 2020;13:100293. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100293>
- [37] Hirooka Y, Nozaki Y, Okuda S, Sugiyama M, Kinoshita K, Funauchi M, *et al.* Four-year teriparatide followed by denosumab vs continuous denosumab in glucocorticoid-induced osteoporosis patients with prior bisphosphonate treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:753185. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.753185>
- [38] Inoue K, Hamano T, Nango N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, *et al.* Multidetector-row computed tomography is useful to evaluate the therapeutic effects of bisphosphonates in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2014;32(3):271–280. <https://doi.org/10.1007/s00774-013-0485-2>
- [39] Soen S, Yamamoto K, Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Ito M, *et al.* Minodronate combined with alfacalcidol versus alfacalcidol alone for glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicenter, randomized, comparative study. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(4):511–521. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01077-x>
- [40] Iseri K, Iyoda M, Watanabe M, Matsumoto K, Sanada D, Inoue T, *et al.* The effects of denosumab and alendronate on glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with glomerular disease: A randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193846. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193846>
- [41] Jinnouchi Y. Efficacy of intermittent etidronate therapy for corticosteroid-induced osteoporosis in patients with diffuse connective tissue disease. *Kurume Med J*. 2000;47(3):219–224. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.47.219>
- [42] Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2007;11(7):1–231. <https://doi.org/10.3310/hta11070>
- [43] Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricic M, *et al.* Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int*. 2009;20(12):2095–2104. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0917-y>
- [44] Karras D, Stoykov I, Lems WF, Langdahl BL, Ljunggren Ö, Barrett A, *et al.* Effectiveness of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and glucocorticoid use: 3-year results from the EFOS study. *J Rheumatol*. 2012;39(3):600–609. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110947>
- [45] Cauza E, Etemad M, Winkler F, Hanusch-Enserer U, Partsch G, Noske H, *et al.* Pamidronate increases bone mineral density in women with postmenopausal or steroid-induced osteoporosis. *J Clin Pharm Ther*. 2004;29(5):431–436. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2004.00584.x>
- [46] Tanaka I, Tanaka Y, Soen S, Oshima H. Efficacy of once-weekly teriparatide in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis: the TOWER-GO study. *J Bone Miner Metab*. 2021;39(3):446–455. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01171-5>
- [47] Fujieda Y, Horita T, Nishimoto N, Tanimura K, Amasaki Y, Kasahara H, *et al.* Efficacy and safety of sodium RISedronate for glucocorticoid-induced Osteoporosis with rheumatoid arthritis (RISOTTO study): A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*.

- 2021;31(3):593–599. <https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1812835>
- [48] Kitazaki S, Mitsuyama K, Masuda J, Harada K, Yamasaki H, Kuwaki K, *et al.* Clinical trial: comparison of alendronate and alfacalcidol in glucocorticoid-associated osteoporosis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(4):424–430. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03899.x>
- [49] Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, *et al.* Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28(6):1355–1368. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1870>
- [50] Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD001347. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001347.pub2>
- [51] Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, *et al.* Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9671):1253–1263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60250-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60250-6)
- [52] Nanki T, Kawazoe M, Uno K, Hirose W, Dobashi H, Kataoka H, *et al.* Improvement in glucocorticoid-induced osteoporosis on switching from bisphosphonates to once-weekly teriparatide: A randomized open-label trial. *J Clin Med.* 2022;12(1):292. <https://doi.org/10.3390/jcm12010292>
- [53] Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM, Research Committee of the British Thoracic Society. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax.* 2004;59(9):761–768. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.013839>
- [54] Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM, Research Committee of the British Thoracic Society. Hormone replacement therapy (HRT) or etidronate for osteoporosis in postmenopausal asthmatics on glucocorticoids: a randomised factorial trial. *Scott Med J.* 2009;54(1):21–25. <https://doi.org/10.1258/rmsmj.54.1.21>
- [55] Sato S, Ohosone Y, Suwa A, Yasuoka H, Nojima T, Fujii T, *et al.* Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 3 year followup. *J Rheumatol.* 2003;30(12):2673–2679.
- [56] Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, *et al.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner.* 2003;18(5):919–924. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.5.919>

Con- ciencia

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.



Consume 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.

Clinical case

Insulin resistance syndrome in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis and type 2 diabetes and its response to plasma exchange, immunosuppression, and the Minimed® 780G continuous subcutaneous insulin infusion hybrid system: A case report

Fabio Nelson Figueroa Agudelo ¹, Víctor Manuel Blanco Pico ²,
Andrés Octavio García Trujillo ¹, Jorge Wilmar Tejada Marín ¹, Karen Milena Feriz Bonelo ²,
Guillermo Edinson Guzmán Gómez ², Carlos Alberto Cañas ^{3,4}

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

²Unidad de Endocrinología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

³Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

⁴Centro de Investigación en Reumatología, Autoinmunidad y Medicina Traslacional (CIRAT), Universidad Icesi, Cali, Colombia

How to cite this article: Figueroa Agudelo FN, Blanco Pico VM, García Trujillo AO, Tejada Marín JW, Feriz Bonelo KM, Guzmán Gómez GE, et al. Insulin resistance syndrome in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis and type 2 diabetes and its response to plasma exchange, immunosuppression, and the Minimed® 780G continuous subcutaneous insulin infusion hybrid system: A case report. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e899. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.899>

Submitted: 20/Junio/2024

Accepted: 10/Diciembre/2025

Published: 29/Junio/2026

Abstract

Introduction: Type B insulin resistance syndrome (TBIRS) is an immune-mediated disorder characterized by severe acanthosis nigricans and difficult-to-control diabetes mellitus. This condition poses a complex clinical challenge.

Objective: To describe the case of a patient with clinical features compatible with Type B insulin resistance syndrome, highlighting the challenges in glycemic control and the response to immunosuppressive therapy combined with a hybrid continuous subcutaneous insulin infusion system.

Case presentation: A 57-year-old woman with a history of limited cutaneous systemic sclerosis and type 2 diabetes mellitus presented with severe insulin resistance, acanthosis nigricans, and markedly elevated blood glucose levels. Anti-insulin receptor antibodies were consistently negative. The patient received multiple treatments, including plasmapheresis, immunosuppressive therapy, and continuous subcutaneous insulin infusion using a MiniMed® 780G system, resulting in improved continuous glucose monitoring metrics and reduced daily insulin requirements.

Highlights

- A hybrid closed-loop system, corticosteroids, and plasma exchange may be useful.
- There is a diagnostic challenge in these cases, clinicians must be attentive.
- Need for more research to validate the effectiveness of different therapies.

 **Correspondence:** Fabio Nelson Figueroa Agudelo. Universidad Icesi, cl 18 #122-135, Cali, Colombia.
E-mail: fabio_figueroa@hotmail.com

Discussion: This case suggests a possible association between systemic sclerosis and type B insulin resistance syndrome despite persistently negative anti-insulin receptor antibodies. A false-negative result may be explained by prior immunomodulatory treatment. The combination of immunosuppressive therapy and a hybrid closed-loop continuous subcutaneous insulin infusion system demonstrated favorable clinical outcomes.

Conclusion: This case report contributes to the understanding of type B insulin resistance syndrome and highlights the potential benefit of integrating immunosuppressive therapies with advanced insulin delivery technologies. Further studies are needed to define their role in the management of patients with severe insulin resistance.

Keywords: Hyperglycemia, acanthosis nigricans, cyclophosphamide, hyperinsulinemia, continuous subcutaneous insulin infusion system, CSII.

Síndrome de resistencia a la insulina en una paciente con esclerosis sistémica cutánea limitada y diabetes tipo 2, y su respuesta al intercambio plasmático, la inmunosupresión y el sistema híbrido de infusión continua de insulina subcutánea Minimed® 780G: reporte de caso

Resumen

Introducción: el síndrome de resistencia a la insulina (IRS) tipo B es una enfermedad de origen inmunomediado, caracterizada por acantosis nigricans severa y diabetes mellitus de difícil control. Esta condición representa un desafío clínico complejo.

Objetivo: describir el caso de una paciente compatible con el IRS tipo B, destacando los desafíos en el control glucémico, así como la respuesta al tratamiento inmunosupresor combinado con un sistema híbrido de infusión subcutánea continua de insulina.

Presentación del caso: mujer de 57 años con antecedentes de esclerosis sistémica cutánea limitada y diabetes mellitus tipo 2, quien presentó resistencia severa a la insulina, acantosis nigricans y niveles de glucosa marcadamente elevados. Los anticuerpos contra el receptor de insulina fueron consistentemente negativos. La paciente recibió múltiples tratamientos, incluyendo plasmaféresis, inmunosupresión e infusión subcutánea continua de insulina mediante un sistema MiniMed® 780G, logrando una mejoría en los parámetros del monitoreo continuo de glucosa y una reducción de la dosis diaria de insulina.

Discusión: este caso sugiere una posible asociación entre la esclerosis sistémica y el IRS tipo B, pese a la negatividad persistente de los anticuerpos contra el receptor de insulina. Un resultado falso negativo podría explicarse por los tratamientos inmunomoduladores previos. La combinación de inmunosupresión y un sistema híbrido de infusión subcutánea continua de insulina mostró resultados clínicos favorables.

Conclusión: Este reporte contribuye a la comprensión del IRS tipo B y resalta el potencial de integrar terapias inmunosupresoras con tecnologías avanzadas de administración de insulina. Se requieren estudios adicionales para definir su papel en el manejo de pacientes con resistencia extrema a la insulina.

Palabras clave: hiperglucemia, acantosis nigricans, ciclofosfamida, hiperinsulinemia, sistema de infusión subcutánea continua de insulina, ISCI.

Destacados

- Un sistema híbrido de asa cerrada, corticosteroides e intercambio plasmático pueden ser útiles.
- Hay un desafío diagnóstico en estos casos; los médicos deben estar atentos.
- Es necesaria más investigación para validar la efectividad de diferentes terapias.

Introduction

Insulin resistance syndrome (IRS) comprises a rare group of conditions characterized by insulin receptor dysfunction, hyperinsulinemia, hyperglycemia, and various associated manifestations, including weight loss, acanthosis nigricans, and hirsutism (1). This syndrome is classified into type A and type B, with the former arising from genetic abnormalities of the insulin receptor and the latter from autoantibodies against the receptor (2–3). Both types require high exogenous insulin doses to achieve glycemic control (1, 4).

In type A IRS, symptoms typically manifest early in life, and treatment focuses on a hypocaloric diet, physical activity, insulin administration, recombinant insulin-like growth factor 1 (rIGF-1), and insulin sensitizers (5).

As of 2020, there were 119 reported cases of type B IRS in the literature (6), primarily affecting females between the fifth and sixth decades of life, with approximately 52.2% of cases associated with systemic autoimmune diseases, most commonly systemic lupus erythematosus (SLE). Recommended treatments, based on case reports and case series, include various immunosuppressants, such as glucocorticoids, cyclophosphamide, cyclosporine, azathioprine, and intravenous immunoglobulin, as well as plasma exchange (3, 5, 6–8). Herein, we present a probable new case of IRS managed with plasma exchange, immunosuppression, and a hybrid continuous subcutaneous insulin infusion system.

Case report

In July 2022, a 57-year-old woman presented with progressive generalized weakness, blurred vision, dizziness, and markedly elevated blood glucose levels (>400 mg/dL). She had a history of limited cutaneous systemic sclerosis, diagnosed in 1992, and positive antinuclear antibodies with an anticentromere pattern. The patient did not report any other relevant medical history.

In 2010, she was diagnosed with type 2 diabetes mellitus, and her glycemic control progressively deteriorated despite conventional treatments, including diet and oral hypoglycemic agents.

Concurrently, she developed severe acanthosis nigricans, necessitating increasing insulin doses. By 2014, her weight was 77 kg, with a body mass index (BMI) of 28 kg/m², and she required insulin doses of up to 1200 IU/day. Type B IRS was suspected as a diagnostic consideration. Notably, anti-insulin receptor antibodies were consistently negative, while anti-insulin antibodies were positive on several occasions (as determined by radioimmunoassay). She underwent seven sessions of plasma exchange, methylprednisolone pulses, rituximab, and azathioprine on an outpatient basis, resulting in improved glycemic control, a reduction in daily insulin requirements to 140–200 IU, and an HbA1c level of 10.5%. However, glycemic control progressively worsened, prompting the initiation of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy using the MiniMed® Paradigm® VEO device, later followed by transition to the MiniMed® 640G, albeit with limited improvement due to a persistently high coefficient of variation, time in range (TIR) of 50–60%, and time above range (TAR) of $>25\%$, while still requiring an average insulin dose of 300 IU/day. In 2015, liraglutide was added to the treatment regimen but discontinued due to gastrointestinal intolerance. Concurrently, sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors were maintained for several years. Between 2016 and June 2022, she experienced five hospitalizations due to disease relapses associated with increased insulin resistance, necessitating methylprednisolone pulses and multiple plasma exchange sessions. She transitioned from azathioprine to tacrolimus from 2015 to 2018, initially achieving an approximately 8% improvement in HbA1c levels, followed by a loss of efficacy.

Her most recent hospitalization, in June 2022, was prompted by weight loss, exacerbated glycemic control, and worsening acanthosis nigricans (figure 1), with an HbA1c level of 10.3%. She denied symptoms related to the cardiopulmonary, gastrointestinal, urological, or neurological systems. On examination, her blood pressure was 97/68 mmHg, her pulse rate was 82 bpm, and she exhibited velvety-like, hyperpigmented, hyperkeratotic plaques in intertriginous areas, as well as on the face, neck, and upper extremities.



Figure 1. Extensive acanthosis nigricans in the axillary fold (A) and neck (B) of our patient as a marker of insulin resistance

Source: Author's own elaboration.

Table 1 outlines the diagnostic studies conducted during hospitalization. Severe diabetes decompensation necessitated high-dose insulin therapy via continuous intravenous insulin infusion, with an approximate daily dose of 300 IU. Five plasma exchange sessions, three methylprednisolone pulses (1 g each), and 750 mg of intravenous cyclophosphamide were administered, followed by monthly cyclophosphamide therapy for three months. Despite these interventions, glycemic control remained inadequate and variable. Consequently, the patient transitioned to the MiniMed® 780G CSII device. In the following days, her continuous glucose monitoring metrics significantly improved (figure 2A). Over the subsequent weeks, she achieved her target time in range (TIR) and coefficient of variability values, with a daily insulin dose of approximately 200 IU (figure 2B). The patient continues to receive oral prednisolone, which has been tapered to 10 mg daily.

Discussion

Type B IRS has been predominantly associated with various systemic autoimmune diseases, primarily SLE (9–10), and less frequently with systemic sclerosis (11–12). Herein, we report a case of a patient with limited cutaneous

systemic sclerosis, characterized by the classic immunological marker of anticentromere antibodies, who developed insulin resistance associated with severe acanthosis nigricans. Interestingly, she tested negative for anti-insulin receptor antibodies, which diverges from the classic presentation of type B IRS (13).

According to existing literature, the diagnosis of type B IRS has been supported by the presence of anti-insulin receptor antibodies, which have been evaluated in research laboratories using techniques such as ELISA, immunoprecipitation, or Western blot, primarily due to the limited availability of standardized commercial assays (13–14). In our case, the patient tested negative for these antibodies using a radioimmunoassay at a commercial laboratory. Therefore, we believe this result may represent a false negative attributable to the technique itself and/or low antibody titers associated with prior treatments with rituximab and systemic steroids. Instead, she presented positive anti-insulin antibodies, which have been associated with both hyperglycemia and hypoglycemia in the context of Hirata's disease (15). However, she did not experience hypoglycemic episodes and did not meet the diagnostic criteria, as she had previously been exposed to exogenous insulin (14).

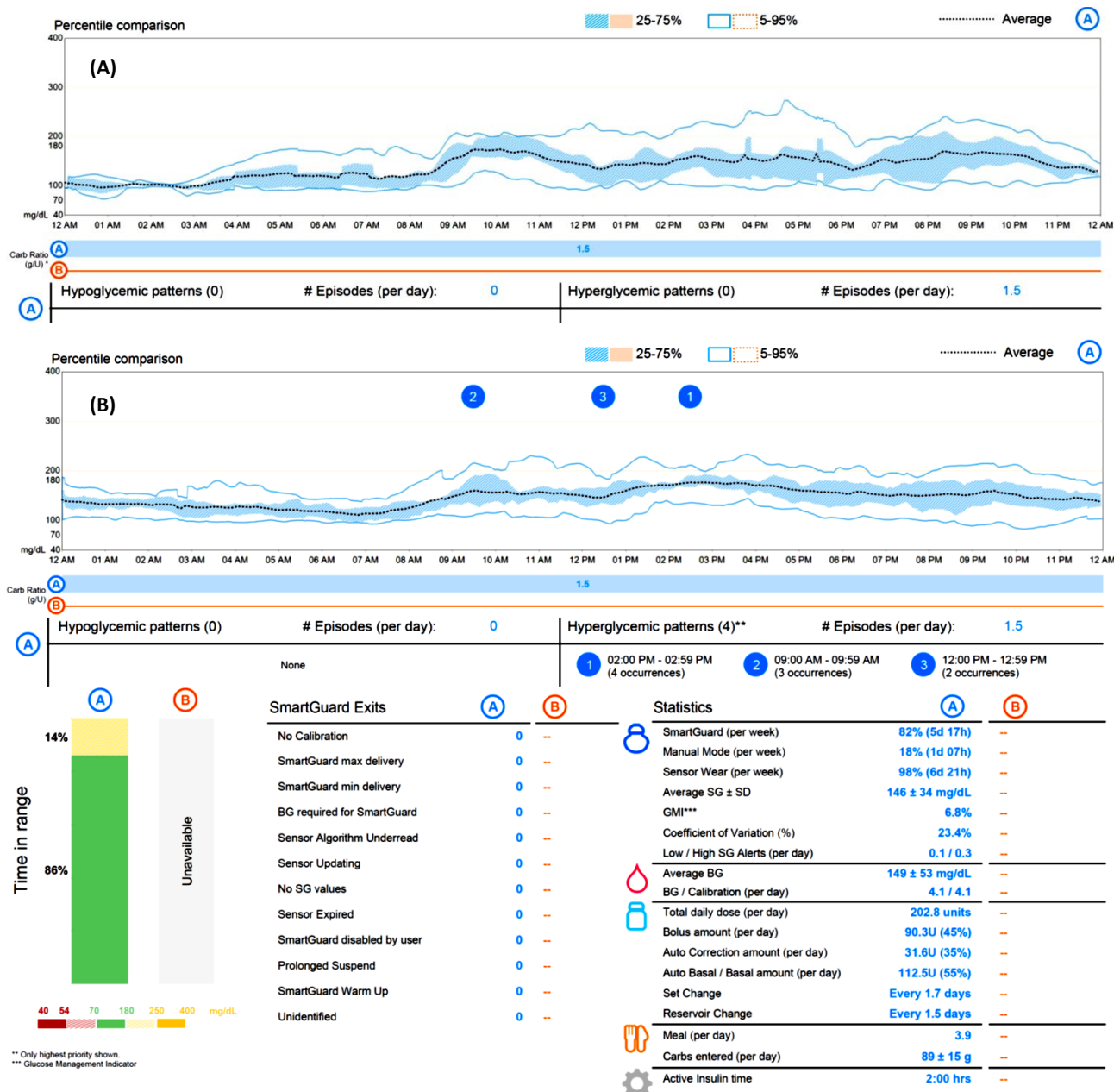


Figure 2. (A) Average CGM report in the first three days after plasma exchange and starting CSII MiniMed® 780G, without detecting episodes of hypoglycemia and with an average blood glucose of 145 ± 61 mg/dL. **(B)** Four weeks after plasmapheresis + cyclophosphamide + the new CSII MiniMed® 780G, TIR of 85% without hypoglycemia and 15% above the range was a good goal for the patient considering her previous difficulties in glycemic control. Additionally, in the general CSII data, it was observed that she had a good glucose control indicator (ICG) (6.8%), with a requirement for 202 IU of insulin per day.

Source: Author's own elaboration.

