L-ISSN: 2389-9786
E-ISSN: 2805-5853

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

http://revistaendocrino.org/

Volumen 13, número 3, 2026

En esta edición

Redifferentiation in radioiodine-refractory thyroid cancer: Is restoring iodine uptake enough?

Aceptabilidad de aplicaciones móviles cardiovasculares en servicios especializados de Ibagué: estudio exploratorio transversal

Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis

"Mano diabética": complicaciones de la mano en personas con diabetes

Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in bone physiology and pathophysiology: A narrative review

Índice de masa corporal y hemoglobina glucada en el síndrome metabólico: estrategias alternativas para la predicción del riesgo cardiovascular

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada

Matilde Mizrachi de Bernal: mujer pionera en investigación de las hormonas en Colombia

Clinical management of homozygous familial hypercholesterolemia: Perspectives from an expert panel

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

OZEMPIC®

SOLO HAY UNO

El control no es la única meta, la protección integral es todo



Respaldo científico

Semaglutida, el único y primer arGLP-1 que ha demostrado **muy alta eficacia** con beneficio cardiovascular y renal comprobado.[1-3]

Acceso

Semaglutida, la única molécula de muy alta eficacia incluida en el PBS.[4-5+]

Versatilidad

Semaglutida, disponible en presentación inyectable y oral.*[3,6]

OZEMPIC® semaglutida inyectable SEMANAL

Información para prescribir el producto escaneando el **código QR**

RYBELSUS® semaglutida tabletas

Información para prescribir el producto escaneando el **código QR**

Los modelos no son pacientes reales y las situaciones mostradas no reflejan su experiencia.
*La presentación inyectable se comercializa bajo la marca Ozempic® y la presentación oral bajo la marca Rybelsus®, ambas indicadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). +La inclusión en PBS es solo para diabetes.
arGLP-1: Agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

1. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med.2016;375(19):1834–1844.
2. Perkovic, Vlado, et al. "Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes." New England Journal of Medicine 391.2 (2024):109-121.
3. Ozempic® información para prescribir aprobada para Colombia.
4. American Diabetes Association. (2026). Introduction: Standards of Care in Diabetes—2026. Diabetes Care, 49(Suppl. 1), S1–S4. https://doi.org/10.2337/dc26-S001 .
5. Resolución 2765 de 2025 Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia.
6. RYBELSUS® 3, 7, 14 mg tabletas -IPP basado en CCDS versión aprobada por Vlado, et al. "Effects of semaglutide on chronic kidney INVIMA, Colombia.

Esta información va dirigida exclusivamente a su destinatario. Su distribución u otros usos se encuentran estrictamente prohibidos. 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. **CO26OZM00066. Publimed: 2024007908**

novo nordisk®

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Tabla de contenidos

Editorial

Redifferentiation in radioiodine-refractory thyroid cancer: Is restoring iodine uptake enough?
Fabian Pitoia — 354

Artículos originales

Aceptabilidad de aplicaciones móviles cardiovasculares en servicios especializados de Ibagué: estudio exploratorio transversal
Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Kelly Dayana Canacue García, Jarleidys Molina Quintero, Ana María Díaz Aldana, José Manuel Tenorio Vega — 357

Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis
Carlos Eduardo Jiménez-Canizales, Rafael Parra-Medina, Cesar Payan-Gómez, Carlos Hernán Calderón Franco, Roberta Modica, Elio Benevento, Alfredo Ernesto Romero-Rojas, Mireya Tapiero García, Juan Felipe Pérez Echavarría — 378

Revisión

"Mano diabética": complicaciones de la mano en personas con diabetes
Fabiola Prado Barragan de Nitsch — 402

Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in bone physiology and pathophysiology: A narrative review
Saúl Ernesto Cifuentes-Mendiola, Itzayana Martín del Campo-Lozano, Ana Lilia García-Hernández — 422

Índice de masa corporal y hemoglobina glucada en el síndrome metabólico : estrategias alternativas para la predicción del riesgo cardiovascular
Anna Gabriela Di Berardinis Hanna, María Alejandra Nieto Rojas, Isabela Álvarez Rivas, Isabella Peña Rendón, Laura González Cabrera, Paula Gómez Jaramillo, Natalia Avellaneda Perdigón, Lucy Amparo Russi, Luis Gustavo Celis Regalado — 438

Caso clínico

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2
William Rojas-Garcia, Henry Tovar-Cortes, Maria Camila Gonzalez Calderon, María Clara Ospino Guerra, Ana Maria Herrera-Parra — 456