Table 1. Summary of paraclinical tests reported in June 2022

Laboratory tests	Result	Reference range	Laboratory tests	Result	Reference range
Peripherally blood			Diabetes mellitus markers		
White blood cell count ($10^3/\mu\text{L}$)	18.28	3.98 – 10.04	Serum glucose (mg/dL)	348	74 – 106
Neutrophils (%)	75.5	34 – 71.1	Glycosylated hemoglobin (%)	11.2	<7
Lymphocytes (%)	17.70	19.3 – 51.7	Basal insulin ($\mu\text{UI/mL}$)	52	2.6 – 24.9
Hemoglobin (g/dL)	14.7	11.2 – 15.7	HOMA IR	44	<2
Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$)	244	182 – 369	Anti-insulin antibodies (%)	12.7 %	<8.2
TP (sec.)	9.6	9.4 – 12.5	Anti-insulin receptor antibodies	<1	<1
aPTT (sec.)	27.9	25.1 – 36.5			
Blood biochemistry			Endocrinological tests		
ALT (U/L)	36	0 – 31	Total testosterone (ng/mL)	0.9	0.03 – 0.41
AST (U/L)	26	0 – 32	TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	1.5	0.27 – 4.2
Total bilirubin (mg/dL)	0.31	0 – 0.9	Immunological tests		
Alkaline phosphatase (U/L)	179	35 – 104	ANA (centromeric)	1:1280 dil.	
LDH (U/L)	206	135 – 214	ENA (SSA, SSB, Sm, RNP) (U/mL)	<1	<15
Total proteins (g/dL)	6.6	6.4 – 8.3	Anti-dsDNA (IU/ mL)	<0.1	<20
Albumin (g/dL)	4.1	3.5 – 5.2	C3 (mg/dL)	130	90 – 180
Ferritin (ng/mL)	449	13 – 150	C4 (mg/dL)	16	10 – 40
B12 vitamin (pg/mL)	612	197 – 771	Anti-CL antibodies IgG (GPL-U/mL)	1	<10
Uric acid (mg/dL)	4.6	2.4 – 5.7	Anti-CL antibodies IgM (MPL-U/mL)	0.9	<7
Creatinine (mg/dL)	0.65	0.51 – 0.95	Anti- β 2GPI antibodies IgG (U/mL)	1.6	<5
Sodium (mmol/L)	137	136 – 145	Anti- β 2GPI antibodies IgM (MU/mL)	9.4	<8

Potassium (mmol/L)	4.1	3.5 – 5.1	Lupus anticoagulant (seg.)	Negative	
Chlorine (mmol/L)	99	98 – 107	Anti-mitochondrial antibodies	1:80 dil.	
Calcium (mg/dL)	8.6	8.6 – 10	Anti-smooth muscle antibodies	1:80 dil.	
Magnesium (mg/dL)	2.1	1.59 – 2.56	Rheumatoid factor	40	<14
Phosphorus (mg/dL)	3.8	2.5 – 4.5	Infectious tests		
Total cholesterol (mg/dL)	202	0 – 200	HBsAg	0.34	<1
HDL (mg/dL)	100	< 100	Anti-HBc antibodies	2.3	>1
LDL (mg/dL)	36	> 65	Anti-HIV I and II antibodies	0.19	<1
Triglycerides (mg/dL)	463	0 – 200	RPR serology	Not reactive	

PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; LDH: lactate dehydrogenase; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; HOMA IR; homeostatic model assessment for insulin resistance; ANA: antinuclear antibodies; ENA: extractable nuclear antigen; dsDNA: double-stranded DNA; C3–C4: C3 and C4 complement; CL: cardiolipin; β 2GPI: beta-2-glycoprotein I; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HBc: total hepatitis B core; HIV: human immunodeficiency virus; RPR: rapid plasma reagin.

Source: Author's own elaboration.

Various glycemic control strategies have been explored for the management of type B IRS, including immunosuppression and alternative insulin regimens. The literature describes only two cases involving the use of CSII. Sjöholm *et al.* (16) reported the case of a 25-year-old patient who required plasma exchange and multiple immunosuppressive therapies, resulting in partial improvement. Osanami *et al.* (17) described a 66-year-old man who underwent plasma exchange, rituximab treatment, and MiniMed® 640G CSII, with positive outcomes. Beginning in 2014, our patient was managed with the MiniMed® Paradigm® VEO, coupled with continuous glucose monitoring (CGM), and was subsequently transitioned to the MiniMed® 640G, with limited success. She was later switched to the MiniMed® 780G hybrid system. Unlike its predecessor, this device automatically adjusts basal insulin infusion every five minutes

based on continuous glucose monitoring values within a specific target range. Additionally, it delivers automatic correction boluses controlled by a hyperglycemia prediction algorithm (18). This transition resulted in acceptable time in range (TIR) values and a reduction in the daily insulin dose by approximately 100 IU compared with previous devices. Concurrently, the patient continued to receive plasma exchange and low-dose maintenance glucocorticoids. However, she did not achieve the remission criteria proposed in previous studies (19–20). This may be attributed to the patient's pre-existing type 2 diabetes mellitus before the onset of the insulin receptor antibody syndrome.

Given the rarity of immunologically mediated forms of IRS, conducting clinical trials to validate different therapies remains challenging. Apart from plasma exchange and immunosuppressants, proposed management strategies include

combination regimens (18) and, since the early 21st century, the use of SGLT-2 inhibitors (19). While immunosuppressive therapies and plasma exchange remain common treatments, the successful integration of a hybrid closed-loop CSII system with these interventions appears promising for managing severe insulin resistance.

In summary, this case report adds to the growing body of knowledge regarding insulin resistance syndrome (IRS), shedding light on innovative treatment strategies for complex and challenging cases. It underscores the vital role of individualized patient care and ongoing research in addressing rare and intricate metabolic disorders such as IRS. Despite extensive intervention, the precise etiology of the marked insulin resistance observed in our patient remains elusive. While this case report suggests the potential benefits of integrating a hybrid closed-loop continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) system with traditional immunosuppressive therapy and plasma exchange, further comprehensive investigations are necessary to validate these findings. This case highlights the need for continued research and collaboration to identify optimal therapeutic approaches for IRS and related conditions.

Authors' contributions

Fabio Nelson Figueroa-Agudelo: Conceptualization, supervision; Andrés Octavio García-Trujillo: Conceptualization, supervision; Víctor Manuel Blanco-Pico: Methodology, formal analysis and investigation, supervision; Guillermo Edinson Guzmán-Gómez: Formal analysis and investigation, supervision; Jorge Wilmar Tejada-Marín: Writing – original draft preparation, supervision; Carlos Alberto Cañas: Writing – original draft preparation, supervision; and Karen Milena Feriz-Bonelo: writing – review and editing, supervision.

Ethical statement

For the preparation of this case, patient confidentiality was ensured. Identifying information was omitted, and anonymous language was used to protect the patient's privacy. In addition, informed consent was obtained from the

patient, and authorization was granted by the institutional ethics committee for the publication of the case. Finally, the basic principles of medical ethics, including beneficence, non-maleficence, autonomy, and justice were upheld, ensuring that the case contributed to medical knowledge regarding the management of patients with similar conditions.

Funding

This study did not receive financial support from public or private entities. The resources used for its execution came exclusively from the internal funds of the participants and the institution to which they belong.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this paper.

Artificial intelligence (AI) disclosure statement

The authors declare that artificial intelligence was not used in the preparation, analysis, or writing of this clinical case report.

Data availability statement

The authors declare that no data associated with this study are available in publicly accessible repositories. Any inquiries or requests regarding the article should be directed to the corresponding author.

References

- [1] Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, *et al.* The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med.* 1976;294:739–745. <https://doi.org/10.1056/NEJM197604012941401>
- [2] Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, *et al.* New

- classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022;69(2):107–113. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ21-0725>
- [3] Willard DL, Stevenson M, Steenkamp D. Type B insulin resistance syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016;23(4):318–323. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000263>
- [4] Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, *et al.* Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson–Mendenhall syndromes): A 30-year prospective. *Medicine (Baltimore).* 2004; 83(4):209–222. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000133625.73570.54>
- [5] Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e142245. <https://doi.org/10.1172/JCI142245>
- [6] Martins LM, Fernandes VO, Carvalho MMD, Gadelha DD, Queiroz PC, Montenegro Junior RM. Type B insulin resistance syndrome: A systematic review. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(4):337–348. <https://doi.org/10.20945/2359-39970000000257>
- [7] Alvarez-Payares JC, Ribero D, Rodríguez L, Builes CE, Prieto C, Arango C, *et al.* Late systemic lupus erythematosus-associated insulin resistance syndrome: A rare cause of de novo diabetes mellitus. *Case Rep Med.* 2022; 2022:4655804. <https://doi.org/10.1155/2022/4655804>
- [8] Gómez AM, Gómez C, Leguizamón G, Imitola A. Hiperglucemia refractaria al tratamiento por causa de resistencia a la insulina tipo B: reto diagnóstico. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2018;5(4):48–51. <https://doi.org/10.53853/encr.5.4.455>
- [9] Hirota Y, Suwanai H, Yamauchi T, Kadowaki T. Clinical features of type B insulin resistance in Japanese patients: Case report and survey-based case series study. *J Diabetes Res.* 2020;2020:4359787. <https://doi.org/10.1155/2020/4359787>
- [10] Zhang S, Wang G, Wang J. Type B insulin resistance syndrome induced by systemic lupus erythematosus and successfully treated with intravenous immunoglobulin: Case report and systematic review. *Clin Rheumatol.* 2013;32(2):181–188. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2098-x>
- [11] Kura MM, Sanghavi SA. Acral acanthosis nigricans in a case of scleroderma. *Indian J Dermatol.* 2015;60(4):423. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.160540>
- [12] Yang GQ, Li YJ, Dou JT, Wang BA, Lu JM, Mu YM. Type B insulin resistance syndrome with Scleroderma successfully treated with multiple immune suppressants after eradication of *Helicobacter pylori* infection: A case report. *BMC Endocr Disord.* 2016;16:20. <https://doi.org/10.1186/s12902-016-0099-5>
- [13] Cochran E, Brown RJ, Gorden P. Other antibodies resulting in diabetes mellitus: Type B insulin resistance and insulin autoimmune syndrome. *AACE Clin Case Rep.* 2016;2(3):e274–e275. <https://doi.org/10.4158/EP151122.CO>
- [14] Censi S, Mian C, Betterle C. Insulin autoimmune syndrome: from diagnosis to clinical management. *Ann Transl Med.* 2018;6(17):335. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.07.32>
- [15] Cappellani D, Macchia E, Falorni A, Marchetti P. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): A comprehensive review fifty years after its first description. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:963–978. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S219438>
- [16] Sjöholm Å, Pereira MJ, Nilsson T, Linde T, Katsogiannos P, Saaf J, *et al.* Type B insulin resistance syndrome in a patient with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:19–0157. <https://doi.org/10.1530/EDM-19-0157>
- [17] Osanami A, Kanda M, Sato T, Akazawa C, Baba S, Komatsu H, *et al.* Case report: Successful combination therapy with double-filtration plasmapheresis and

- rituximab under the condition of the use of a sensor-augmented pump for type B insulin resistance syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:997296. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.997296>
- [18] Almurashi AM, Rodriguez E, Garg SK. Emerging diabetes technologies: Continuous glucose monitors/artificial pancreases. *J Indian Inst Sci*. 2023;103:205–230. <https://doi.org/10.1007/s41745-022-00348-3>
- [19] Klubo-Gwiedzinska J, Lange M, Cochran E, Semple RK, Gewert C, Brown RJ, *et al.* Combined immunosuppressive therapy induces remission in patients with severe type B insulin resistance: A prospective cohort study. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2353–2360. <https://doi.org/10.2337/dc18-0884>
- [20] Malek R, Chong AY, Lupsa BC, Lungu AO, Cochran EK, Soos MA, *et al.* Treatment of type B insulin resistance: A novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3641–3647. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0167>

Caso clínico

Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff

Laura Vanessa Montes Fontalvo¹, Adonis Arrieta², Audrey Matallana³

¹Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.

²Hospital Marco Fidel Suarez, Bello, Antioquia, Colombia.

³Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Cómo citar: Montes Fontalvo LV, Arrieta A, Matallana A. Paciente adolescente con síndrome de Wolfram y vejiga neurogénica: resultados de la técnica de Mitrofanoff. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e924. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.924>

Recibido: 26/Noviembre/2024

Aceptado: 20/Marzo/2026

Publicado: 26/Junio/2026

Resumen

Introducción: el síndrome de Wolfram es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva caracterizado por diabetes mellitus tipo 1, diabetes insípida, sordera, atrofia del nervio óptico y otros trastornos neurodegenerativos.

Objetivo: dar a conocer los resultados de la realización de una apendicovesicostomía mediante la técnica de Mitrofanoff, así como los aspectos básicos del síndrome de Wolfram, su diagnóstico y tratamiento.

Presentación del caso: adolescente femenina de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 y alteraciones visuales conocidas, que ingresa al servicio de urgencias por cetoacidosis diabética y retención urinaria, en quien posteriormente se documenta diabetes insípida, vejiga neurógena y atrofia del nervio óptico, lo que constituye un síndrome de Wolfram o DIDMOAD. Recibió manejo con desmopresina, ajuste de la insulino terapia y cateterismos vesicales para lograr la evacuación urinaria. Sin embargo, debido a la progresiva pérdida visual, se realiza una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff para garantizar los cateterismos intermitentes por parte de la paciente de forma independiente. Durante la consulta de seguimiento multidisciplinario se confirma el diagnóstico, al identificarse como portadora homocigota del gen *WFS1*, que codifica la wolframina, con una variante potencialmente patogénica, y, transcurridos 2 años desde la hospitalización en la que se realizó la intervención, se observa la funcionalidad de la cirugía y buen control metabólico.

Discusión y conclusión: el síndrome de Wolfram es una entidad poco frecuente con deterioro clínico progresivo que debe sospecharse en todo paciente con diabetes mellitus tipo 1 asociada a una alteración visual. El diagnóstico temprano de la misma permite realizar intervenciones oportunas, como la apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, que facilita la evacuación urinaria de forma independiente y la progresión a falla renal.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, cirugía general, diabetes insípida, diabetes mellitus tipo 1, retención urinaria, síndrome de Wolfram, terapéutica, vejiga urinaria.

Destacados

- Dar a conocer las manifestaciones clínicas del síndrome de Wolfram, así como su diagnóstico y sus opciones de tratamiento.
- Enfatizar la importancia de la realización de un examen visual en todo paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, ya que esto permite establecer la asociación con el síndrome de Wolfram y ofrecer opciones terapéuticas de forma temprana y oportuna.
- Considerar la apendicovesicostomía con técnica de Mitrofanoff como una opción terapéutica confiable y con resultados óptimos a corto plazo en pacientes con trastornos del vaciado vesical, alteraciones uretrales o con incapacidad técnica en el acceso para realizar cateterismo uretral.

✉ **Correspondencia:** Laura Vanessa Montes Fontalvo. Km 8, vía al mar, Hospital Serena del Mar, Cartagena, Colombia.
Correo-e: laura.montes92@hotmail.com

Adolescent patient with Wolfram syndrome and neurogenic bladder: Results of the Mitrofanoff technique

Abstract

Introduction: Wolfram syndrome is an autosomal recessive genetic disorder characterized by type 1 diabetes mellitus, diabetes insipidus, deafness, optic nerve atrophy, and other neurodegenerative disorders.

Objective: To present the results of performing an appendicovesicostomy with the Mitrofanoff technique, as well as the basic aspects of Wolfram syndrome, its diagnosis, and treatment.

Case presentation: A 16-year-old female adolescent with type 1 diabetes and known visual disturbances was admitted to the emergency department due to diabetic ketoacidosis and urinary retention. Subsequently, diabetes insipidus, neurogenic bladder, and optic nerve atrophy were documented, establishing the diagnosis of Wolfram syndrome or DIDMOAD. She was treated with desmopressin, adjustments to insulin therapy adjustment, and bladder catheterizations to achieve urinary evacuation. However, due to the progressive visual loss, a Mitrofanoff-type appendicovesicostomy was performed to ensure that the patient could perform intermittent catheterization independently. During a multidisciplinary follow-up, the diagnosis was confirmed as being a homozygous carrier of the *WFS1* gene, which encodes wolframin, with a potentially pathogenic variant, and, after 2 years from the hospitalization where the intervention was performed, functionality of the surgery and good metabolic control were observed.

Discussion and conclusion: Wolfram syndrome is a rare entity with progressive clinical deterioration that should be suspected in any patient with type 1 diabetes associated with visual impairment. Early diagnosis of the disease allows for timely interventions, such as Mitrofanoff-type appendicovesicostomy, which facilitates independent urinary evacuation and the progression to renal failure.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, General surgery, Diabetes insipidus, Diabetes mellitus type 1, Urinary retention, Wolfram syndrome, Therapeutics, Urinary bladder.

Highlights

- To present the clinical manifestations of this syndrome, as well as its diagnosis and treatment options.
- To emphasize the importance of performing a visual examination in all patients diagnosed with type 1 diabetes mellitus, as this allows the association of Wolfram syndrome and offers therapeutic options in an early and timely manner.
- To consider appendicovesicostomy with the Mitrofanoff technique as a reliable therapeutic option with optimal short-term results in patients with bladder emptying disorders, urethral alterations, or technical difficulties preventing urethral catheterization.

Introducción

El síndrome de Wolfram es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva que fue descrito por primera vez en 1938 por Wolfram y Wagner y que hasta la fecha involucra 2 genes (*WFS1* y *WFS2*). Es una condición rara, estimada en un caso por cada 770 000, y un caso por cada 500 000 en la población pediátrica, caracterizada por la presencia de diabetes mellitus tipo 1 juvenil, diabetes insípida, sordera, pérdida de la visión secundaria a atrofia del nervio óptico y trastornos neurodegenerativos que pueden incluir otras condiciones, como disfunción vesical e intestinal, retraso del crecimiento, hipotiroidismo, dilatación del tracto urinario y alteraciones del sueño (1–4).

Se estima que el 90 % de los pacientes presentan mutaciones en el gen *WFS1*, que codifica una proteína llamada wolframina, que al encontrarse alterada ocasiona una disfunción del retículo endoplásmico, lo que conduce a la apoptosis de las células β del páncreas y de las células neuronales, con las consecuentes manifestaciones clínicas (2–3, 5).

En cuanto a la patología urológica, la vejiga neurogénica y la dilatación del tracto urinario superior son las principales manifestaciones que se han evidenciado en el síndrome de Wolfram, siendo tratadas principalmente con fármacos anticolinérgicos y cateterismo intermitente limpio (6–8).

Las pruebas genéticas, como la secuenciación del exoma, son la estrategia diagnóstica de elección para confirmar o descartar el diagnóstico de síndrome de Wolfram y, actualmente, no existe un tratamiento efectivo que pueda retrasar la progresión de la enfermedad ni evitar las complicaciones y desenlaces fatales (3, 9–10).

Presentamos el caso de una adolescente femenina de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 conocida, en quien posteriormente se documentaron vejiga neurogénica, atrofia del nervio óptico y diabetes insípida, constituyendo un caso del síndrome de Wolfram. Este reporte de caso es relevante, ya que ilustra el desafío que representa el diagnóstico y tratamiento de esta patología, cuyas opciones terapéuticas aún se encuentran en estudio, así como la forma en que, en este caso puntual, la retención urinaria pudo tratarse mediante una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, que permitió a la paciente realizar cateterismos de forma independiente y mejorar su calidad de vida.

Presentación del caso

Paciente de 16 años de edad con diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 5 años de edad, con pobre adherencia al tratamiento, quien ingresa al servicio de urgencias por un cuadro clínico de 15 días de evolución caracterizado por poliuria, polidipsia, polifagia, cefalea holocraneana y aparente masa palpable en hipogastrio. Se realizan paraclínicos evidenciándose cetoacidosis diabética (glucosa central: 543 mg/dL, BUN: 24 mg/dL, sodio corregido: 147 mEq/L, HBA1C: 12,77 %, cloro: 92 mg/L, cuerpos cetónicos: 5,1, potasio: 4,72 mEq/L, gases venosos: pH: 7,1, HCO₃: 6,3; PO₂: 113,6; PCO₂: 20,9; BE -19,8) y, como factores precipitantes de la descompensación, se identifican infección de vías urinarias (Urocultivo: *E. coli* > 100 000 UFC) y vaginosis bacteriana (células guía, pH > 4,5).

Teniendo en cuenta lo anterior, se inicia expansión de volumen con cristaloides; posteriormente, se administra insulina a dosis de 0,1 UI/kg/hora y antibioticoterapia. Además, se realiza una ecografía de abdomen total, en donde se observa una dilatación bilateral del sistema

pielocalicial, con una apertura del lado derecho de 14 mm y el izquierdo de 16 mm, además de hidronefrosis bilateral de predominio izquierdo.

Basados en el reporte ecográfico que sugiere globo vesical, se solicita una tomografía de abdomen contrastado en 3 fases, que reporta sobredistensión de la vejiga urinaria, la cual ocupa casi la totalidad del abdomen inferior, con hidronefrosis bilateral moderada, hallazgos sugestivos de vejiga neurogénica, por lo que se indicó el paso de sonda vesical tipo Foley, obteniendo un drenaje de orina de 9000 mL en menos de 24 horas.

Como antecedente de importancia, se destaca la presencia, durante la edad escolar, de hipoacusia y atrofia óptica con sospecha de neuritis isquémica anterior, por lo que fue realizada una resonancia magnética cerebral, que no evidenció alteraciones ni anticuerpos antiacuporina 4, los cuales fueron negativos. A pesar de la impresión diagnóstica de síndrome de Wolfram, no fueron realizados estudios genéticos en ese momento.

Fue valorada por el servicio de endocrinología pediátrica luego de la confirmación de la presencia de vejiga neurogénica, considerándose el diagnóstico de DIDMOAD o síndrome de Wolfram, teniendo en cuenta la presencia de diabetes mellitus tipo 1, hipoacusia, atrofia óptica y diabetes insípida (esta última sustentada por hipernatremia leve de 148 mEq/L, osmolaridad urinaria < 209, hipostenuria: 1010, microalbuminuria > 134, 5, poliuria y retención urinaria).

Posterior al manejo con desmopresina 120 µg cada 12 horas (0,24 mg/día), se obtiene la resolución de la poliuria y se logra la normalización de los niveles de sodio plasmático (136 mEq/L); sin embargo, debido a la dificultad de la paciente para realizar cateterismos vesicales de manera autónoma, se solicitó una junta médica con los servicios de urología y nefrología, quienes, basados además en los estudios urodinámicos (1. Sensibilidad no evaluable; 2. Capacidad alta en la flujometría inicial, pero normal durante la cistometría; 3. Incontinencia por posible relajación involuntaria de la uretra; 4. Curva de flujo-presión no evaluable; 5. Detrusor estable; 6. Adaptabilidad normal), consideraron a la paciente candidata para una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff, dada la progresión de la pérdida

de agudeza visual, que hacía casi imposible la realización de cateterismos vesicales.

Se realizó el procedimiento quirúrgico con éxito y la paciente fue egresada tras dos semanas de postoperatorio sin presentar complicaciones como estenosis del estoma, infecciones urinarias (Clavien–Dindo I) ni descompensación metabólica, hasta la fecha. En el seguimiento multidisciplinario posterior, mediante el análisis de la secuenciación del gen *WFS1* (locus 4p16.1), se encontró que la paciente era portadora en homocigosis de la variante p.Arg517Pro (cambio de arginina por prolina en la posición 517 de la proteína wolframina), clasificada como probablemente patogénica de acuerdo con las directrices de la ACMG/AMP, lo cual explica el fenotipo clínico sospechado y confirma el diagnóstico de síndrome de Wolfram.

Discusión

El síndrome de Wolfram es una anomalía genética poco frecuente, heterogénea en cuanto a su clínica y de mal pronóstico, cuyo diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas. Su forma más frecuente de presentación es la atrofia del nervio óptico, precedida de un diagnóstico de diabetes mellitus en edades tempranas (antes de los 16 años) (1–2).

Para la confirmación diagnóstica se recomienda la secuenciación completa del gen *WFS1*, con sus ocho exones, lo cual es importante para determinar la gravedad y el espectro clínico que determinarán el tratamiento, el pronóstico y el seguimiento multidisciplinario (endocrinología, pediatría, oftalmología y psiquiatría, entre otras especialidades) (2–6).

El caso clínico presentado ejemplifica la complejidad y severidad del manejo de los pacientes con síndrome de Wolfram, y resulta importante resaltar que la paciente presentaba baja visión de larga data, la cual en su seguimiento no había sido considerada como parte de este síndrome.

Diversos autores han querido establecer el orden de aparición de los síntomas, aunque ello resulta muy difícil, ya que, al ser un síndrome tan poco común, no se dispone del suficiente número de casos para determinarlo. Sin embargo, en algunos reportes se ha documentado que la atrofia óptica,

que se expresa como una disminución progresiva de la agudeza visual, aparece tempranamente en la primera década de la vida, incluso antes de los 15 años de edad, tal como ocurrió en nuestro caso (1–2). Por lo tanto, se sugiere realizar un examen visual completo a todo paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1, con el fin de realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad e implementar intervenciones oportunas (2).

La gran mayoría de los pacientes con síndrome de Wolfram presentan anomalías urológicas (90 %), con una edad promedio de presentación de 20 años y picos de incidencia a los 13 años. La vejiga neurogénica con retención urinaria es tratada en su mayoría con fármacos anticolinérgicos y cateterismos intermitentes y, en algunos casos, los pacientes son sometidos a estimulación eléctrica y fisioterapia, con un seguimiento estricto que incluye química sanguínea, urodinamia y la medición del volumen urinario residual después de la micción mediante ecografía. (1–3, 7–8).

En el año 1980, Paul Mitrofanoff introdujo la utilización del apéndice cecal para la creación de un conducto que permitiera realizar cateterismos con un mecanismo antirreflujo, cuya finalidad era asegurar la preservación de la función renal y el control del vaciado vesical (9). Además, la vesicostomía resulta de gran ayuda en pacientes con trastornos del vaciado vesical, alteraciones uretrales o con incapacidad técnica en el acceso para realizar cateterismo uretral (9).

Se describió en el presente caso a una paciente con baja visión, en quien la realización de cateterismos vesicales de forma convencional era difícil y requería asistencia, razón por la cual se indicó una apendicovesicostomía tipo Mitrofanoff. Este procedimiento permitió la creación de un conducto cateterizable que fuera de más fácil acceso, logrando la evacuación urinaria de forma independiente. El procedimiento y la técnica en mención han sido respaldados en publicaciones recientes como seguros, reproducibles y efectivos, con excelentes resultados a corto plazo, tal como se describe en el presente caso (9–11).

Actualmente no existen tratamientos que puedan retrasar o revertir la progresión de este síndrome, pero es importante resaltar que algunos medicamentos y técnicas se encuentran

en evaluación y podrían ser de utilidad como modificadores de la enfermedad (3, 10). Hasta la fecha, los agonistas del receptor de GLP-1 se encuentran entre los fármacos que han demostrado, en modelos roedores del síndrome de Wolfram, una reducción de la neuroinflamación y una mejoría en la secreción de insulina, así como la prevención de la apoptosis de las células beta inducida por estrés del retículo endoplásmico; sin embargo, se necesitan más estudios basados en la patogénesis de la enfermedad (7-10, 12).

Para concluir, es muy importante que el abordaje de estos pacientes incluya la valoración por genética clínica, tanto para confirmar el diagnóstico mediante la secuenciación de los genes *WFS1/WFS2* como para ofrecer consejería genética a los familiares, dado el patrón autosómico recesivo y el riesgo de recurrencia.

Conclusiones

El síndrome de Wolfram es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva infrecuente causada por mutaciones en los genes *WFS1* y *WFS2*, que codifican la wolframina. El diagnóstico es clínico y la enfermedad posee un carácter progresivo, elevada morbilidad y deterioro de la calidad de vida debido a las afectaciones neurológicas y urológicas asociadas. De ahí la importancia de realizar un diagnóstico precoz, implementar intervenciones preventivas (urológicas, endocrinas y genéticas) e incluso procedimientos quirúrgicos como la apendicovesicostomía con técnica de Mitrofanoff, que permiten obtener resultados óptimos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para finalizar, es fundamental la confirmación molecular y el abordaje por genética clínica, ya que constituyen pilares para el diagnóstico definitivo y el consejo familiar, además de permitir el acceso a futuras terapias dirigidas y favorecer la creación de guías y protocolos nacionales para el correcto abordaje de las enfermedades raras.

Agradecimientos

Al Hospital Universitario del Valle "Evaristo García", por ser nuestro centro de formación y contribuir a la investigación.

Contribución de los autores

Laura Montes: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Adonis Arrieta: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Audrey Matallana: escritura (correcciones del arbitraje y de edición), conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura.

Implicaciones éticas

No se realizaron intervenciones sobre el paciente, por lo que no existió exposición adicional para este. Se cuenta con el consentimiento informado y el aval del comité de ética de la institución: Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja "La Casa del Niño".

Declaración de fuentes de financiación

No se recibió financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que no utilizaron herramientas de inteligencia artificial (IA), por lo que su implementación no fue necesaria en ningún apartado del manuscrito.

Declaración de datos abiertos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto ni publicados en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Urano F. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep*.

- 2016;16(1):6. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0702-6>
- [2] Rigoli L, Caruso V, Salzano G, Lombardo F. Wolfram syndrome 1: From genetics to therapy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(6):3225. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063225>
- [3] Silva P, Cedres L, Vomero A, Tapie A, Rodríguez S, Raggio V, et al. Síndrome de Wolfram. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2019;10(2):74–80. <https://doi.org/10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2019.Dec.567>
- [4] Le Collen L, Delemer B, Spodenkiewicz M, Cornillet Lefebvre P, Durand E, Vaillant E, et al. Compound genetic etiology in a patient with a syndrome including diabetes, intellectual deficiency, and distichiasis. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02248-2>
- [5] Kumar J, Ahmed A, Khan M, Ahmed Y. There's more than meets the eye: Wolfram syndrome in a type I diabetic patient. *J Med Cases*. 2023;14(7):265–269. <https://doi.org/10.14740/jmc4128>
- [6] Frontino G, Di Tonno R, Stancampiano MR, Arrigoni F, Rigamonti A, Morotti E, et al. Paediatric Wolfram syndrome type 1: Should gonadal dysfunction be part of the diagnostic criteria? *Front Endocrinol*. 2023;14:1155644. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1155644>
- [7] Du D, Tuhuti A, Ma Y, Abuduniyimu M, Li S, Ma G, et al. Wolfram syndrome type 1: A case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18:359. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02938-5>
- [8] Jagomäe T, Seppa K, Reimets R, Pastak M, Plaas M, Hickey MA, et al. Early intervention and lifelong treatment with GLP1 receptor agonist liraglutide in a Wolfram syndrome rat model with an emphasis on visual neurodegeneration, sensorineural hearing loss and diabetic phenotype. *Cells*. 2021;10(11):3193. <https://doi.org/10.3390/cells10113193>
- [9] Feijoo Espinosa MA, Gía Correa CG, Chávez H, Huayllasaca W, Huiracocha C. Uso de la técnica Mitrofanoff en pacientes pediátricos con vejiga neurógena. *LATAM Rev Latinoam Cienc Soc Humanid*. 2023;4(2):1013–1028. <https://doi.org/10.56712/latam.v4i2.666>
- [10] Pallotta MT, Tascini G, Crispoldi R, Orabona C, Mondanelli G, Grohmann U, et al. Wolfram syndrome, a rare neurodegenerative disease: From pathogenesis to future treatment perspectives. *J Transl Med*. 2019;17(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1993-1>
- [11] Gander R, Asensio M, Royo GF, López M. Pediatric laparoscopic Mitrofanoff procedure– preliminary results of a simplified technique. *J Pediatr Urol*. 2022;18(2):112.e1–112.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2021.12.018>
- [12] Bueno GE, García M, Velasco S, Heras KV. Una familia con síndrome de Wolfram. *Rev Clín Med Fam*. 2012;6(1):54–57. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2013000100011>

Caso clínico

Poliserositis y trastornos endocrinos en una paciente con anorexia nerviosa: a propósito de un caso

Aura María Salazar Solarte¹, Wilfredo Antonio Rivera-Martínez², Cristina Vernaza Obando¹,
Jose Mauricio González Murillo³, Yesit Bolaños Moreno⁴, Alin Abreu Lomba²

¹Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Clínica Imbanaco, Cali, Colombia

³Universidad Libre, Cali, Colombia

⁴Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia

Cómo citar: Salazar Solarte AM, Rivera-Martínez WA, Vernaza Obando C, González Murillo JM, Bolaños Moreno Y, Abreu Lomba A. Poliserositis y trastornos endocrinos en una paciente con anorexia nerviosa: a propósito de un caso. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e967. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.967>

Recibido: 1/Julio/2025

Aceptado: 05/Marzo/2026

Publicado: 26/Mayo/2026

Resumen

Introducción: la anorexia nerviosa es un trastorno psiquiátrico con serias consecuencias somáticas, incluida la afectación endocrina y cardiovascular. Entre sus manifestaciones más infrecuentes y graves se encuentra la poliserositis, que requiere un abordaje clínico oportuno.

Objetivo: describir un caso de anorexia nerviosa con poliserositis y compromiso endocrino severo, destacando su diagnóstico, manejo multidisciplinario y evolución clínica.

Presentación del caso: adolescente de 17 años con historia de pérdida de peso progresiva, amenorrea, intolerancia al frío y síntomas autonómicos. Ingresó por un episodio sincopal con signos de shock (hipotensión, bradicardia y caquexia). El ecocardiograma evidenció derrame pericárdico moderado a severo con compromiso hemodinámico, requiriendo pericardectomía y drenaje. Se documentó también derrame pleural exudativo. Las pruebas reumatológicas y oncológicas fueron negativas. El perfil endocrino reveló hipogonadismo hipogonadotrópico, supresión de la C-somatomedina (IGF-1), aumento de la hormona de crecimiento y síndrome de T3 baja, en contexto de desnutrición severa. Se instauró un plan nutricional progresivo con ganancia ponderal semanal de 600 g, que permitió la normalización del perfil hormonal y la resolución clínica.

Discusión: la poliserositis en anorexia nerviosa es una presentación rara, pero potencialmente mortal. Su fisiopatología incluye desnutrición prolongada, disfunción neuroendocrina y alteraciones cardiovasculares. La evaluación debe excluir causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, e integrar un enfoque multidisciplinario.

Destacados

- La poliserositis es una presentación inusual y potencialmente fatal de la anorexia nerviosa, que, concomitante a las alteraciones hormonales secundarias, requiere de una detección y un manejo precoz.
- Las complicaciones cardiovasculares en la anorexia nerviosa, como los signos de shock asociados a taponamiento cardíaco, se han relacionado con factores de cronicidad y afectación de múltiples ejes hormonales.
- La base del tratamiento es la recuperación progresiva y monitorizada del peso.
- Los trastornos de la alimentación en pacientes pediátricos requieren un enfoque de manejo multidisciplinario.

Correspondencia: Aura María Salazar Solarte, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, calle 67 N.º 53-108, Medellín, Colombia. Correo-e: auram.salazars@udea.edu.co

Conclusión: este caso resalta la necesidad de considerar la anorexia nerviosa como causa subyacente de poliserositis en adolescentes con desnutrición severa. El tratamiento nutricional monitorizado y el abordaje multidisciplinario son fundamentales para la recuperación clínica y hormonal.

Palabras clave: anorexia nerviosa, derrame pericárdico, derrame pleural, trastornos de la alimentación y de la ingesta, enfermedades del sistema endocrino, adolescente.

Polyserositis and endocrine disorders in a patient with anorexia nervosa: A case report

Abstract

Introduction: Anorexia nervosa is a psychiatric disorder that entails serious somatic sequelae, including endocrine and cardiovascular involvement. One of its rarest and most severe manifestations is polyserositis, which demands prompt clinical management.

Objective: To describe a case of anorexia nervosa complicated by polyserositis and profound endocrine dysfunction, emphasizing the diagnostic process, multidisciplinary management, and clinical evolution.

Case presentation: A 17-year-old female adolescent presented with a 10-month history of progressive weight loss, amenorrhea, cold intolerance, and autonomic symptoms. She was admitted after a syncopal episode with signs of shock—hypotension, bradycardia, and cachexia. Transthoracic echocardiography revealed a moderate-to-severe pericardial effusion with hemodynamic compromise, necessitating pericardiectomy and drainage. An exudative pleural effusion was also documented. Rheumatologic and oncologic work-ups were negative. Endocrine assessment showed hypogonadotropic hypogonadism, suppressed insulin-like growth factor-1 (IGF-1), elevated growth hormone levels, and dysregulation of the thyrotropic axis, all in the context of severe malnutrition. A progressive nutritional rehabilitation program was instituted, achieving a weekly weight gain of 600 g, which led to normalization of the hormonal profile and complete clinical resolution.

Discussion: Polyserositis in anorexia nervosa is a rare yet potentially life-threatening presentation. Its pathophysiology involves prolonged malnutrition, neuroendocrine dysfunction, and cardiovascular alterations. The diagnostic evaluation must rule out infectious, neoplastic, and autoimmune etiologies and should be conducted within a multidisciplinary framework.

Conclusion: This case underscores the need to consider anorexia nervosa as an underlying cause of polyserositis in severely malnourished adolescents. Monitored nutritional rehabilitation and a coordinated multidisciplinary approach were pivotal to achieving clinical and hormonal recovery.

Keywords: Anorexia nervosa, Pericardial effusion, Pleural effusion, Feeding and eating disorders, Endocrine system diseases, Adolescent.

Highlights

- Polyserositis is an unusual and potentially fatal presentation of anorexia nervosa, which, along with secondary hormonal alterations, requires early detection and management.
- Cardiovascular complications in anorexia nervosa, such as signs of shock associated with cardiac tamponade, have been linked to chronicity and the involvement of multiple hormonal axes.
- The cornerstone of treatment is gradual and closely monitored weight restoration.
- Pediatric feeding disorders require a multidisciplinary management approach.

Introducción

La anorexia nerviosa es un trastorno de la conducta alimentaria que se presenta con un peso corporal anormalmente bajo, relacionado con un miedo intenso a engordar y una imagen distorsionada o autopercepción negativa de la figura corporal, así como un impulso exagerado a mantenerse delgado (1). Dadas las implicaciones de no tener un soporte nutricional adecuado, esta entidad se presenta con desregulación neuroendocrina, inmune y del sistema nervioso autónomo, además de complicaciones cardiovasculares en hasta el 80 % de los pacientes, con una mortalidad del 30 % (2).

La mayor tasa de incidencia incluye adolescentes de 15 a 19 años, que representan cerca del 40 % de todos los casos identificados (3). Las indicaciones de hospitalización están relacionadas con la descompensación metabólica, la cual puede llevar a hipotensión, deshidratación, anomalías electrolíticas graves y arritmias, incluyendo bradicardia persistente. Frecuentemente, presenta comorbilidad con otras condiciones de origen psiquiátrico, como depresión, ideación suicida, ansiedad y trastornos del sueño (4).

Según la literatura, el 35 % de los pacientes con anorexia nerviosa pueden presentar derrame pericárdico, el cual suele ser leve y sin repercusión hemodinámica (5). Es infrecuente que se presente con signos de shock asociado a taponamiento cardíaco o con un grado de severidad que requiera drenaje, y se ha relacionado con factores de cronicidad como un índice de masa corporal muy bajo, déficit proteico prolongado, alteraciones del perfil tiroideo y del factor de crecimiento similar a la insulina-1; no suele requerir intervenciones mayores distintas de la recuperación progresiva y monitorizada del peso (6).

A continuación, se presenta un caso de anorexia nerviosa complicada por poliserositis que requirió tratamiento invasivo por deterioro cardiovascular.

Presentación del caso

Adolescente femenina de 17 años de edad, con historia de 10 meses de evolución de pérdida

de peso progresiva, amenorrea, caída continua del cabello, aumento del vello corporal, astenia, malestar general, intolerancia al frío, diarrea, escalofríos, polidipsia, poliuria, nicturia y palidez mucocutánea.

Presentó un episodio sincopal e ingresó al servicio de urgencias con hipotermia, hipotensión, bradicardia (temperatura [T]: 36,3 °; presión arterial [PA]: 75/52 mmHg; frecuencia cardíaca [FC]: 54 latidos/minuto; frecuencia respiratoria: 14 respiraciones/minuto); llamó la atención la caquexia, con índice de masa corporal de 13 Kg/m² (desnutrición severa), con ruidos cardíacos rítmicos de baja intensidad (se documentó clínicamente tríada de Beck, por lo que se consideró derrame pericárdico), sin soplos, ruidos respiratorios disminuidos en las bases, sin agregados, extremidades hipotróficas, palidez generalizada e hirsutismo con predominio en el dorso torácico.