Página del residente

Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada
Maria Clara Ospino Guerra, Carolina Andrea Herrera Perlaza, William Rojas García, Natalia Andrea González Macías — 466

Historia de la Endocrinología

Matilde Mizrachi de Bernal: mujer pionera en investigación de las hormonas en Colombia
Luz Ángela Casas Figueroa — 479

Consensos

Clinical management of homozygous familial hypercholesterolemia: Perspectives from an expert panel
Álvaro J Ruiz, Rafael Campo-Torrenegra, Claudia Monsalve-Arango, Mauricio Coll-Barrios, Julián Gil-Forero, Juan E. Gómez-Mesa, Harry Pachajoa, Carolina Rivera, Alejandro Roman-Gonzalez, Martha L. Tamayo, Hernando Vargas-Uricoechea — 486

Política editorial — 524

Créditos

Editor general
Enrique Ardila Ardila, MD. (Bogotá, Colombia)

Editores científicos asociados

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

Comité editorial y científico

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

Junta Directiva ACE 2025 – 2027

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

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

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

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

Coordinación Editorial

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

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

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

Corrección, diseño, diagramación y artes finales

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

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1116

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Editorial

Redifferentiation in radioiodine-refractory thyroid cancer: Is restoring iodine uptake enough?

Fabian Pitoia[1]

[1]División Endocrinología, Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

How to cite this article: Pitoia F. Redifferentiation in radioiodine-refractory thyroid cancer: Is restoring iodine uptake enough? Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e1116. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1116

Submitted: 24/September/2026 **Accepted:** 28/September/2026 **Published:** 30/September/2026

Radioiodine (RAI) refractoriness represents a major turning point in the natural history of differentiated thyroid cancer (DTC). Loss of iodine avidity may reflect suppression of the molecular machinery responsible for iodine transport and metabolism, frequently driven by constitutive activation of the MAPK pathway. Pharmacologic inhibition of this pathway has therefore generated considerable interest as a strategy to restore thyroid differentiation and potentially re-enable treatment with RAI. The systematic review and meta-analysis published in this issue offers a useful opportunity to reconsider what redifferentiation has actually achieved so far and what remains uncertain (1). In the present meta-analysis, short-term MAPK inhibition restored detectable RAI uptake in 62.3% of patients, although the proportion decreased when a more stringent therapeutic dosimetric threshold was applied (1). Across prospective studies, depending on the molecular context, treatment regimen, imaging methodology, and definition of successful redifferentiation, restoration of iodine uptake has ranged from approximately 60% to more than 90% (2-4). In the MERAIODE trial, diagnostic RAI uptake was restored in 65% of patients, whereas abnormal uptake was observed in 95% of post-treatment scans, following dabrafenib plus trametinib (3).

However, restoring iodine uptake and restoring RAI sensitivity are not necessarily equivalent. This distinction is probably the central question surrounding redifferentiation today. Structural responses are consistently less frequent than restoration of iodine avidity. In prospective studies, objective responses after subsequent RAI therapy have been variable and generally less frequent than restoration of iodine uptake (2-4). In MERAIODE, the 6-month partial response rate was 38% in *BRAF* V600E-mutated tumors and 20% in the RAS-mutated cohort (3-4).

It remains uncertain whether this strategy changes the long-term natural history of RAI-refractory DTC. As emphasized by the current systematic review, none of the eligible studies provided a hazard ratio allowing for a quantitative assessment of progression-free survival, while overall survival data remain immature (1). The available studies are small, predominantly single-

Correspondence: Fabian Pitoia, Universidad de Buenos Aires, Avenida Córdoba 2351, barrio de Recoleta, ciudad de Buenos Aires, Argentina. Correo-e: fabian@pitoia.com

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

arm phase I/II trials, and therefore cannot determine whether the observed disease control results from MAPK inhibition itself, subsequent RAI administration, or their combination. For now, restored uptake should therefore be viewed as a surrogate endpoint, not as proof of long-term clinical benefit. The molecular basis of redifferentiation is also likely to be more complex than the presence or absence of a specific driver mutation. McGoron, Gulec and colleagues recently showed substantial heterogeneity in the expression of genes involved in iodine metabolism among DTCs, including tumors sharing the same oncogenic driver (5). *BRAF* V600E-driven tumors exhibited greater suppression of the RAI theranostic transcriptome than *RAS*-driven tumors, but considerable variability existed within both molecular groups. These observations support the concept that genotype alone may be insufficient to predict which tumors can be functionally redifferentiated. Future approaches incorporating molecular and functional differentiation profiles may eventually help us better select patients than mutation status alone. Our own recent experience also reflects this variability. Among four patients with metastatic *BRAF* V600E-mutated papillary thyroid carcinoma treated with a short, 30-day course of dabrafenib, three recovered RAI uptake, whereas structural or biochemical benefit was observed in only two (6).