Reporte de ecocardiograma con evidencia de derrame pericárdico moderado a severo, que presentaba signos de inestabilidad hemodinámica, requiriendo soporte con atropina. Dado el deterioro cardiovascular, requirió drenaje por toracoscopia y pericardectomía amplia, obteniéndose 350 cc de líquido pericárdico. Los estudios realizados no mostraron evidencia de componente infeccioso y el análisis anatomopatológico fue negativo para malignidad.

Presentaba además derrame pleural izquierdo (figura 1); dada su repercusión hemodinámica, se realizó toracocentesis, cuyo estudio informó un exudado. Tras haberse descartado un componente infeccioso, oncológico y reumatológico, pero evidenciarse una afectación del eje neurohormonal, el caso se abordó como sospecha de trastorno de la conducta alimentaria. La paciente fue valorada por psiquiatría, encontrando además antecedentes de trastorno de ansiedad, sin seguimiento clínico ni tratamiento farmacológico.



Figura 1. Radiografía de tórax en proyección anteroposterior

Nota. Evidencia de efusión pericárdica y pleural (tomado de la historia clínica).

Análisis de líquido pleural con criterios de Light, mostrando un exudado, sin aislamiento microbiológico y con un estudio de patología que no reporta hallazgo de malignidad.

Fuente: elaboración propia.

En los laboratorios complementarios, se observaron pruebas reumatológicas con un C4 bajo, de 0,123 g/L (rango normal 0,9–1,9 g/L), con C3 normal, de 0,547 g/L (0,1–0,4 g/L), función hepática normal con alanina aminotransferasa de 22 U/L y aspartato aminotransferasa de 20 U/L, relación de proteínas totales en el límite inferior, de 6,6 g/dL (rango normal de 6,6–8,7 g/dL), hipoalbuminemia de 3,2 g/dL (3,4 a 5,4 g/dL), leucopenia de 3690 mm³, con tendencia a neutropenia de 1370 mm³. Fue evaluada por reumatología y hematología, considerándose una paciente con depleción nutricional, lo cual puede explicar el C4 consumido con C3 normal y hallazgos en el hemograma sin formas patológicas inmaduras u otros datos que requieran mayor estudio. Se consideraron excluyentes enfermedades reumatológicas

como lupus, artritis reumatoide, esclerodermia y Behcet; además se solicitaron ANAS (anticuerpos antinucleares) y factor reumatoideo, los cuales fueron negativos.

En un contexto de desnutrición, se indicaron estudios endocrinológicos (tabla 1) que mostraron síndrome de T3 baja, el cual podría explicar los hallazgos cardiovasculares; hipogonadismo hipogonadotrópico, con niveles de LH y FSH consistentes con la supresión hipotalámica inducida por la restricción calórica severa, que explicaría el estado de amenorrea referido al ingreso; además, se evidenció una alteración del eje somatotrópico dado por supresión de la C-somatomedina (IGF-1) y aumento de la hormona de crecimiento, en relación con un estado catabólico persistente con resistencia asociada.

Tabla 1. Reporte de seguimiento de perfil hormonal

Estudio	Primera valoración	Seguimiento a 8 semanas de inicio de tratamiento	Valores de referencia
ACTH	69,02 pg/mL	52 pg/mL	7,2–63,3 pg/mL
TSH	2,63 mUI/L	2,56 μ UI/ml	0,6–4,84 μ UI/ml
T3 total	26 ng/dL	26 ng/dL	80–200 ng/dL
T4 Libre	1,36 ng/dL	1,22 ng/dL	0,93–1,7 ng/dL
LH	<0,3 mUI/mL	4,2 mUI/mL	2,4–12,6 mUI/mL
FSH	0,30 mUI/mL	5,6 mUI/mL	2,5–12,5 mUI/mL
Estradiol	6,93 pg/mL	34 pg/mL	Percentil 5 (26,7 pg/mL)
Somatomedina-C	85 ng/dL	234 ng/dL	112–499 ng/dL
GH	15,77 ng/mL	7,5 ng/mL	0,126–9,66 ng/mL
Vitamina D	21,1 ng/mL	26,5 ng/mL	>30 ng/mL
Cortisol a. m.	31,4 mcg/dL	18 mcg/dL	5–25 mcg/dL
Vitamina B12	812 pg/mL	–	>400pg/mL
HCG	Negativo	–	Negativo

ACTH: hormona adrenocorticotrópica; TSH: hormona estimulante de la tiroides; T3: triyodotironina; T4: tiroxina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; GH: hormona del crecimiento; HCG: gonadotropina coriónica humana.

Fuente: elaboración propia.

El cortisol matutino elevado, que se ha relacionado con estados de saciedad permanente que sostienen en el tiempo la falta de apetito en pacientes con trastorno alimentario tipo anorexia, permite considerar que esta condición es la causa del estado metabólico y de las alteraciones cardiovasculares evidenciadas en la paciente.

Durante su estancia, se llevó a cabo un plan de recuperación nutricional lento y progresivo

durante 12 semanas, con el que ganó 600 g por semana (para una ganancia total de peso de 7,2 kg) y normalizó su perfil hormonal sin requerir suplementación, según la evaluación bioquímica tras el inicio del tratamiento (tabla 1), lo que apoya que el desequilibrio estaba asociado a un factor nutricional. Al alta, se encontraba asintomática, bajo tratamiento ambulatorio del trastorno de alimentación y del estado de ánimo.

Discusión

La anorexia nerviosa es una enfermedad psiquiátrica crónica con consecuencias somáticas potencialmente graves de tipo metabólico, con repercusiones endocrinológicas y riesgo de mortalidad dado el componente cardiovascular relacionado. Su prevalencia varía entre el 0,9 y el 3 % en mujeres y entre el 0,16 y el 0,3 % en varones, siendo más frecuente en la adolescencia (7). Esta paciente presentaba un índice de masa corporal en rango de desnutrición; su evaluación por psiquiatría, con hallazgos en la exploración mental, permitió el diagnóstico de trastorno de la conducta alimentaria y ansiedad de larga evolución relacionada.

La anorexia nerviosa también provoca alteraciones en múltiples ejes neuroendocrinos y péptidos que regulan los requerimientos calóricos (8–9). Los pacientes con esta afección presentan respuestas fisiológicas adaptativas a la inanición crónica, con síntomas neuropsiquiátricos sostenidos, todos ellos reversibles tras el restablecimiento del peso (6, 9). Los cambios hormonales incluyen resistencia a la hormona de crecimiento, con niveles bajos de factor de crecimiento similar a la insulina-1 o somatomedina; hipogonadismo hipogonadotrópico e hipercortisolemia, esta última debido a una activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con hipersecreción de CRH (hormona liberadora de corticotropina), lo cual contribuye a la amenorrea (por inhibición de la GnRH [hormona liberadora de gonadotropina]) y a la pérdida ósea. Adicionalmente, se pueden observar cambios en las hormonas reguladoras del apetito y la saciedad (4). Todos estos hallazgos, observados en la paciente y dentro de la evaluación realizada, indican un estado crónico de la patología en ausencia de manejo multidisciplinario.

Como hallazgo cardiovascular, es habitual encontrar bradicardia e hipotensión hasta en el 95 % de los pacientes con anorexia nerviosa, posiblemente debido a un aumento del tono vagal (2). El derrame pericárdico se produce entre el 20 y el 70 % de los pacientes. Hanachi y colaboradores (10) realizaron un estudio que incluyó a 124 pacientes con una edad media de 30 ± 11 años, e informaron que 34 pacientes (27 %) tenían derrame pericárdico, el cual se asoció significativamente, en el estudio de biocomposición corporal, con

un índice de masa libre de grasa disminuido ($p < 0,036$). El taponamiento cardíaco ha sido reportado en algunos casos clínicos publicados (11), pero esta complicación continúa siendo infrecuente, lo que hace importante reportar estos casos para facilitar la sospecha y el manejo integral oportuno.

El hallazgo clínico–radiológico de derrame pleural y pericárdico obliga a descartar la presencia de neoplasia maligna primaria y metastásica, observada en una proporción importante de los casos en los que se presenta poliserositis; asimismo, es pertinente descartar trastornos metabólicos como hipotiroidismo, uremia y anorexia nerviosa, como pudo determinarse en este caso tras el análisis de la historia clínica y los reportes del perfil endocrinológico (12). Otras condiciones, como trauma cardíaco, procedimientos o enfermedad cardíaca subyacente, son una causa probable, pero con una evolución clínica diferente (8).

A nivel bioquímico, se encontró que el análisis del líquido pleural y pericárdico reportó un exudado, descartando inicialmente causas infecciosas, principalmente bacterianas, y considerando excluir enfermedades reumatológicas como lupus, artritis reumatoidea, esclerodermia y Behcet, que en este caso no fueron consideradas al encontrar un perfil reumatológico sin hallazgos sugestivos de enfermedades autoinmunes (9). Según lo reportado en la literatura (5), existe la posibilidad de no encontrar una etiología filiada entre el 20–50 % de los pacientes, por lo que el análisis del paciente debe realizarse siempre de manera multidisciplinaria, descartando patologías de origen mental que suelen iniciarse en la infancia o la adolescencia temprana (2).

El tratamiento de la anorexia nerviosa se basa en la recuperación nutricional progresiva, lenta y monitorizada, ya que, si se realiza de forma rápida, con elevadas cantidades de agua, electrolitos y proteínas, dará lugar al síndrome de realimentación, en el que se produce fallo cardiopulmonar, trastornos hidroelectrolíticos, arritmias, rabdomiólisis y compromiso neurológico (5). Como se logra evidenciar en esta paciente, una intervención multidisciplinaria permite llegar al diagnóstico, disminuyendo el riesgo de complicaciones y la mortalidad asociada. Se sugiere una mayor atención primaria de las enfermedades

mentales, ya que, sin seguimiento y tratamiento, pueden ser devastadoras.

Contribución de los autores

Aura María Salazar-Solarte: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Cristina Vernaza Obando: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Wilfredo Antonio Rivera-Martínez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); José Mauricio González Murillo: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Yesit Bolaños-Moreno: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Alin Abreu Lomba: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación.

Implicaciones éticas

Los autores declaran seguir los lineamientos de la Resolución 8430 de 1993 y la Declaración de Helsinki para la escritura y publicación de este manuscrito; se anexó el consentimiento informado.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para la escritura y publicación de este manuscrito.

Declaración de datos

Los autores declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran no haber utilizado IA para la conceptualización, el análisis ni la escritura de este trabajo.

Referencias

- [1] Mitchell JE, Peterson CB. Anorexia nervosa. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1343–1351. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1803175>
- [2] Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, et al. Anorexia nervosa and heart disease: A systematic review. *Eat Weight Disord*. 2019;24(2):199–207. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0567-1>
- [3] Chidiac CW. An update on the medical consequences of anorexia nervosa. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):448–453. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000755>
- [4] Puckett L, Grayeb D, Khatri V, Cass K, Mehler P. A comprehensive review of complications and new findings associated with anorexia nervosa. *J Clin Med*. 2021;10(12):2555. <https://doi.org/10.3390/jcm10122555>
- [5] Gibson D, Workman C, Mehler PS. Medical complications of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Psychiatr Clin North Am*. 2019;42(2):263–274. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.01.009>
- [6] Marín BV, Rybertt V, Briceño AM, Abufhele M, Donoso P, Cruz M, et al. Trastornos de la conducta alimentaria: alteraciones cardiovasculares al ingreso y evolución a 3 meses. *Rev Med Chil*. 2019;147(1):47–52. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000100047>
- [7] Chew KK, Temples HS. Adolescent eating disorders: Early identification and management in primary care. *J Pediatr Health Care*. 2022;36(6):618–627. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2022.06.004>
- [8] Sachs KV, Harnke B, Mehler PS, Krantz MJ. Cardiovascular complications of anorexia nervosa: A systematic review. *Int J Eat*

- Disord. 2016;49(3):238–248. <https://doi.org/10.1002/eat.22481>
- [9] James RM, O’Shea J, Micali N, Russell SJ, Hudson LD. Physical health complications in children and young people with avoidant restrictive food intake disorder (ARFID): A systematic review and meta-analysis. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8(1):e002595. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-002595>
- [10] Robatto AP, Cunha CM, Moreira LAC. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(Suppl 1):S88–S96. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.12.001>
- [11] Adams KN, Hovel E. Eating disorders: All that a pediatrician should know. *Adv Pediatr*. 2024;71(1):69–86. <https://doi.org/10.1016/j.yapd.2024.02.005>
- [12] Aulinas A, Marengi DA, Galbiati F, Asanza E, Slattery M, Mancuso CJ, et al. Medical comorbidities and endocrine dysfunction in low-weight females with avoidant/restrictive food intake disorder compared to anorexia nervosa and healthy controls. *Int J Eat Disord*. 2020;53(4):631–636. <https://doi.org/10.1002/eat.23261>

Página del residente

Riesgo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto: revisión narrativa de la literatura

Ligia Patricia Laverde  ¹

¹Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Laverde L. Riesgo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto: revisión narrativa de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e984. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.984>

Recibido: 24/Julio/2025

Aceptado: 18/Febrero/2026

Publicado: 16/Junio/2026

Resumen

Introducción: la relevancia de la tiroiditis de Hashimoto (TH) radica en su alta prevalencia y en el creciente interés por su posible relación con el cáncer de tiroides, lo que sugiere que la inflamación crónica podría influir en el desarrollo de neoplasias tiroideas. Por otra parte, la incidencia del cáncer de tiroides en niños ha aumentado en las últimas décadas.

Objetivo: resumir la evidencia disponible sobre la asociación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer de tiroides en niños y adolescentes.

Presentación del caso: paciente femenina de 14 años con antecedente de tiroiditis de Hashimoto, en tratamiento con levotiroxina. Durante el seguimiento se identificó, mediante ecografía, un nódulo sólido de 14 mm en el istmo tiroideo, hipoeoico y con microcalcificaciones. La biopsia por aspiración con aguja fina reportó una lesión folicular de significado indeterminado (Bethesda III). El caso fue evaluado por un equipo multidisciplinario para definir la conducta diagnóstica y terapéutica.

Discusión: la revisión narrativa muestra una mayor prevalencia de TH en pacientes pediátricos con carcinoma papilar de tiroides (CPT), lo que sugiere una asociación, aunque no una relación causal. La presencia de TH no se relaciona consistentemente con características de mal pronóstico, como la extensión extratiroidea, la invasión capsular o las metástasis ganglionares. La mayoría de los estudios incluyen pacientes sometidos a tiroidectomía, lo que limita la generalización de los hallazgos.

Conclusión: existe una asociación entre la tiroiditis autoinmune y un mayor riesgo de cáncer diferenciado de tiroides en niños y adolescentes. Se recomienda un seguimiento cuidadoso de los pacientes con TH y nódulos tiroideos mediante ecografía y biopsia por aspiración cuando esté indicada.

Palabras clave: tiroiditis de Hashimoto, carcinoma papilar de tiroides, neoplasias tiroideas, pediatría, tiroidectomía, nódulo tiroideo, enfermedad autoinmune tiroidea.

Destacados

- Mayor probabilidad de neoplasias malignas en pacientes pediátricos con TH ($p = 0,02$).
- El 20 % de los casos de CPT se asocian a TH.
- Características tumorales menos agresivas en pacientes con TH y CPT.
- El 40,2 % de los pacientes con TH nodular presentaba CPT.
- Menor incidencia de extensión extratiroidea en pacientes con TH y CPT.
- Mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes pediátricos con TH (OR: 2,19).

 **Correspondencia:** Ligia Laverde, Carrera 7 No. 117-15, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.
Correo-e: ligia.laverde@fsfb.org.co

Risk of thyroid cancer in pediatric patients with Hashimoto's thyroiditis: A narrative review of the literature

Abstract

Introduction: Hashimoto's thyroiditis (HT) is highly prevalent and has attracted growing interest because of its potential association with thyroid cancer, raising the possibility that chronic inflammation may contribute to the development of thyroid neoplasms. In addition, the incidence of thyroid cancer in children has increased over recent decades.

Objective: To summarize the available evidence regarding the association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in children and adolescents.

Case presentation: A 14-year-old female patient with a history of Hashimoto's thyroiditis who was receiving levothyroxine treatment. During follow-up, thyroid ultrasound identified a 14 mm solid hypoechoic nodule with microcalcifications located in the thyroid isthmus. Fine-needle aspiration biopsy revealed a follicular lesion of undetermined significance (Bethesda III). The case was evaluated by a multidisciplinary team to determine the most appropriate diagnostic and therapeutic approach.

Discussion: This narrative review found a higher prevalence of HT among pediatric patients with papillary thyroid carcinoma (PTC), suggesting an association, although not a causal relationship. The presence of HT has not been consistently associated with poor prognostic features, such as extrathyroidal extension, capsular invasion, or lymph node metastases. Most studies included patients who underwent thyroidectomy, which limits the generalizability of the findings.

Conclusion: There is an association between autoimmune thyroiditis and an increased risk of differentiated thyroid cancer in children and adolescents. Careful follow-up of pediatric patients with HT and thyroid nodules is recommended, including ultrasound evaluation and fine-needle aspiration biopsy when indicated.

Keywords: Hashimoto's disease, Thyroid neoplasms, Papillary thyroid carcinoma, Pediatrics, Adolescent, Autoimmune diseases.

Highlights

- Higher probability of malignant neoplasms in pediatric patients with HT ($p = 0.02$).
- 20% of PTC cases are associated with HT.
- Less aggressive tumor characteristics in patients with HT and PTC.
- 40.2% of patients with nodular HT had PTC.
- Lower incidence of extrathyroidal extension in patients with HT and PTC.
- Higher risk of thyroid cancer in pediatric patients with HT (OR 2.19).

Introducción

La tiroiditis de Hashimoto es la enfermedad autoinmune más frecuente y la principal causa de hipotiroidismo. Se diagnostica por el aumento del tamaño de la tiroides y la infiltración linfocítica, y hasta un 90 % de los pacientes presentan autoanticuerpos al momento del diagnóstico (1). Fue descrita por primera vez en 1912 por el cirujano y patólogo japonés Hakaru Hashimoto. Su importancia radica en su alta prevalencia y en el interés creciente por su posible relación con el cáncer de tiroides, dado que la inflamación crónica podría desempeñar un papel en el desarrollo de neoplasias tiroideas (2).

Sin embargo, la evidencia es contradictoria. Algunos estudios han encontrado una asociación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer de

tiroides, mientras que otros no han hallado una relación clara (3-6).

El objetivo de esta revisión es resumir, mediante una revisión narrativa, la evidencia actual sobre la asociación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer de tiroides en niños y adolescentes, dado que en adultos existen metaanálisis que ya han abordado esta cuestión (3).

Factores que influyen en la asociación entre tiroiditis y cáncer

Se ha propuesto que la inflamación crónica predispone al desarrollo de cáncer, dado que el daño tisular en la tiroides promueve la infiltración de células inflamatorias, las cuales liberan especies reactivas de oxígeno y citocinas. Estos mediadores favorecen la proliferación y la reparación celular,

lo que genera un microambiente inflamatorio crónico (3).

Además, se ha planteado que las especies reactivas de oxígeno pueden inducir daño molecular en el ADN, las proteínas y los lípidos. Este daño, junto con alteraciones en la metilación del ADN, afecta la expresión de genes supresores de tumores y de microARN, lo que contribuye al proceso de carcinogénesis tiroidea.

Otros factores asociados a la carcinogénesis tiroidea

El microambiente inmunológico de la tiroides puede verse influenciado por varios factores, entre ellos: niveles elevados de TSH, que favorecen la proliferación celular; especies reactivas de oxígeno, que inducen estrés oxidativo y daño genético; y concentraciones de yodo, que pueden modificar la respuesta inmunitaria tiroidea (3).

Algunas hipótesis sugieren que la autoinmunidad tiroidea representa un riesgo independiente de malignidad. De hecho, se ha reportado que niveles elevados de autoanticuerpos se asocian a un mayor riesgo de carcinoma papilar de tiroides. Curiosamente, esta relación no se limita al cáncer tiroideo, ya que también se ha observado una asociación con otros tipos de cáncer, como el cáncer de mama. Se ha planteado que esto podría deberse a la presencia de receptores de TSH en las células mamarias, lo que sugiere un posible mecanismo compartido entre ambas neoplasias (3).

Cabe destacar que la relación entre la tiroiditis y el cáncer tiroideo se ha descrito principalmente en tumores diferenciados de tiroides, como el carcinoma papilar. No se ha documentado una asociación con cánceres pobremente diferenciados, anaplásicos o derivados de células parafoliculares (células C).

Características diferenciales del cáncer de tiroides en niños

La incidencia mundial del cáncer de tiroides en niños ha ido en aumento en las últimas décadas (7). Actualmente, se reconoce como la octava neoplasia maligna más frecuente en la infancia y el segundo cáncer más común en adolescentes.

Sin embargo, existen diferencias clave entre niños y adultos en la presentación de la enfermedad. La frecuencia de nódulos tiroideos en niños es menor, aproximadamente del 2 %, mientras que en adultos hasta el 30 % de la población puede presentar nódulos tiroideos.

En niños, la probabilidad de que un nódulo tiroideo sea maligno es significativamente mayor que en adultos: aproximadamente el 25 % de los nódulos tiroideos son malignos, mientras que en adultos esta proporción es de solo el 5 %. Debido a esta mayor tasa de malignidad, la evaluación de los nódulos tiroideos en niños es crítica. Las recomendaciones actuales sugieren la lobectomía diagnóstica para nódulos con potencial maligno indeterminado, los cuales representan aproximadamente el 20 % de los nódulos tiroideos pediátricos (4).

Importancia de la lobectomía diagnóstica

La lobectomía diagnóstica permite la evaluación histológica, que sigue siendo el estándar de referencia para el diagnóstico definitivo. Sin embargo, la cirugía tiroidea en niños presenta una tasa de complicaciones más alta que en adultos, lo que resalta la importancia de una adecuada selección de pacientes.

Tendencia en la incidencia de cáncer de tiroides en niños y adolescentes

Desde 1998 hasta 2013, en Estados Unidos, la incidencia del cáncer de tiroides en niños y adolescentes aumentó un 4,43 % anual (5). Entre el 60 % y el 90 % de los casos corresponden a carcinoma papilar de tiroides, mientras que entre el 5 % y el 10 % corresponden a carcinoma folicular o medular.

Distribución por edad y sexo

Un análisis publicado en The Lancet (5) evaluó la incidencia del cáncer de tiroides en diferentes continentes, y mostró que la incidencia es mayor en niñas que en niños. La tasa más baja se observa en el grupo de 0 a 9 años, aumenta entre los 10 y 14 años y es aún mayor entre los 15 y 19 años.

Factores de riesgo asociados al cáncer de tiroides en niños

- Cánceres hereditarios asociados con la neoplasia endocrina múltiple (NEM): no constituyen el foco de esta revisión.
- Exposición a radiación: es el principal factor de riesgo para el cáncer de tiroides pediátrico. Se ha reportado un aumento de 10 veces en el riesgo de cáncer tiroideo tras la exposición a radiación. El tejido tiroideo infantil es especialmente sensible a la radiación (5).
- Inflamación crónica: se reconoce como un factor de riesgo adicional en la carcinogénesis tiroidea.

Factores de riesgo para desarrollar cáncer papilar de tiroides en pacientes pediátricos con tiroiditis de Hashimoto

Se encontró que los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y cáncer papilar de tiroides tenían tumores menos invasivos y más pequeños, así como una menor afectación de los ganglios linfáticos, lo que sugiere un posible papel protector de la TH en el desarrollo y la progresión del CPT (1).

Posibles factores genéticos o ambientales que vinculan la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer papilar de tiroides en pacientes pediátricos

La asociación entre la TH y el CPT en pacientes pediátricos se ve influenciada por factores genéticos y ambientales (7).

Factores genéticos

1. **Marcadores genéticos compartidos:** diversos estudios han identificado marcadores genéticos comunes entre la TH y el CPT. Genes como TSHR, BACH2, FOXE1, RNASET2, CTLA4 y PTPN22 se expresan en ambas afecciones, lo que sugiere una predisposición genética que podría vincular la TH con el CPT. Además,

se han implicado mutaciones somáticas en genes como RET, RAS y BRAF en ambas enfermedades (7-8).

2. **Genes expresados diferencialmente:** los análisis bioinformáticos han identificado genes como LTF y CCL21, que se regulan positivamente en la TH y negativamente en el CPT, lo que indica un posible vínculo genético entre ambas afecciones.
3. **Mutaciones genéticas:** la mutación BRAF V600E, comúnmente asociada con el CPT, se ha encontrado en tasas más bajas en pacientes pediátricos con TH concurrente, lo que sugiere una vía genética diferente en estos pacientes (7).

Factores ambientales

- **Ingesta de yodo:** se ha sugerido que la ingesta excesiva de yodo es un factor ambiental que puede contribuir al desarrollo de la TH, lo que, a su vez, aumenta el riesgo de CPT debido a la inflamación crónica y a los procesos autoinmunes (7).
- **Variación geográfica:** la asociación entre la TH y el CPT varía significativamente según el país, lo que puede deberse a diferencias en las exposiciones ambientales, incluidos los niveles de yodo en la dieta y otros factores regionales (7).

Revisión de la evidencia

Para analizar esta relación, se realizó una búsqueda bibliográfica en línea, en la que se identificaron cinco estudios recientes, publicados en los últimos cinco años.

Para esta revisión, se realizó una búsqueda en la base de datos Scopus mediante los siguientes términos MeSH: ("Hashimoto's thyroiditis" OR "autoimmune thyroiditis" OR "thyroid disease" OR "thyroid dysfunction") AND ("papillary thyroid cancer" OR "thyroid carcinoma" OR "thyroid neoplasm" OR "thyroid tumor") AND ("infant" OR "newborn" OR "pediatric" OR "child").

Resultados

Tabla 1. Resumen de evidencia sobre tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides en niños

Autor, año	Tipo de estudio	País	N. sujetos	Edad	Comentarios
Gallant, 2023 (1)	Estudio retrospectivo (2003 y 2022)	Estados Unidos	N: 153; TH: 35; 100 % sometidos a tiroidectomías.	< 21 años	TH mayor probabilidad de presentar una neoplasia maligna en sus nódulos ($p = 0,05$). Con TH 82 % de malignidad. Sin HT: 65 % de malignidad; no se encontró una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los pacientes con y sin TH ($p = 0,99$).
Jie, 2023 (9)	Estudio retrospectivo (2017–2022)	China	N: 52, tiroidectomías TH con CPT: 14 Sin TH ni CPT: 38.	< 21 años	Prevalencia 27 % CPT en TH, todos sometidos a tiroidectomía.
Zeng, 2018 (10)	Estudio retrospectivo (enero de 2004 a diciembre de 2017)	China	N: 258 tiroidectomías.	< 21 años	Prevalencia de cáncer en pacientes con TH: 17 % vs. 1 % en nódulos benignos.
Keefe, 2022 (4)	Estudio de corte transversal (1998–2020)	Estados Unidos	N: 385 pacientes llevados a BACAF, nódulos tiroideos > 1 cm; 24 % eran cáncer, TH 25 %.	< 19 años	La TH se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer de tiroides en nódulos tiroideos OR 2,19, 95 % intervalo de confianza [IC 95 %]: 1,32–3,62. No asociación con niveles de TSH.
Lee, 2021 (7)	Estudio retrospectivo (2000 a 2017)	Corea del Sur	N: 214; 100 % con TH; TH + nódulos tiroideos: 22 % de cáncer.	< 18 años	La mutación BRAFV600E fue un hallazgo común en los CPT asociados a TH en esta cohorte. Un historial familiar de enfermedad tiroidea (hazard ratio: 2,1; $p = 0,031$) fue un predictor significativo e independiente de la presencia de nódulos tiroideos en jóvenes con TH de inicio en la infancia.

N: número de sujetos, TH: tiroiditis de Hashimoto; CPT: cáncer papilar de tiroides;
BACAF: biopsia por aspiración con aguja fina.

Fuente: elaboración propia.

Características de los estudios (tabla 1)

Cuatro de los cinco trabajos analizados incluyeron exclusivamente pacientes sometidos a tiroidectomía, mientras que solo uno utilizó biopsia por aspiración con aguja fina.

Gallant *et al.* (1) realizaron un estudio retrospectivo en 153 pacientes menores de 21 años con nódulos tiroideos sometidos a tiroidectomía, con un seguimiento medio de 58 meses, y describieron que los niños con TH que se sometieron a cirugía de tiroides tenían más probabilidades de presentar neoplasias malignas, específicamente CPT, sin encontrar diferencias significativas en extensión tumoral, histología o supervivencia entre quienes tenían o no tiroiditis. Jie *et al.* (9) informaron que los niños y adolescentes con TH no tenían una mayor prevalencia de extensión extratiroidea, invasión capsular o metástasis en los ganglios linfáticos en el CPT, pero sí reportaron una mayor multifocalidad tumoral en pacientes con TH.

Keefe *et al.* (4), el único estudio basado en biopsia por aspiración con aguja fina, incluyó 385 pacientes menores de 19 años y mostró una asociación significativa entre tiroiditis autoinmune y cáncer de tiroides (OR: 2,19), especialmente con la variante esclerosante difusa del carcinoma papilar. No se observaron diferencias en niveles de TSH ni en la agresividad tumoral.

En China, Zeng *et al.* (2018) analizaron 258 pacientes menores de 21 años sometidos a tiroidectomía y encontraron que el 17 % de quienes tenían TH desarrollaron cáncer papilar, frente al 1 % de los casos con enfermedad benigna. La regresión logística confirmó la asociación positiva entre cáncer de tiroides, TSH elevada, anticuerpos tiroideos positivos y diagnóstico de tiroiditis autoinmune.

Por último, en Corea del Sur, Lee *et al.* (2000–2017) (7) realizaron un estudio retrospectivo en 234 pacientes con TH, observando que el 18 % desarrolló nódulos tiroideos y el 4 % fue diagnosticado con cáncer de tiroides. El antecedente familiar de enfermedad tiroidea se identificó como predictor independiente para la aparición de nódulos, aunque no se estableció una relación clara con el cáncer.

Aunque estos estudios indican una asociación significativa entre TH y CPT en pacientes

pediátricos, no establecen una relación causal directa. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta asociación siguen sin estar claros, y se necesita más investigación para dilucidar si la TH contribuye directamente al desarrollo de CPT o si hay otros factores implicados. Por lo tanto, el consenso actual en la literatura médica es que existe una asociación más que una causalidad entre la TH y el CPT.

Cuatro de los cinco estudios incluyen datos de pacientes sometidos a tiroidectomía, lo que podría introducir sesgo de selección. Solo un estudio evaluó pacientes mediante biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF).

Conclusiones

La asociación entre la tiroiditis de Hashimoto (TH) y el carcinoma papilar de tiroides (CPT) en pacientes pediátricos está respaldada por varios estudios. Los pacientes pediátricos con TH podrían tener una mayor probabilidad de desarrollar CPT. Asimismo, se ha informado que los pacientes pediátricos con TH y CPT tienden a presentar características tumorales menos agresivas.

Implicaciones éticas

Se trata de una revisión narrativa de la literatura que no requirió consentimiento informado ni revisión por un comité de ética institucional.

Declaración de fuentes de financiación

No se recibió financiación.

Conflicto de interés

La autora declara no recibir honorarios de la industria.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Se usó ChatGPT Pro para la redacción, la corrección gramatical y la traducción del resumen (abstract) al inglés.

Declaración de datos abiertos

La autora declara que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto o en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo, se debe contactar al autor de correspondencia.

Referencias

- [1] Gallant JN, Weiss VL, Chen SC, Liang J, Belcher RH, Ye F, *et al.* Hashimoto's thyroiditis and the risk of papillary thyroid cancer in children. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4902. <https://doi.org/10.3390/cancers15194902>
- [2] de Paiva CR, Grønhoj C, Feldt-Rasmussen U, von Buchwald C. Association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer in 64,628 patients. *Front Oncol*. 2017;7(2017). <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053>
- [3] Hu X, Wang X, Liang Y, Chen X, Zhou S, Fei W, *et al.* Cancer risk in Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinology*. 2022;13(2022). <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937871>
- [4] Keefe G, Culbreath K, Cherella CE, Smith JR, Zendejas B, Shamberger RC, *et al.* Autoimmune thyroiditis and risk of malignancy in children with thyroid nodules. *Thyroid*. 2022;32(9):1109–1117. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0241>
- [5] Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Colombet M, Davies L, Stiller CA, Schüz J, *et al.* Global patterns and trends in incidence and mortality of thyroid cancer in children and adolescents: A population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(3):144–152. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30401-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30401-0)
- [6] Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? *J Endocrinol Metab*. 2013;98(2):474–482. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2978>
- [7] Lee YJ, Cho YJ, Heo YJ, Chung EJ, Choi YH, Kim J Il, *et al.* Thyroid nodules in childhood-onset Hashimoto's thyroiditis: Frequency, risk factors, follow-up course and genetic alterations of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(4):638–648. <https://doi.org/10.1111/cen.14490>
- [8] Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. *Nat Rev Cancer*. 2023;23:631–650. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00598-y>
- [9] Jie Y, Ruan J, Luo M, Liu R. Ultrasonographic, clinical, and pathological features of papillary thyroid carcinoma in children and adolescents with or without Hashimoto's thyroiditis. *Front Oncol*. 2023;13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1198468>
- [10] Zeng R, Zhao M, Niu H, Yang KX, Shou T, Zhang GQ, *et al.* Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(22):7778–7787. https://doi.org/10.26355/EURREV_201811_16401



MITOS Y VERDADES DEL POLLO

El pollo es un alimento fuente de proteína, con alta cantidad y calidad de nutrientes necesarios como hierro, selenio, fósforo, vitamina A y vitaminas del complejo B.



Sabías que... muchos han sido los mitos e interpretaciones erróneas que se han dado a cerca del consumo del pollo, limitando la inclusión de este nutritivo alimento en la alimentación saludable de la población colombiana.
¡Aquí despejamos tus dudas!



MITO 1:

El pollo tiene hormonas ¡FALSO!

Su crecimiento rápido se debe a la genética, alimentación, sanidad y el manejo de los animales. Incluso, si se inyectaran hormonas al pollo, se elevaría su precio en el mercado y se convertiría en una situación insostenible para las productoras avícolas.



MITO 2:

Está relacionado con la pubertad precoz en las niñas ¡FALSO!

No hay ninguna razón científica que afirme que la industria avícola utiliza hormonas para causar pubertad precoz o incluso desviaciones sexuales.

El pollo tiene sus propias hormonas naturales que sintetiza para su crecimiento y desarrollo normal. La pubertad precoz en niñas se puede deber a otras causas relacionadas con el sobrepeso, el exceso de bebidas azucaradas, el estrés emocional, entre otras.



MITO 3:

Tiene un contenido alto de grasas ¡FALSO!

El pollo es uno de los alimentos de origen animal con contenido bajo en grasas.

De hecho, en promedio una porción de pollo de 100 gramos aporta de 4 a 16% de grasa total y ese porcentaje varía según el corte y el sistema de cocción. Además, contiene omegas 3, 6 y 9 con mayor contenido de omega 9 (oleico). Y estudios científicos han demostrado que consumir esos ácidos grasos favorecen la salud cardiovascular.



MITO 4:

Pollo de Granja VS Pollo "Criollo" ¡CUÁL ES LA DIFERENCIA?

La diferencia entre los pollos de granja y los pollos "criollos", es que los primeros son criados en galpones, con condiciones óptimas de sanidad y con una alimentación balanceada que contiene maíz, sorgo, soya, vitaminas y minerales.

Mientras que los segundos, son genéticamente diferentes y requieren mayor tiempo para alcanzar el peso óptimo para consumirlo, su crianza puede ser en galpones y a cielo abierto; y su alimentación es a base de residuos alimentarios, algunos granos y lombrices, entre otros.

NUTRE, FORTALECE Y CONECTA.

El pollo colombiano es una elección inteligente para una alimentación saludable y equilibrada.

¡ESTE ES EL PAÍS DEL POLLO! CONOCE MÁS EN: POLLOCOLOMBIANO.COM

Historia de la Endocrinología

La compleja historia médica y endocrina del presidente John F. Kennedy

Alfredo Jácome Roca ¹⁻²

¹Academia Nacional de Medicina de Colombia, Bogotá, Colombia

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

Cómo citar: Jácome Roca A. La compleja historia médica y endocrina del presidente John F. Kennedy. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e677. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.677>

Recibido: 25/Marzo/2026

Aceptado: 28/Mayo/2026

Publicado: 07/Julio/2026

Resumen

Introducción: John F. Kennedy presentó múltiples enfermedades crónicas que permanecieron ocultas durante gran parte de su vida política. Este artículo revisa su historia clínica desde una perspectiva endocrinológica y analiza la evidencia que sustenta la posible coexistencia de un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2.

Contenidos: se realizó una revisión narrativa de la literatura médica e histórica relacionada con la salud del presidente Kennedy. Se examinan la evolución y el tratamiento de la enfermedad de Addison, el posterior diagnóstico de hipotiroidismo y la posible asociación con enfermedad celíaca e hipogonadismo dentro del contexto de un síndrome poliglandular autoinmune. Asimismo, se analizan sus problemas osteomusculares, las intervenciones terapéuticas recibidas y el papel de su equipo médico para mantener el control clínico y preservar una imagen pública de fortaleza durante su presidencia.

Conclusiones: la trayectoria clínica de John F. Kennedy constituye un ejemplo histórico del manejo de una enfermedad endocrina compleja en una figura pública de alta responsabilidad. La evidencia disponible es compatible con un probable síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 y demuestra que un tratamiento endocrinológico adecuado permitió mantener su actividad política pese a una importante carga de enfermedad.

Palabras clave: John F. Kennedy, enfermedad de Addison, síndrome poliglandular autoinmune tipo 2, enfermedad celíaca, hipotiroidismo, hipogonadismo, médicos de JFK.

Destacados

- La enfermedad de Addison fue el principal trastorno endocrino que condicionó la salud de John F. Kennedy durante su vida política.
- La coexistencia de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y otras manifestaciones clínicas es compatible con un probable síndrome poliglandular autoinmune tipo 2.
- El tratamiento hormonal sustitutivo y el seguimiento médico especializado permitieron mantener un adecuado desempeño presidencial pese a una compleja carga de enfermedad.
- El caso de Kennedy constituye un referente histórico sobre el impacto de las enfermedades endocrinas en el liderazgo político.

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

The complex medical and endocrine history of president John F. Kennedy

Abstract

Introduction: John F. Kennedy experienced multiple chronic medical conditions that remained largely concealed throughout his political career. This narrative review examines his medical history from an endocrinological perspective and evaluates the evidence supporting the possible presence of autoimmune polyendocrine syndrome type 2.

Contents: A narrative review of historical and medical literature was conducted. The manuscript discusses the diagnosis and management of Addison's disease, the subsequent development of hypothyroidism, and the possible coexistence of celiac disease and hypogonadism within the spectrum of autoimmune polyendocrine syndrome type 2. It also reviews Kennedy's chronic musculoskeletal disorders, therapeutic interventions, and the contribution of his medical team to maintaining both clinical stability and a public image of health throughout his presidency.

Conclusions: Kennedy's clinical history represents a remarkable historical example of the successful management of complex endocrine disease in a head of state. The available evidence is consistent with probable autoimmune polyendocrine syndrome type 2 and illustrates how appropriate endocrine replacement therapy enabled sustained political leadership despite significant chronic illness.

Keywords: John F. Kennedy, Addison's disease, Autoimmune poliglandular syndrome type 2 (APS type 2), Celiac disease, Hypothyroidism, Hypogonadism, JFK physicians.

Highlights

- Addison's disease was the principal endocrine disorder underlying John F. Kennedy's lifelong medical condition.
- The coexistence of adrenal insufficiency, hypothyroidism, and other clinical manifestations is consistent with probable autoimmune polyendocrine syndrome type 2.
- Hormone replacement therapy and specialized medical care enabled Kennedy to sustain effective presidential performance despite complex chronic illness.
- Kennedy's medical history remains a landmark example of the impact of endocrine disorders on political leadership.