Redifferentiation may not be restricted to *BRAF*- or *RAS*-driven tumors. Selective inhibition of oncogenic fusions has produced similar observations. Larotrectinib restored RAI uptake in patients with NTRK-rearranged RAI-refractory thyroid cancer (7), while cases harboring NTRK or RET fusions have shown restoration of iodine avidity after treatment with larotrectinib or selpercatinib (8). More recently, durable structural and biochemical responses following selpercatinib-induced redifferentiation and subsequent RAI therapy have also been reported in *RET* fusion-positive disease (9). Although the evidence remains limited and is based largely on small series and case reports, prospective studies are now evaluating fusion-directed redifferentiation strategies, including selpercatinib followed by RAI in *RET* fusion-positive DTC (10).

The real challenge in redifferentiation is to identify in whom this restored uptake will translate into meaningful and durable clinical benefit. We also need to define when in the course of RAI-refractory DTC it should be considered, how restored uptake should be quantified, and whether adequate tumor dosimetry is ultimately achieved. Redifferentiation has opened a therapeutic window in RAI-refractory DTC; whether it changes outcomes is the question prospective trials now need to answer.

Ethical statement

The author declares that this manuscript does not raise any ethical issues.

Conflicts of interest

The author certifies that there are no conflicts of interest related to the content of this manuscript.

Funding statement

The author received no specific funding from public sector agencies, the commercial sector, or non-profit entities.

Data availability statement

No new data were generated or analyzed in this article; therefore, data sharing is not applicable to this article.

Use of artificial intelligence

The author declares that no artificial intelligence tools were used in the preparation, writing, or analysis of this manuscript.

References

[1] Jiménez-Canizales CE, Parra-Medina R, Payan-Gómez C, Calderón Franco CH, Modica R, Benevento E, et al. Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.

2026;13(3):e1055. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1055

[2] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med. 2013;368(7):623-632. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288

[3] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A Phase II redifferentiation trial with dabrafenib-trametinib and 131I in metastatic radioactive iodine refractory BRAF p.V600E-mutated differentiated thyroid cancer. Clin Cancer Res. 2023;29(13):2401-2409. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0046

[4] Leboulleux S, Benisvy D, Taieb D, Attard M, Bournaud C, Terroir-Cassou-Mounat M, et al. MERAIODE: A Phase ii redifferentiation trial with trametinib and 131I in metastatic radioactive iodine refractory RAS-mutated differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2023;33(9):1124-1129. https://doi.org/10.1089/thy.2023.0240

[5] McGoron AJ, Garcia JM, Uluvar B, Gulec SA. Thyroid differentiation profile for differentiated thyroid cancer. Endocr Oncol. 2025;5(1):e240072. https://doi.org/10.1530/EO-24-0072

[6] Pitoia F, Jerkovich F, Rodrigo M, Woniatczuk N, Abelleira E. Short-Term BRAF inhibition with dabrafenib induced redifferentiation in a subset of patients with BRAF V600E-mutant papillary thyroid carcinoma. Endocrine. 2026;91:17. https://doi.org/10.1007/s12020-025-04518-y

[7] Groussin L, Theodon H, Bessiene L, Bricaire L, Bonnet-Serrano F, Cochand-Priollet B, et al. Redifferentiating effect of larotrectinib in NTRK-rearranged advanced radioactive-iodine refractory thyroid cancer. Thyroid. 2022;32(5):594-598. https://doi.org/10.1089/thy.2021.0524

[8] Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. J Clin Invest. 2021;131(18):e144847. https://doi.org/10.1172/JCI144847

[9] Tarasova VD, Chung CH, Agosto Salgado S. Durable response to redifferentiation in a patient with metastatic NCOA4:RET fusion-driven papillary thyroid cancer. JCEM Case Rep. 2025;3(6):luaf054. https://doi.org/10.1210/jcemcr/luaf054

[10] ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier NCT06458036, Selpercatinib pre-RAI in patients with RET fusion thyroid cancer (RAISE trial); [cited 2026 Sep 27]. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06458036

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1050

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Artículo original

Aceptabilidad de aplicaciones móviles cardiovasculares en servicios especializados de Ibagué: estudio exploratorio transversal

Carlos Eduardo Jiménez-Canizales[1], Kelly Dayana Canacue García[1], Jarleidys Molina Quintero[2], Ana María Díaz Aldana[1], José Manuel Tenorio Vega[1]

[1]Grupo y semillero de investigación ENDOCARDIO +, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia.
[2]Grupo de investigación Giofop, escuela de Optometría, Universidad del Sinú, Cartagena, Bolívar, Colombia.