Introducción

John Fitzgerald Kennedy (JFK) fue el presidente número 35 de los Estados Unidos de América; fue también el ocupante más joven de la Casa Blanca y el primer mandatario católico (el segundo fue Joe Biden). Ya desde su desempeño como senador en la década de 1950 era una figura muy destacada, y desde esa época se decía que sería presidente. Durante su vida política, logró proyectar una imagen de juventud, energía e inteligencia, con un glamour que atrajo a muchas admiradoras. Además, representaba la estampa de hombre de familia, al lado de su linda y elegante esposa Jacqueline Bouvier, rodeados de sus hijos en la Casa Blanca. Pero la realidad estaba alejada de esa aparente felicidad, el presidente sufría de muchas dolencias, recibía numerosos medicamentos y su matrimonio tambaleaba. La piel tostada de un hombre con bronceado propio de las playas de Florida no era la de un atleta expuesto al sol (como creía la gente), sino que era un signo de su

enfermedad de Addison (1-2). Su figura despertaba cierta fascinación y llegó a ser un ícono.

Metodología

En este documento se explora la naturaleza de sus enfermedades (además de la enfermedad de Addison), su impacto en Kennedy y la manera en que manejó su salud durante su presidencia. Se revisaron, a través de PubMed, Google Académico, informes de prensa y referencias en cadena ("bola de nieve"), los artículos relacionados con las palabras clave, y se contó con la ayuda de la inteligencia artificial (Gemini) para completar la búsqueda, diseñar la estructura del artículo y ayudar con la redacción.

Antecedentes médicos de JFK

John F. Kennedy casi muere de niño por una fiebre escarlatina, pero otras enfermedades contagiosas que sufrió (varicela, sarampión y

roséola) fueron irrelevantes. Además de asma, tuvo malaria, adquirida en el Pacífico, y sufrió un traumatismo de la columna torácica durante la Segunda Guerra Mundial, tras el hundimiento de la lancha en la que viajaba (3). La atabrina que recibió como tratamiento para el paludismo le dejó un color amarillo ferroso en la piel. Sufría de migrañas, que trataba con diferentes pastillas y, según se dice, las aliviaba con actividad sexual (4-6).

Enfermedad de Addison

Esta enfermedad, descrita por Addison a mediados del siglo XIX (7), es causada por una atrofia de las glándulas suprarrenales. Se trata de un trastorno poco común que afecta la producción de hormonas glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y andrógenos (dehidroepiandrosterona), esenciales para el funcionamiento del organismo (8-11). Se manifiesta por hipotensión severa, hiponatremia, hiperkalemia, hipoglicemia y pigmentación de piel y mucosas. Las tres primeras manifestaciones se deben a la disminución de los niveles de aldosterona; la segunda, por la falta de cortisol; y la tercera, por el aumento de la ACTH, que tiene propiedades pigmentarias (6). El aumento de la producción de ACTH también aumenta la actividad de su precursor, la proopiomelanocortina (POMC).

La enfermedad de Addison tiene una causa autoinmune en el 80 % de los casos y una etiología tuberculosa en el 10 %. Esta enfermedad adquirió notoriedad histórica debido a que el presidente John F. Kennedy fue diagnosticado con ella, lo que influyó tanto en su vida personal como en su carrera política (9-10).

La hipótesis de que Kennedy padecía un síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA 2) se fue elaborando a partir de las investigaciones históricas que siguieron después de su asesinato en la ciudad de Dallas, noticia que muchos de nosotros escuchamos con dolor, ya que en Colombia era también muy admirado (11-17).

En septiembre de 1947, durante un viaje por Londres, siendo ya senador, presentó debilidad, náuseas, vómitos e hipotensión. Fue diagnosticado con una crisis suprarrenal por enfermedad de Addison por el médico Sir Daniel Davis, de la London Clinic. Este médico le dijo a la persona que

lo acompañaba, Pamela Churchill: "A tu joven amigo americano no le queda ni un año de vida" (6). Al regresar a los Estados Unidos, fue hospitalizado en la Lahey Clinic de Boston bajo el cuidado del endocrinólogo Elmer C. Bartells. Se trató con pellets subcutáneos de acetato de desoxicorticosterona (DOCA), insertados trimestralmente en los muslos. La DOCA era un mineralocorticoide débil, pero era el tratamiento disponible en ese momento. En esa época también se habló de que había sufrido una grave recurrencia del paludismo adquirido durante la guerra en el Pacífico. En 1950 empezó a tomar hidrocortisona, recientemente aislada y sintetizada (11-20).

Aunque para esa época se podían medir los 17-cetosteroides urinarios (17-KS), no se medían aún los 17-hidroxycorticoides (17-OHCS) tras la administración de ACTH acuosa (animal) en goteo por 24 horas, ni se había descrito la prueba de Thorn para el recuento de eosinófilos con el mismo goteo, ya que dichas pruebas empezaron a usarse en la década de 1950. Anteriormente, Zimmermann, en la década de 1930, había estandarizado la medición de los 17-KS mediante la reacción de color que lleva su nombre, un método clave para cuantificar andrógenos y sus metabolitos y así evaluar la función suprarrenal (21).

En ese momento, la enfermedad era potencialmente mortal, pero gracias a los avances médicos (primero con la DOCA y luego con la cortisona) para tratar la enfermedad de Addison, Kennedy pudo controlar los síntomas y continuar con su vida pública. A lo largo de su carrera política, mantuvo en secreto la gravedad de su condición, temiendo que pudiera afectar su imagen y sus aspiraciones presidenciales (22-27).

La enfermedad de Addison provoca fatiga extrema, debilidad muscular, pérdida de peso, presión arterial baja y pigmentación oscura de la piel. Kennedy experimentó muchos de estos síntomas, especialmente durante períodos de estrés. Para controlar la enfermedad, recibió cortisona y otras hormonas, lo que le permitió mantener una vida activa y cumplir con sus responsabilidades como presidente.

En agosto de 1940, el Dr. Paul O'Leary de la Mayo Clinic describió que JFK era hipotenso, con una presión sistólica de 85 mmHg (26). En

1992, al revisar las fotografías tomadas durante la autopsia del presidente en Dallas, se confirmó que prácticamente no había tejido suprarrenal. Se dijo que este hallazgo era confirmatorio de una enfermedad de Addison, probablemente idiopática y, ciertamente, no tuberculosa, ya que no se encontraron granulomas (25).

El Dr. John Nichols presenta un argumento convincente a favor de que el difunto presidente John F. Kennedy padecía la enfermedad de Addison y correspondía al tercero de los tres casos descritos en un artículo de Nichols y colaboradores (22). Tras aportar pruebas circunstanciales, intenta demostrar que resulta ilógico que el difunto presidente no hubiera padecido la enfermedad de Addison. Nichols (23) sostuvo que «es sumamente improbable que dos personas de la misma edad y con el mismo historial clínico que el del presidente se hubieran sometido a una intervención quirúrgica similar en el mismo hospital y en el mismo día, y que hubieran regresado exactamente al mismo tiempo, cuatro meses después, para la extracción de las placas».

Enfermedad celíaca

Desde joven presentó frecuentemente síntomas de cólicos abdominales, diarrea y pérdida de peso. Recibió tratamiento sintomático al considerarse que padecía de un síndrome de intestino irritable, pero varios historiadores médicos consideran que en realidad se trataba de una enfermedad celíaca, asociada al SPA tipo 2.

Aunque inicialmente fue diagnosticado con síndrome de intestino irritable, muy posiblemente presentaba enfermedad celíaca, que se trata con antiespasmódicos y antidiarreicos, entre ellos el elixir paregórico. Este trastorno es más común en la población irlandesa y también entre los pacientes que presentan el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (13, 15).

Hipotiroidismo

También se le diagnosticó, tiempo después, un hipotiroidismo, basándose en algunos síntomas y en un metabolismo basal ligeramente bajo, por lo que se le prescribió triyodotironina (6). No se usó tiroxina (preferible a la T3), porque en aquella época lo que había era tiroides desecada. En ese entonces se usaba la yodoproteinemia para el diagnóstico

y también la captación de yodo radiactivo, pero no encontramos datos de esos exámenes. Asumimos que se trataba de un hipotiroidismo primario, producido por una tiroiditis autoinmune de Hashimoto. Sin embargo, podría también haber tenido una hipofisitis autoinmune (menos común que la tiroiditis), que también explicaría el hipogonadismo (20).

Hipogonadismo

Basándose en los síntomas de fatiga, se pensó también en un hipogonadismo coexistente con la enfermedad de Addison, por lo que recibió metiltestosterona (10 a 25 mg) por vía oral. Una testosterona baja, característica del hipogonadismo, produce pérdida de la libido (y puede asociarse con disfunción eréctil), algo que no concuerda con los cuatro hijos que tuvo con Jackie ni con la historia de promiscuidad que se le atribuye, con numerosas parejas (varias actrices de cine, mujeres de la sociedad, una ex novia de un capo de Chicago, secretarías y prostitutas). El caso de la ex novia de Sam Giancana fue llevado al Congreso de los Estados Unidos, y la relación fue confirmada por ella. JFK tuvo contacto con mafiosos a través de ella y de sus amigos, los cantantes Frank Sinatra y Sammy Davis Jr. Jackie Kennedy sabía de los amoríos de su marido y, en una época, pensó en la separación. Sin embargo, decidió seguir en su papel de primera dama, pensando que tal vez ese era un comportamiento frecuente en los hombres, ya que su padre era igual, y, además, tampoco quería bajarse del pedestal en que estaba. Curiosamente, se menciona que, en los meses anteriores a su asesinato, el matrimonio funcionó y ambos se entendieron bien respecto a su proyecto de vida. El año anterior a su muerte, JFK por fin ganó peso. Durante su presidencia, JFK tomó diariamente testosterona, aunque la presentación oral es poco eficiente comparada con la vía parenteral (27–29).

Un problema que siempre presentó JFK fue la pérdida de peso, acentuada por las dolencias mencionadas. Hacía ejercicio y jugaba golf antes de ser presidente. Después, no. El año anterior a su muerte, JFK por fin ganó algo de peso.

Síndrome poliglandular autoinmune

El SPA-2 es mucho más común que el SPA 1 (11–18). Generalmente, es más frecuente

en mujeres de mediana edad; sus manifestaciones son variadas y exhibe un patrón familiar. El SPA-2 siempre incluye la enfermedad de Addison asociada con una enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y/o enfermedad de Graves) o diabetes mellitus tipo 1. Otras enfermedades que se pueden asociar con el SPA-2 incluyen enfermedad celíaca, vitiligo, gastritis crónica con o sin anemia perniciosa, miastenia grave, síndrome del hombre tieso, alopecia, incapacidad para ganar peso, hipogonadismo hipergonadotrófico e hipofisitis (20). Las enfermedades se presentan con varios años de diferencia, incluso décadas. Lo del SPA-2 de JFK es una conjetura, porque es condición sine qua non que se encuentren presentes los autoanticuerpos característicos. La herencia es poligénica. Debemos anotar que Eunice, hermana del presidente, también sufrió de la enfermedad de Addison, y su hijo, John Kennedy Jr., presentó la enfermedad de Graves.

Problemas de la columna

JFK sufrió dolores debilitantes de la columna desde joven. Cuando estudiaba en la Universidad de Harvard, sufrió una ruptura del disco intervertebral producida por los placajes del zapato de otro jugador durante un juego de fútbol americano en 1937. Esto se vio agravado por otro incidente durante una práctica de atletismo. Decidido a enlistarse en el ejército durante la II Guerra Mundial, fue rechazado por su columna inestable. Más adelante, por su propio empeño y con las "palancas" de su padre, el embajador Joseph Kennedy, logró entrar a la Armada.

Durante un operativo militar en las Islas Salomón, el 2 de agosto de 1943, cuando comandaba un bote lanzatorpedos PT-109, la embarcación fue partida en dos por el ataque del destructor japonés Amagiri. La colisión lanzó a Kennedy a través de la cabina, golpeando duramente su espalda y lesionándola nuevamente. Cayó al agua, donde estuvo por varias horas, pero logró salvar a un compañero de la tripulación, agarrando con los dientes la correa del salvavidas. Por este acto heroico, JFK fue condecorado con una medalla de la Armada y del Cuerpo de Marines. Esto, sumado a las lesiones anteriores, lo llevó a desarrollar un dolor crónico de espalda. En 1944 se sometió a una laminectomía con fusión vertebral que no dio

resultado, y continuó con su dolor. La insuficiencia suprarrenal crónica y la terapia de suplencia le produjeron osteoporosis de columna. En 1954, cuando ya era senador, se sometió en Nueva York a otra cirugía riesgosa de doble fusión vertebral que casi lo mata por las infecciones posoperatorias, recibiendo entonces los santos óleos. Durante dicho periodo, el control de su enfermedad de Addison fue manejado por el Dr. Ephraim Shorr, jefe de endocrinología del hospital. Hasta su muerte, Shorr manejó este problema, siendo sucedido por su asociado, el Dr. Eugene J. Cohen (27).

De ahí en adelante, ya como presidente, no podía inclinarse para amarrarse los zapatos, por lo que le tocaba sentarse en su famosa mecedora del Salón Oval, ponerse fajas lumbares y recibir frecuentes inyecciones de vitaminas y anfetaminas del doctor "Siéntete bien" (Max Jacobson) para mantener su imagen de lozanía (6).

Los médicos y las medicinas de Kennedy

En octubre de 1961, la médica personal de Kennedy, Janet Travell, dio a conocer una lista de sus tratamientos. Tomaba ácido ascórbico, 500 mg dos veces al día; hidrocortisona, 10 mg; prednisona, 2,5 mg dos veces al día; metiltestosterona, 10 mg/día y, en ocasiones, 25 mg/día; liotironina sódica, 25 µg dos veces al día; fludrocortisona, 0,1 mg/día; además de un laxante suave (difenoxilato) y atropina (28). Cuando no le prescribían la testosterona oral, JFK la solicitaba.

Aunque es posible que su testosterona baja se debiera a la supresión de la LH, la FSH y la ACTH por la prednisona. La historia menciona pérdida de masa ósea y muscular (osteosarcopenia). Alternativamente, el hipogonadismo podría haber sido hipergonadotrófico. El SPA tipo 2 se asocia con hipogonadismo por la presencia de autoanticuerpos anti-células de Leydig. Sin embargo, la incidencia de progresión hacia el hipogonadismo en los pacientes con Addison es muy baja.

El grupo de médicos que atendía al presidente estaba encabezado por la Dra. Travell, quien era especialista en dolor musculoesquelético. Introdujo la silla mecedora en el Salón Oval, para aliviar el dolor de JFK. Para ello recibía codeína, metadona e inyecciones de procaína en los músculos de la

espalda. Del cuidado general del presidente se encargaba el almirante médico George Burkley. Estaba además el Dr. Hans Kraus, fisiatra que conducía el plan de ejercicios para controlar el dolor. Había otro doctor de quien sus colegas recelaban: era el ya mencionado Dr. Max Jacobson. Por fortuna para el gobierno de Kennedy, la Crisis de los Misiles, en la que participaron Rusia, Cuba y Estados Unidos y que constituyó el momento estelar del presidente, JFK lo solucionó favorablemente para los estadounidenses, sin disparar un solo tiro. En ese momento, Jacobson ya estaba alejado del grupo médico y el presidente tomó las decisiones con mucha calma, mientras sus asesores militares estaban nerviosos (28). Kennedy también fue paciente del endocrinólogo Elmer C. Bartells, desde la época de la Lahey Clinic.

Impacto en los 3 años de presidencia

A pesar de sus dolencias, Kennedy logró mantener una imagen de fortaleza y liderazgo. Sin embargo, su salud fue motivo de preocupación para sus asesores y médicos, quienes monitorearon cuidadosamente su enfermedad. El presidente tuvo que adaptar su agenda y recibir atención médica constante, pero nunca permitió que esta interfiriera públicamente con sus funciones. El manejo discreto de su salud fue clave para evitar cuestionamientos sobre su capacidad para gobernar (29).

Percepción pública y legado

Durante su vida, la enfermedad de Addison de Kennedy fue un secreto bien guardado. Solo después de su muerte se conocieron detalles del esfuerzo que realizó para mantenerla bajo control. Hoy en día, su caso es estudiado como un ejemplo de resiliencia y manejo de enfermedades crónicas en figuras públicas. El legado de Kennedy demuestra que, a pesar de las adversidades médicas, es posible alcanzar grandes logros y ejercer un liderazgo efectivo. Como suele ser común en muchas personalidades, JFK también tuvo su lado oscuro, pues con frecuencia estuvo relacionado con muchas mujeres.

La falla suprarrenal o la presencia de autoanticuerpos contra esta glándula, asociadas con tiroiditis autoinmune, constituyen el síndrome de Schmidt (6).

La familia Kennedy vivió muchas tragedias: el asesinato de los hermanos Kennedy (Jack y Bobby); el accidente fatal de John Jr. y su esposa, cuando piloteaba su avioneta; la mala salud de su hermana Eunice; y el accidente del senador Ted Kennedy en Chappaquiddick, donde murió ahogada su secretaria, lo que tuvo un enorme costo político. Ted dijo entonces que la familia sufría una maldición (29).

¿Son los Kennedy simplemente una familia numerosa que ha sufrido tristezas cotidianas, magnificadas por su fama? ¿O acaso la magnitud y el número de estas tragedias justifican considerarlas una maldición?

En resumen, a pesar de su complejo cuadro clínico, John F. Kennedy se las arregló para mostrar una imagen saludable y vigorosa, ocultando la realidad al público estadounidense.

Implicaciones éticas

El autor no tiene ningún asunto ético o consideración por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Financiación

El autor no recibió dinero alguno por escribir o publicar este artículo.

Conflicto de interés

El autor no presenta conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

El autor no usó herramientas de inteligencia artificial para la escritura o publicación de este artículo.

Declaración de datos

No hay datos publicados previamente, en acceso abierto, por el autor, sobre los contenidos de este artículo.

Referencias

- [1] Hoenig LJ, Burgdorf WH. President Kennedy's White House tan. *JAMA Dermatol.* 2013;149(5):597. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.3155>
- [2] Jacome-Roca A. Historia de las hormonas. Bogotá: Academia Nacional de Medicina de Colombia; 2008. p. 39-40.
- [3] Cohen SG. Asthma among the famous. John F. Kennedy (1917-1963) 35th President of the United States. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19(5):312-317. <https://doi.org/10.2500/108854198778557791>
- [4] Lacayo R. How sick was JFK? *Time.* 2002;160(23):46-47.
- [5] Gomez CF, Crispell KR. John F Kennedy and medical research. *J Med Biogr.* 1994;2(2):103-120. <https://doi.org/10.1177/096777209400200209>
- [6] Mandel LR. Endocrine and autoimmune aspects of the health history of John F. Kennedy. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):350-354. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-5-200909010-00011>
- [7] Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London: Highley; 1855.
- [8] Loughlin KR. John F Kennedy and his adrenal disease. *Urology.* 2002;59(1):165-169. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01206-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01206-7)
- [9] Bernal-Misrachi M. Corteza suprarrenal. En: *Fisiología endocrina.* 4ª ed. Bogotá: Editorial Manual Moderno; 2017. p. 122-141.
- [10] Giglio JN. Growing up Kennedy: The role of medical ailments in the life of JFK, 1920-1957. *J Fam Hist.* 2006;31(4):358-385. <https://doi.org/10.1177/0363199006291659>
- [11] Michels AW, Eisenbarth GS. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS-1) as a model for understanding autoimmune polyendocrine syndrome type 2 (APS-2). *J Intern Med.* 2009;265(5):530-540. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02091.x>
- [12] Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(3):455-459. <https://doi.org/10.1210/jcem-62-3-455>
- [13] Macchia D, Lippi D, Bianucci R, Donell S. President John F Kennedy's medical history: coeliac disease and autoimmune polyglandular syndrome type 2. *Postgrad Med J.* 2020;96(1139):543-549. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-137722>
- [14] Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome. II: Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:339-352. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(01\)00012-3](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(01)00012-3)
- [15] Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II. *Am Fam Physician.* 2007;75:667-670.
- [16] Robles DT, Fain PR, Gottlieb PA, Eisenbarth GS. The genetics of autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:353-368. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(01\)00015-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(01)00015-9)
- [17] Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:369-389. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(01\)00010-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(01)00010-X)
- [18] Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann.* 1980;9:154-162. <https://doi.org/10.3928/0090-4481-19800401-07>
- [19] Barton SH, Murray JA. Coeliac Disease and bowel autoimmunity and in other organs. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008;37:411-428. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2008.02.001>
- [20] Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005;26:599. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0011>

- [21] Jacome A. Los 17-cetosteroides. *Rev Col Endocrinol Diab Metab*. 1980;12(2):119-122.
- [22] Nicholas JA, Burstein CL, Umberger CJ, Wilson PD. Management of adrenocortical insufficiency during surgery. *AMA Arch Surg*. 1955;71:737-742. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1955.01270170095018>
- [23] Nichols J. President Kennedy's adrenals. *JAMA*. 1967;201(2):115-116. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130020061014>
- [24] Kurtzman NA, Nichols J. President Kennedy and Addison's disease. *JAMA*. 1967;201(13):1052. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03130130078026>
- [25] Lattimer JK. Observations based on a review of the autopsy photographs, x-rays, and related materials of the late President John F. Kennedy. *Med Times*. 1972;100(6):33-64.
- [26] O'Leary P. Letter to Joseph P. Kennedy [letter]. 1940 Aug 16. Joseph P. Kennedy Papers, John F. Kennedy Health File, "Correspondence 1940-1942" folder, box 21. Boston (MA): John F. Kennedy Presidential Library & Museum.
- [27] Pinals RS, Hasset AL. Reconceptualizing John F. Kennedy's low back pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(5):442-446. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3182a222ce>
- [28] Travell J, Cohen E. Letter to Senator John F. Kennedy [letter]. 1960 Jul 5. Dr. Janet Travell, Lists and Correspondence, box 45. Boston (MA): John F. Kennedy Presidential Library & Museum.
- [29] Reeves R. President Kennedy: Profile of power. New York: Simon & Schuster;1993. p.42-44.

Consensos

Uso del sistema FreeStyle Libre 2 Plus en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en Colombia: orientaciones clínicas

Paola Durán¹, María Beatriz Suárez², Audrey Mary Matallana Rhoades^{2,3},
Camila Céspedes^{2,4}, Juan Pablo Llano^{2,5}, Estefanía Pinzón Serrano^{2,6}

¹Fundación Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Colombia

²Asociación Colombiana de Endocrinología Pediátrica (ACCEP), Bogotá D.C., Colombia

³Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

⁴Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia

⁵Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia

⁶Fundación Santa Fe, Bogotá D.C., Colombia

Cómo citar: Durán P, Suárez MB, Matallana Rhoades AM, Céspedes C, Llano JP, Pinzón Serrano E. Uso del sistema FreeStyle Libre 2 Plus en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en Colombia: orientaciones clínicas. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e954. <https://doi.org/10.53853/encr.13.1.954>

Recibido: 28/Mayo/2025

Aceptado: 26/Noviembre/2025

Publicado: 30/Mayo/2026

Resumen

Contexto: el monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha mejorado de forma notable el manejo de la diabetes tipo 1 en niños y adolescentes. En Colombia se comercializa el sistema FreeStyle Libre 2 Plus (FSL2 Plus), que puede funcionar como monitor continuo de glucosa en tiempo real (*real-time continuous glucose monitor*, rtCGM) con aplicación (lecturas automáticas de glucosa y alarmas enviadas a la aplicación) o como monitor continuo de glucosa de escaneo intermitente (*intermittently scanned continuous glucose monitor*, isCGM) con lector (lecturas de glucosa disponibles al escanear el sensor y alarmas de glucosa enviadas directamente desde el sensor al lector), aprobado a partir de los 2 años de edad.

Objetivo: desarrollar recomendaciones clínicas para el uso del FreeStyle Libre 2 Plus en población pediátrica con diabetes tipo 1 en Colombia, integrando evidencia científica y experiencia clínica contextualizada.

Metodología: se llevó a cabo una revisión estructurada de la literatura (2015–2024) sobre el FreeStyle Libre (FSL2 y FSL2 Plus) en diabetes tipo 1 pediátrica. Luego, se aplicó una metodología de grupo nominal con seis endocrinólogos pediátricos para construir recomendaciones adaptadas al entorno colombiano. La sesión fue moderada por un equipo metodológico independiente.

Resultados: se consensuaron 22 recomendaciones agrupadas en cinco ejes temáticos: inicio del monitoreo, educación estructurada, uso de métricas y objetivos terapéuticos,

Destacados

- Este documento ofrece una guía práctica para la implementación del sistema FreeStyle Libre 2 Plus en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 en Colombia.
- Las recomendaciones consideran las dos modalidades de uso del FSL2 Plus (rtCGM con la aplicación – con alarmas / isCGM con lector – sin alarmas), la educación estructurada y el uso de métricas (TIR, TBR, TAR, CV).
- Su implementación puede mejorar el control glucémico, fomentar la autonomía del paciente y fortalecer el sistema de atención de la diabetes pediátrica.

Correspondencia: Estefanía Pinzón Serrano, Laboratorio de Investigación Hormonal, Cra 7 # 121–95, Bogotá D.C., Colombia. Correo-e: estefania.pinzon@gmail.com

soporte psicosocial y articulación del cuidado en red. Las recomendaciones abordan aspectos prácticos como la selección del paciente, la configuración de alarmas cuando se usa con la aplicación y la frecuencia de escaneo cuando se utiliza con lector, la interpretación de métricas y el acompañamiento educativo y emocional.

Conclusiones: este documento ofrece lineamientos útiles para profesionales de la salud en Colombia, con potencial de ser adaptados en otros países con sistemas sanitarios similares. La implementación del sistema FreeStyle Libre 2 Plus puede facilitar decisiones clínicas más seguras, equitativas y centradas en la familia.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, monitoreo continuo de glucosa, FreeStyle Libre 2 Plus, consenso, pediatría.

Use of the FreeStyle Libre 2 system in children and adolescents with type 1 diabetes in Colombia: Clinical guidelines

Abstract

Context: Continuous glucose monitoring (CGM) has significantly improved the management of type 1 diabetes in children and adolescents. In Colombia, the FreeStyle Libre 2 Plus system (FSL2 Plus) is commercially available and can function as a real-time continuous glucose monitor (rtCGM) with an app (automatic glucose readings and alarms sent to the app) or as an intermittently scanned continuous glucose monitor (isCGM) with a reader (glucose readings available when the sensor is scanned and glucose alarms sent directly from the sensor to the reader), approved for ≥ 2 years.

Objective: To develop clinical recommendations for the use of FreeStyle Libre 2 Plus in children and adolescents with type 1 diabetes in Colombia, integrating scientific evidence with contextualized clinical experience.

Methodology: A structured literature review (2015–2024) was conducted on the use of FreeStyle Libre (FSL2 and FSL2 Plus) in pediatric type 1 diabetes. A nominal group technique involving six pediatric endocrinologists was used to formulate recommendations adapted to the Colombian context, with the support of an independent methodological team.

Results: A total of 22 recommendations were agreed upon and organized into five thematic areas: initiation of CGM, structured education, use of metrics and therapeutic targets, psychosocial support, and coordinated care. The recommendations cover practical aspects such as patient selection, alarm configuration when using the application, and scan frequency when using the reader, metric interpretation, and educational and emotional support.

Conclusions: This document provides practical guidance for healthcare professionals in Colombia and may be adaptable to other countries with similar healthcare systems. The implementation of the FreeStyle Libre 2 Plus system could promote safer, more equitable, and family-centered clinical decision-making.

Keywords: Diabetes mellitus, type 1, continuous glucose monitoring, FreeStyle Libre 2 Plus, consensus, pediatrics.

Highlights

- This document offers practical guidance for the implementation of the FreeStyle Libre 2 Plus system in children and adolescents with type 1 diabetes in Colombia.
- Recommendations address both operating modes (rtCGM with the app – with alarms / isCGM with a reader – without alarms), structured education, and CGM metrics (TIR, TBR, TAR, CV).
- Its implementation may improve glycemic control, support patient autonomy, and strengthen the pediatric diabetes care system.

Introducción

El monitoreo continuo de glucosa (MCG) ha transformado el abordaje clínico de la diabetes tipo 1 (DT1) en la población pediátrica, al permitir un seguimiento más preciso y dinámico de las fluctuaciones glucémicas. Diversos estudios han demostrado que su uso desde etapas tempranas del tratamiento contribuye a mejorar el tiempo en rango (TIR), reducir eventos de hipoglucemia e incrementar la adherencia al tratamiento (1–3). En particular, en Colombia se comercializa el sistema FreeStyle Libre 2 Plus (FSL2 Plus), que puede funcionar como monitor continuo de glucosa en tiempo real (*real-time continuous glucose monitor*, rtCGM) con aplicación (lecturas automáticas de glucosa y alarmas enviadas a la aplicación) o como monitor continuo de glucosa de escaneo intermitente (*intermittently scanned continuous glucose monitor*, isCGM) con lector (lecturas de glucosa disponibles cuando se escanea el sensor y alarmas de glucosa enviadas directamente desde el sensor al lector), aprobado a partir de los 2 años de edad.

El FSL2 Plus se clasifica como monitor continuo de glucosa integrado (iCGM, por sus siglas en inglés, *integrated continuous glucose monitor*), según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), lo que respalda su cumplimiento de estándares estrictos de desempeño y seguridad. El sistema presenta dos modalidades de uso: cuando se utiliza con la aplicación FreeStyle LibreLink, como un sistema de monitoreo continuo en tiempo real (rtCGM), con lecturas automáticas cada minuto y alarmas de glucosa baja/alta y pérdida de señal, sin necesidad de escaneo; cuando se utiliza con lector, funciona como sistema de monitoreo intermitente escaneado (isCGM), que requiere escaneo activo para visualizar datos y no dispone de alarmas automáticas (4–5). El sensor ofrece una exactitud mejorada (MARD de 8,2 % en adultos y de 8,1 % en niños y adolescentes ≥ 2 años) y una duración de 15 días (6). Además, es fácil de usar y bien tolerado en la población pediátrica. Aunque no hay estudios publicados sobre el uso específico del FSL2 Plus en Colombia, la evidencia internacional con FSL2 muestra mejoras en control glucémico en niños y adolescentes (2, 6), y el FSL2 Plus aporta una exactitud y tiempo de uso superiores.

Sin embargo, la integración efectiva de esta tecnología en países de ingresos medios enfrenta desafíos estructurales, educativos y logísticos. En Colombia, aunque el aseguramiento en salud supera el 99 % (7), el presupuesto público asignado al Plan de Beneficios en Salud (PBS) solo cubre financieramente el 78,4 % del gasto total en esta materia, según el informe *Health at a Glance* 2023 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (8). Esta proporción limita el acceso equitativo a tecnologías sanitarias. Dicha situación se ve agravada por la fragmentación del sistema de salud, dividido entre los regímenes contributivo y subsidiado, y por barreras administrativas que dificultan su implementación efectiva (9–10).

En este contexto, resulta necesario generar recomendaciones clínicas adaptadas a las condiciones del país, que orienten a los profesionales de la salud en el uso adecuado de esta tecnología en niños y adolescentes con DT1. Si bien existen guías internacionales robustas, como las de la *American Diabetes Association* (ADA) y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD), estas no siempre consideran las realidades operativas de sistemas como el colombiano. Además, la heterogeneidad en la formación diabetológica, las diferencias regionales en la capacidad de atención y la variabilidad en la interpretación de métricas del MCG hacen que la práctica clínica requiera lineamientos específicos.

Dado que no todos los interrogantes sobre la implementación pueden abordarse con evidencia experimental, y que muchas decisiones clínicas dependen de factores contextuales, se optó por una metodología de grupo nominal (11–12). Esta técnica permite integrar evidencia científica con la experiencia clínica directa de especialistas, que es particularmente útil en áreas donde faltan ensayos aleatorizados aplicables o donde las decisiones deben contextualizarse a sistemas de salud con restricciones estructurales.

El objetivo de este documento es ofrecer orientaciones prácticas y aplicables para el uso del FSL2 Plus en población pediátrica con DT1 en Colombia. Está dirigido a profesionales de la salud involucrados en el manejo de esta condición, y busca facilitar decisiones clínicas seguras, oportunas y

contextualizadas, que promuevan una atención más equitativa y centrada en la familia.

Metodología

Antes del encuentro entre especialistas, se realizó una revisión estructurada de la literatura para identificar la evidencia más reciente sobre el uso clínico del MCG, específicamente de los sistemas FreeStyle Libre (FSL2 y FSL2 Plus), en población pediátrica con DT1. Se incluyeron estudios publicados entre 2015 y principios de 2024, seleccionando ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, consensos y datos de vida real. Las búsquedas se realizaron en PubMed, Embase y SciELO, priorizando investigaciones que evaluaran variables clínicas como la hemoglobina glicada (HbA1c), el tiempo en rango (TIR), los episodios de hipoglucemia, la cetoacidosis, la seguridad, la frecuencia de uso y la calidad de vida. Las fuentes clave incluyeron estudios como Edge *et al.* (1), Landau *et al.* (3), Tauschmann *et al.* (2) y la revisión de Suárez-Ayala *et al.* publicada en Andes Pediátrica (13), además de las recomendaciones de la American Diabetes Association (14–15) y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (16–17).

A partir de la evidencia, se construyeron escenarios clínicos representativos de la práctica habitual en Colombia, utilizados para guiar la discusión presencial realizada en abril de 2024 en Bogotá. Participaron seis endocrinólogos pediátricos con experiencia en el uso de tecnologías como el monitoreo continuo de glucosa.

El proyecto se estructuró con base en una metodología de grupo nominal, adecuada para integrar evidencia científica y experiencia clínica en contextos donde no siempre hay estudios aleatorizados disponibles o aplicables. El proceso fue diseñado y moderado por un equipo metodológico independiente, *EpiThink Health Consulting*, encargado de sintetizar la evidencia previa, moderar las discusiones y documentar las recomendaciones.

Durante la sesión, cada escenario fue presentado con su respaldo bibliográfico. Los panelistas discutieron posibles recomendaciones,

ajustando la redacción hasta alcanzar acuerdo entre al menos cinco de los seis participantes. En casos de desacuerdo, se reformuló la propuesta y se revisó nuevamente. Las decisiones reflejan tanto la evidencia disponible como la experiencia clínica local, teniendo en cuenta las barreras de acceso, la variabilidad en la educación diabetológica y las capacidades familiares para el autocuidado.

Se adoptaron como marco de referencia los criterios internacionales sobre métricas de MCG, incluyendo un TIR $\geq 70\%$, un tiempo por debajo del rango (TBR) $< 4\%$ y un tiempo por encima del rango (TAR) $< 25\%$, ajustados al contexto pediátrico (18). Aunque en algunos entornos clínicos se han propuesto metas diferenciadas para adolescentes, el consenso internacional actual mantiene estas mismas metas de TIR para todos los pacientes con diabetes tipo 1, incluyendo niños y adolescentes, siempre que no exista un riesgo elevado de hipoglucemia (15, 19). Estas métricas guiaron la priorización de casos clínicos para uso de FSL2, así como criterios para activación de alarmas o modificaciones del tratamiento.

Dado que no se involucraron pacientes ni se realizó la recolección de datos personales, el proceso no requirió aprobación por un comité de ética. Todos los participantes declararon no tener conflictos de interés relacionados con el contenido ni con el desarrollo del proyecto.

Resultados

Las recomendaciones acordadas por el grupo de expertos buscan orientar el uso del FSL2 Plus en niños y adolescentes con DT1, considerando el contexto colombiano. Estas recomendaciones se apoyan principalmente en evidencia con FSL2 y se extrapolan al FSL2 Plus, que presenta un MARD del 8,2 % (adultos) / de 8,1 % (≥ 2 años), una duración de 15 días y puede utilizarse como rtCGM con la aplicación móvil o como isCGM con lector. A partir del análisis colectivo, se definieron cinco áreas clave para la implementación efectiva del monitoreo continuo tipo flash: inicio y selección del monitoreo, educación y acompañamiento, uso de métricas y metas terapéuticas, soporte emocional y social, y articulación del cuidado en red. Esta estructura facilita la adopción práctica de

las recomendaciones, adaptadas a las realidades locales y respaldadas por evidencia clínica y guías internacionales actualizadas.

Inicio del monitoreo

Se recomendó iniciar el uso de FSL2 Plus desde el diagnóstico para integrar el monitoreo a la toma de decisiones clínicas. La evidencia con FSL2 muestra beneficios tempranos en el TIR, la HbA1c y la reducción de hipoglucemias (1, 3). El FSL2 Plus puede usarse con la aplicación móvil FreeStyle LibreLink (rtCGM con alarmas automáticas) o con

lector (isCGM que requiere escaneo y no dispone de alarmas automáticas). Debe mantenerse la glucometría capilar ante síntomas discordantes, cambios rápidos, enfermedad aguda o fallas del sensor.

También se destacó que, en contextos donde el acceso al FSL2 Plus no es universal, debe priorizarse en pacientes con alta variabilidad glucémica, hipoglucemias frecuentes o descontrol persistente. En todos los casos, la elección del dispositivo y su configuración debe ser una decisión compartida entre profesionales, pacientes y familias (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones sobre inicio del monitoreo

Recomendación 1. Se recomienda iniciar el uso de FSL2 Plus desde el diagnóstico de la diabetes para integrar el monitoreo continuo desde etapas tempranas del tratamiento.
Recomendación 2. La glucometría capilar debe mantenerse cuando los síntomas no coincidan con las lecturas del sensor. El médico tratante deberá considerar situaciones como la enfermedad aguda, el ejercicio intenso y las fallas técnicas del dispositivo.
Recomendación 3. Es apropiado activar las alarmas en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, como aquellos con tiempo por debajo del rango (TBR) > 4 %. Esta funcionalidad requiere el uso del FSL2 Plus con la aplicación FreeStyle LibreLink, dado que con lector no se dispone de alarmas automáticas.
Recomendación 4. En contextos con acceso limitado, se sugiere priorizar el uso de FSL2 Plus en pacientes con alta variabilidad glucémica o que, pese a una buena adherencia, no logran sus metas de TIR/ TBR, incluyendo niños pequeños. Cuando sea posible, se debe preferir el uso con aplicación móvil para aprovechar las alarmas.
Recomendación 5. La elección y configuración del dispositivo debe ser una decisión compartida entre el equipo de salud, el paciente y su familia, adaptada a sus necesidades y preferencias.

Fuente: elaboración propia.

Educación estructurada y acompañamiento continuo

El uso efectivo del sistema FSL2 Plus en niños y adolescentes requiere mucho más que la instalación del sensor. Los panelistas coincidieron en que el aprendizaje práctico, repetido y adaptado a cada familia es clave para asegurar una experiencia positiva. En línea con las recomendaciones de la ADA (2024) y la ISPAD (19), se acordó que toda

persona que inicie el dispositivo debe recibir una sesión educativa que incluya los aspectos técnicos, la interpretación de métricas como tiempo en rango y el manejo de situaciones cotidianas como errores en las lecturas o la desconexión temporal. En la práctica, muchas familias enfrentan dificultades para integrar esta tecnología sin una guía clara. Por eso, se insistió en definir desde el comienzo quién es responsable de escanear, cuándo se revisan los

datos y cómo se responde a alertas de hipoglucemia o hiperglucemia.

Uno de los temas más discutidos fue la configuración de alarmas. Esta función está disponible solo cuando el FSL2 Plus se utiliza con la aplicación FreeStyle LibreLink; con lector, funciona como isCGM sin alarmas automáticas. Las alarmas aportan seguridad, pero pueden generar ansiedad si se activan en exceso; se recomienda personalizarlas

según el perfil glucémico y las rutinas familiares. Cuando se cuenta con materiales de apoyo de hospitales, asociaciones o grupos de pacientes, estos pueden ser útiles para reforzar lo aprendido. La experiencia internacional ha demostrado que el éxito en el uso de tecnología en diabetes depende más del acompañamiento educativo que del dispositivo en sí (Tabla 2).

Tabla 2. Recomendaciones sobre educación y acompañamiento en el uso de FSL2 Plus

Recomendación 6. Se debe ofrecer educación estructurada a todo paciente y familia que inicie FSL2 Plus, incluyendo el modo con aplicación móvil (alarmas en tiempo real) y el modo con lector (sin alarmas, requiere escaneo), así como la resolución de problemas.

Recomendación 7. Desde el inicio, se deben establecer expectativas claras sobre el rol de los padres, cuidadores y del propio paciente en la interpretación y respuesta a los datos del dispositivo.

Recomendación 8. La configuración de alarmas (disponible únicamente con FSL2 Plus + app) debe personalizarse para evitar la sobrecarga de alertas. Cuando se utilice con lector, se debe instruir sobre la frecuencia adecuada de escaneo.

Recomendación 9. Es recomendable complementar la educación médica con recursos comunitarios, materiales digitales o talleres grupales, cuando estén disponibles.

Fuente: elaboración propia.

Objetivos personalizados del tratamiento y uso de métricas de MCG

El panel resaltó la importancia de definir objetivos terapéuticos individualizados desde el inicio del tratamiento, considerando no solo la edad del paciente y el tiempo desde el diagnóstico, sino también su contexto psicosocial, escolar y familiar. Las métricas derivadas del MCG, como el TIR, el TBR, el TAR y el coeficiente de variación (CV), fueron reconocidas como herramientas fundamentales para evaluar el control glucémico más allá de la HbA1c, especialmente en población pediátrica.

Se adoptó como referencia el consenso internacional en métricas de MCG, que sugiere

un TIR $\geq 70\%$, un TBR $< 4\%$, un TAR $< 25\%$ y un CV $\leq 36\%$ como metas generales para niños y adolescentes con diabetes tipo 1 (2, 20). Estas cifras deben ajustarse según la etapa de desarrollo del paciente y su riesgo de hipoglucemia. El uso de estas métricas permite tomar decisiones más oportunas, realizar ajustes del tratamiento y orientar la educación, incluso en niños con buen control aparente basado solo en la HbA1c.

El panel también recomendó que los profesionales de la salud revisen las gráficas del Perfil Ambulatorio de Glucosa (AGP, por sus siglas en inglés) en cada consulta y discutan los hallazgos con la familia. Esta práctica favorece la comprensión de los patrones glucémicos, mejora la adherencia y fortalece el vínculo entre los equipos de atención y

los cuidadores. En casos donde el acceso al sistema FSL2 Plus es limitado, se sugirió priorizar su uso

en pacientes que no alcanzan sus metas de TIR o que presentan alta variabilidad glucémica (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones sobre objetivos personalizados y uso de métricas de MCG

Recomendación 10. Los objetivos de control deben ser definidos de manera individualizada desde el inicio del tratamiento.

Recomendación 11. Se recomienda utilizar el TIR, el TBR, el TAR y el CV como indicadores clave de control glucémico.

Recomendación 12. Las metas recomendadas son un TIR ≥ 70 %, un TBR < 4 %, un TAR < 25 % y un CV ≤ 36 %, adaptadas al contexto clínico de cada paciente.

Recomendación 13. Se debe revisar el perfil glucémico (AGP) de forma regular en consulta y discutirlo con la familia.

Fuente: elaboración propia.

Soporte psicosocial y calidad de vida en el uso de FSL2 Plus

El manejo de la DT1 en la infancia y adolescencia no puede centrarse exclusivamente en el control glucémico. La calidad de vida, el bienestar emocional y la dinámica familiar influyen profundamente en la adherencia al tratamiento y en los resultados clínicos. Por eso, el panel incluyó un conjunto de recomendaciones enfocadas en el soporte psicosocial, con especial atención a la autonomía progresiva de los adolescentes y al impacto que el monitoreo constante puede tener en la vida cotidiana.

Se recomendó evaluar la calidad de vida al menos una vez al año utilizando herramientas validadas, como el módulo para diabetes PedsQL, el cual permite monitorear el impacto emocional del tratamiento y detectar a tiempo dificultades relacionadas con el uso de la tecnología. Este enfoque se alinea con las recomendaciones de la ADA y la ISPAD, que reconocen el rol clave de la salud emocional en la diabetes pediátrica (2, 21).

También se planteó la necesidad de un acompañamiento psicoterapéutico que ofrezca

apoyo emocional a las familias, especialmente en momentos de transición como la adolescencia o el reciente diagnóstico. Se subrayó que el monitoreo continuo puede generar tensiones en la relación entre padres e hijos, sobre todo en el manejo de alarmas (cuando el FSL2 Plus se usa con la aplicación móvil) y en la privacidad de los datos. Incluir espacios de escucha, consejería y estrategias de comunicación puede aliviar estos conflictos.

Asimismo, se discutió la importancia de reducir el estigma asociado al uso de dispositivos. Campañas educativas en escuelas, actividades grupales entre adolescentes con diabetes y el respaldo de equipos de salud pueden ayudar a normalizar el uso del FSL2 Plus y fortalecer la autoeficacia de los pacientes. En este sentido, el uso de herramientas virtuales y modalidades de atención como la telemedicina puede facilitar el seguimiento emocional y educativo, especialmente en regiones con dificultades de acceso o en contextos de alta demanda familiar y laboral, como se evidenció durante y después de la pandemia por COVID-19 (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones sobre soporte psicosocial y calidad de vida

Recomendación 14. Se debe evaluar la calidad de vida al menos una vez al año mediante instrumentos validados.

Recomendación 15. Se recomienda ofrecer acompañamiento psicoterapéutico a las familias y a los pacientes, especialmente en la adolescencia.

Recomendación 16. Es importante promover la autonomía progresiva del paciente en el uso del dispositivo, respetando su privacidad.

Recomendación 17. Se deben implementar estrategias para reducir el estigma y favorecer la integración social del uso de la tecnología.

Fuente: elaboración propia.

Articulación del cuidado y sistemas de apoyo en salud

La implementación efectiva del sistema FSL2 Plus no depende solo de la elección del dispositivo o de la educación inicial. Requiere también que las instituciones de salud integren esta tecnología en sus protocolos clínicos, faciliten el seguimiento estructurado y promuevan el trabajo colaborativo entre niveles de atención. El panel coincidió en la necesidad de establecer rutas claras para la interpretación de datos, la revisión periódica de métricas y la coordinación entre médicos generales, pediatras, endocrinólogos y otros profesionales del equipo.

Uno de los puntos clave discutidos fue la inclusión del monitoreo continuo de glucosa en los programas regulares de atención en diabetes. La experiencia internacional y local muestra que cuando los pacientes forman parte de un equipo multidisciplinario con atención continua, el uso de tecnología se traduce en mejores resultados clínicos, mayor satisfacción y empoderamiento del usuario

frente a la enfermedad. En especial, se recomendó asegurar una valoración por endocrinología pediátrica al menos cada tres meses, con revisión del perfil glucémico y ajuste del tratamiento.

Además, se sugirió promover la formación continua del personal de la salud en el uso e interpretación de datos del FSL2 Plus, incluyendo las diferencias operativas entre sus dos modalidades (con aplicación móvil o con lector), y desarrollar protocolos de educación estructurada con materiales validados. Este tipo de organización facilita la adopción sostenible de la tecnología y reduce la carga sobre las familias, que, en muchos casos, asumen solas el seguimiento diario del tratamiento.

Finalmente, se recomendó favorecer la interoperabilidad entre plataformas clínicas cuando sea posible, de modo que los datos del FSL2 Plus puedan integrarse a las historias clínicas electrónicas o compartirse fácilmente entre profesionales tratantes. Esto es especialmente útil en regiones donde el paciente es atendido por distintos prestadores de servicios (Tabla 5).

Tabla 5. Recomendaciones sobre articulación del cuidado y sistemas de apoyo en salud

Recomendación 18. Las instituciones deben integrar el MCG en sus protocolos de atención, incluyendo la interpretación de métricas, la revisión periódica y el ajuste de tratamiento.
Recomendación 19. Se recomienda que los pacientes accedan a valoración por endocrinología pediátrica al menos cada 3 meses, con revisión de datos del dispositivo.
Recomendación 20. Deben establecerse programas de atención multidisciplinaria que incluyan educación diabetológica, soporte emocional y coordinación entre niveles de atención.
Recomendación 21. Es necesario promover la formación continua de profesionales de la salud en el uso del FSL2 Plus (incluyendo sus dos modalidades de funcionamiento) y en la interpretación de datos de monitoreo.
Recomendación 22. Se recomienda facilitar el intercambio de datos clínicos entre equipos tratantes, asegurando la continuidad del cuidado incluso en diferentes niveles de atención.

Fuente: elaboración propia.

Conclusión

Este documento local, basado en una metodología de grupo nominal y evidencia actualizada, propone una hoja de ruta para la implementación del FSL2 Plus en niños y adolescentes con DT1 en Colombia. Las recomendaciones se fundamentan en evidencia con FSL2 y se extrapolan al FSL2 Plus, que ofrece un MARD del 8,2 % (adultos) / 8,1 % (≥ 2 años) y 15 días de uso, con dos modalidades: aplicación móvil (rtCGM con alarmas) o lector (isCGM sin alarmas). Las recomendaciones integran la mejor evidencia disponible y la experiencia clínica local, considerando barreras de acceso, diversidad familiar, necesidades educativas y las características técnicas del dispositivo disponible en Colombia.

Dado su enfoque participativo, contextualizado y basado en evidencia, estas orientaciones podrían ser útiles como referencia para otros países de América Latina con sistemas de salud fragmentados, retos similares de acceso a tecnología y poblaciones pediátricas con barreras estructurales en el manejo de la diabetes tipo 1.

Fortalezas y limitaciones del documento

Una de las principales fortalezas del trabajo es el uso de una metodología estructurada de grupo nominal, que permitió integrar la evidencia científica más reciente con la experiencia clínica de especialistas en endocrinología pediátrica en Colombia. La discusión basada en escenarios clínicos realistas facilitó la formulación de recomendaciones aplicables en contextos diversos del país. Asimismo, el respaldo de estudios de alta calidad metodológica y guías internacionales fortaleció la validez de las recomendaciones.

Entre las limitaciones, se reconoce el tamaño reducido del panel, compuesto por seis subespecialistas, lo cual podría limitar la representatividad de todas las regiones del país o de otros perfiles profesionales implicados en el manejo de la diabetes pediátrica. No se incluyeron pacientes ni cuidadores en el proceso, lo que restringe la incorporación directa de sus perspectivas. Además, aunque se realizó una revisión sistemática previa, no se utilizó una herramienta formal de evaluación de calidad de los estudios incluidos. Estas limitaciones

deben considerarse al interpretar y aplicar los resultados, y futuras actualizaciones podrían beneficiarse de una participación más amplia y diversa.

Adicionalmente, este documento se basa en evidencia científica de FreeStyle Libre 2, mientras que el dispositivo comercializado en Colombia es FreeStyle Libre 2 Plus. Aunque ambos pertenecen a la misma familia y el FSL2 Plus presenta mejoras (MARD del 8,2 % en adultos y del 8,1 % en ≥ 2 años; 15 días de uso), estas diferencias podrían influir en la implementación clínica. El FSL2 Plus puede operar como rtCGM con aplicación móvil (alarmas automáticas) o como isCGM con lector (sin alarmas), lo que debe considerarse al aplicar recomendaciones relacionadas con las alarmas. Se requieren estudios locales que evalúen específicamente el desempeño y los resultados clínicos del FSL2 Plus en población pediátrica colombiana.

Contribución de los autores

Paola Durán: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), aprobación del manuscrito final; María Beatriz Suárez: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), aprobación del manuscrito final; Audrey Mary Matallana R: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), aprobación del manuscrito final; Camila Céspedes: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), aprobación del manuscrito final; Juan Pablo Llano: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), aprobación del manuscrito final; Estefanía Pinzón Serrano: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original) y aprobación del manuscrito final.

Declaración de fuentes de financiación

El fabricante del sistema FreeStyle Libre 2 Plus (Abbott) facilitó el espacio físico para la sesión presencial y cubrió los honorarios del equipo

metodológico independiente (*EpiThink Health Consulting*), encargado de la revisión de la evidencia, la moderación de la reunión y la sistematización del documento.

Abbott no intervino en los contenidos discutidos ni en la formulación de las recomendaciones. El proceso de construcción de las recomendaciones se desarrolló de forma autónoma y el manuscrito final fue ajustado, revisado y aprobado por los especialistas clínicos autores, sin conflictos de interés ni influencia externa en las conclusiones.

Conflictos de interés

Todos los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el contenido de este manuscrito. La independencia académica y clínica de los participantes fue garantizada durante todo el proceso.

Implicaciones éticas

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría “sin riesgo”, ya que corresponde a una opinión de expertos de base documental, que no implica ninguna intervención.

Uso de inteligencia artificial (IA)

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

Declaración de datos

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

Agradecimientos

Los autores agradecen a EpiThink Health Consulting la construcción de la primera versión del manuscrito y su apoyo editorial.

Referencias

- [1] Edge J, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, *et al.* An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child.* 2017;102(6):543–549. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311530>
- [2] Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, Papsch M, Thon A, Heidtmann B, *et al.* Reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes during the first year of continuous glucose monitoring: A multicenter analysis of 3,553 subjects from the DPV registry. *Diabetes Care.* 2020;43(3):e40–42. <https://doi.org/10.2337/dc19-1358>
- [3] Landau Z, Abiri S, Gruber N, Levy-Shraga Y, Brenner A, Lebenthal Y, *et al.* Use of flash glucose-sensing technology (FreeStyle Libre) in youth with type 1 diabetes: AWeSoMe study group real-life observational experience. *Acta Diabetol.* 2018;55(12):1303–1310. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1218-8>
- [4] Klonoff DC, Gabbay M, Moon SJ, Wilmot EG. Importance of FDA-integrated continuous glucose monitors to ensure accuracy of continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2025;19(5):1392–1399. <https://doi.org/10.1177/19322968241250357>
- [5] Krakauer M, Travassos S, Rodacki M, Gabbay MAL, Vianna AGD, Scharf M, *et al.* Glucose alarms approach with flash glucose monitoring system: A narrative review of clinical benefits. *Diabetol Metab Syndr.* 2025;17(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01797-3>
- [6] Alva S, Bailey T, Brazg R, Budiman ES, Castorino K, Christiansen MP, *et al.* Accuracy of a 14-day factory-calibrated continuous glucose monitoring system with advanced algorithm in pediatric and adult population with diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):70–77. <https://doi.org/10.1177/1932296820958754>
- [7] Así Vamos en Salud. Cobertura de afiliación 7/11/2024 [Internet]. Bogotá: Así Vamos en Salud; 2024 [citado 30 abr 2025]. Disponible en: <https://www.asivamosensalud.org/publicaciones/noticias-especializadas/cobertura-de-afiliacion-7112024>
- [8] Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE). Health at a Glance 2023 [Internet]. París: OCDE; 2023 [citado 30 abr 2025]. Disponible en: https://www.oecd.org/content/dam/oecd/en/publications/reports/2023/11/health-at-a-glance-2023_e04f8239/7a7afb35-en.pdf
- [9] Mejia E, Lewis AGC, Garcés-Palacio IC, Hernandez DM, Chamberlain RM, Soliman AS. Relationship between universal health insurance benefits and prostate cancer mortality in Colombia. *BMC Public Health.* 2024;24:2667. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-20117-4>
- [10] Espinosa O, Friebe R, Bejarano V, Arias ML, Husereau D, Smith A. Study on the concentration, distribution, and persistence of health spending for the contributory scheme in Colombia. *BMC Health Serv Res.* 2024;24:1225. <https://doi.org/10.1186/s12913-024-11636-2>
- [11] Allen J, Dyas J, Jones M. Building consensus in health care: A guide to using the nominal group technique. *Br J Community Nurs.* 2004;9(3):110–114. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2004.9.3.12432>
- [12] Van de Ven AH, Delbecq AL. The nominal group as a research instrument for exploratory health studies. *Am J Public Health.* 1972;62(3):337–342. <https://doi.org/10.2105/AJPH.62.3.337>
- [13] Suárez-Ayala DV, Forero-Ronderos C, Coll M, Duran P, Cespedes C, Suárez-Ayala DV, *et al.* Continuous glucose monitoring. Which is the evidence in children? *Andes Pediatr.* 2021;92(4):617–625. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i4.2973>
- [14] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2020 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes.*

- 2020;38(1):10–38. <https://doi.org/10.2337/cd20-as01>
- [15] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: standards of care in diabetes–2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S126–144. <https://doi.org/10.2337/dc24-S007>
- [16] DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, *et al.* ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl 27):105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
- [17] Libman I, Haynes A, Lyons S, Pradeep P, Rwagasor E, Tung JY, *et al.* ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160–1174. <https://doi.org/10.1111/pedi.13454>
- [18] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- [19] Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, Cardona-Hernandez R, Giani E, Hendrieckx C, *et al.* ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1390–1405. <https://doi.org/10.1111/pedi.13451>
- [20] Wright LAC, Hirsch IB. Metrics beyond hemoglobin A1C in diabetes management: Time in range, hypoglycemia, and other parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017;19(Suppl 2):S16–S26. <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0029>
- [21] Jefferies CA, Boucsein A, Styles SE, Chamberlain B, Michaels VR, Crockett HR, *et al.* Effects of 12-Week Freestyle Libre 2.0 in children with type 1 diabetes and elevated HbA1c: A multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(12):827–835. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0292>

Notas

Apuntes

Prolevo®

LEVOTIROXINA SÓDICA



Eficacia sin restricciones

Única Levotiroxina en CBG con Tecnología **gelcore**®

Eficacia terapéutica garantizada aún con la ingesta de alimentos.^{1,2}



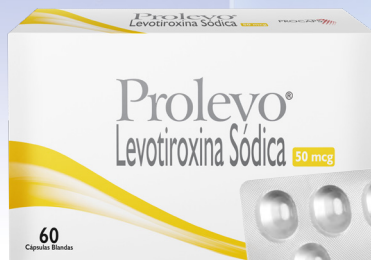
Sin las restricciones de ayuno el 66% de los pacientes mejoraron su calidad de vida.⁶



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 K, 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, Bricotti 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 L, 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, Scusa 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, Benvenga 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, Sterman AB, Lavan M. Retrospective Study of Patients Switched from 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. Benvenga 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.

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

Notas

[illegible]

Apuntes

[illegible]

Apuntes

Notas

Apuntes

Download here in English



[Authors Guidelines](#)

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI
en ampolla bebibile



La presentación **iDeal** de Vitamina **D**
en altas **Dosis** para prevención
y tratamiento de la deficiencia de **Vitamina D**



Ampolla bebibile 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.



MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

Caja x 4
Ampollas
INVIMA 2022M-0017880-R1



Lilly

A MEDICINE COMPANY

una vez a la semana

mounjaro[®]
(tirzepatida)

¿LISTO PARA CONOCER EL EFECTO MOUNJARO[®]?

Proporción de pacientes que lograron:^{1,2}

1 HbA1c < 5,7%

2 Reducción de peso ≥10%

3 Sin hipoglucemia grave o clínicamente significativa^a

Mounjaro[®] 5 mg



16%

Mounjaro[®] 10 mg



36%

Mounjaro[®] 15 mg



41%

Semaglutida 1 mg



9%

Mounjaro[®] 10 mg ayudó a **cuatro** veces más pacientes que semaglutida 1 mg a lograr un criterio de valoración compuesto.¹

YA DISPONIBLE



7.5 mg/0.5 mL

10 mg/0.5 mL

En el programa de Desarrollo clínico de DT2, el cambio de peso fue un desenlace secundario. MOUNJARO[®] está indicado para el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glucémico adecuado: Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glucémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina. Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en quienes metformina está contraindicada o no se tolera.

Limitaciones del uso: MOUNJARO[®] no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de pancreatitis. [ver sección Advertencias y precauciones en la IPP]. MOUNJARO[®] no está indicado para el uso en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

^a Hipoglucemia definida como glucosa en sangre <54 mg/dL. Hipoglucemia grave caracterizada por alteración del estado mental y/o físico que requiere asistencia para el tratamiento de la misma.

En SURPASS-2, la combinación de HbA1c <5,7%, sin hipoglucemia y ≥10% de pérdida de peso fue un análisis post hoc no controlado por error tipo I. Análisis basado en datos de estimación de eficacia, población mITT. El número de pacientes incluidos en el conjunto de datos del análisis de estimación de eficacia para Mounjaro 5 mg, 10 mg, 15 mg y Semaglutida 1 mg fue 461, 459, 464 y 461, respectivamente.

¹Lingvay I, Cheng AY, Levine JA, et al. Achievement of glycaemic targets with weight loss and without hypoglycaemia in type 2 diabetes with the once-weekly glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide: a post hoc analysis of the SURPASS-1 to -5 studies. Diabetes Obes Metab. 2022;25(4):965-974. doi:10.1111/dom.14943 ² Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021;385(6)(Incl Suppl Append):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519

PP-TR-CO-0405 Abril 2026 | Material exclusivo para profesionales de la salud.



ESCANEE EL QR PARA
VER LA INFORMACIÓN
PARA PRESCRIBIR (IPP)