Cómo citar: Jiménez-Canizales CE, Canacue García KD, Molina Quintero J, Díaz Aldana AM, Tenorio Vega JM. Aceptabilidad de aplicaciones móviles cardiovasculares en servicios especializados de Ibagué: estudio exploratorio transversal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e1050. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1050

Recibido: 26/Abril/2026 **Aceptado:** 31/Agosto/2026 **Publicado:** 29/Septiembre/2026

Resumen

Contexto: la enfermedad cardiovascular representa el 31 % de los fallecimientos globales y el 30 % de la mortalidad en Colombia. El Tolima presenta la mayor mortalidad por enfermedades isquémicas cardíacas (184,9 frente a 155,3 a nivel nacional por 100 000 habitantes); por lo tanto, las estrategias tradicionales de prevención enfrentan limitaciones de accesibilidad.

Objetivo: caracterizar la disposición hacia el uso de aplicaciones móviles para la vigilancia y prevención cardiovascular, así como las funcionalidades preferidas y las barreras percibidas en una muestra de pacientes de un centro especializado en Ibagué, como insumo exploratorio preliminar para el futuro desarrollo de una herramienta tecnológica en este ámbito.

Métodología: se hizo un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo y transversal en un centro especializado de Ibagué desde febrero hasta junio del 2025. Se seleccionaron 137 participantes (IC 90 %; 5 % error) mediante un muestreo no probabilístico. Se desarrolló un instrumento validado mediante revisión sistemática con cinco secciones.

Resultados: se tomó una muestra en la que el 68,6 % correspondió a mujeres y el 50,4 % a personas mayores de 50 años. La prevalencia de factores de riesgo fue la siguiente: hipertensión (22,6 %), diabetes (19 %) y dislipidemia (43,1 %). El 75,2 % cumplió las recomendaciones de actividad física y el 8,8 % presentó tabaquismo. El 97,8 % manifestó disposición para usar aplicaciones móviles de prevención cardiovascular. Las funcionalidades preferidas fueron el monitoreo de la presión arterial (29,9 %) y los recordatorios para el uso de medicamentos (28,5 %). Las barreras principales fueron la dificultad de uso (51,8 %) y el desconocimiento de las funcionalidades (29,2 %).

Destacados

- La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en Colombia. El departamento del Tolima registra una alta mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca.
- En un centro especializado de Ibagué, el 97,8 % de los participantes expresó disposición a utilizar aplicaciones móviles para la prevención cardiovascular.
- Las funcionalidades más valoradas fueron el monitoreo de presión arterial y los recordatorios de medicamentos y citas; mientras que la principal barrera percibida fue la dificultad de uso.
- El instrumento utilizado mostró limitaciones importantes de confiabilidad interna, por lo que los resultados se consideran exploratorios y no generalizables a la población general.

Correspondencia: Kelly Dayana Canacue García, Carrera 5 n.º 29-32, Centro Comercial la Quinta, Oficina 278 Mezanine, Ibagué (Tolima), Colombia. Correo-e: canacueg92@gmail.com

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

Conclusiones: en esta muestra especializada, se observó disposición favorable hacia las aplicaciones móviles (97,8 %), lo que requiere validación con instrumentos robustos y un muestreo representativo.

Palabras clave: enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión, aplicaciones móviles, prevención primaria, prevención cardiovascular, estudios transversales.

- Los hallazgos proporcionan una base preliminar para el diseño y la validación de herramientas digitales para la prevención cardiovascular adaptadas al contexto local.

Acceptance of Cardiovascular Mobile Apps in Specialized Healthcare Services in Ibagué: A Cross-Sectional Exploratory Study

Abstract

Introduction: Cardiovascular disease accounts for 31% of global deaths and 30% of mortality in Colombia. Tolima has the highest mortality rate from ischaemic heart disease (184.9 vs. 155.3 nationally per 100,000 inhabitants), meaning that traditional prevention strategies face accessibility limitations.

Objective: To design an exploratory base in a specialised centre to create a technological tool for the surveillance and prevention of cardiovascular disease in Ibagué 2025.

Methods: cross-sectional study in a specialised centre in Ibagué, between February and June 2025. A total of 137 participants (90% CI; 5% error) were selected using non-probabilistic sampling. A validated instrument was developed through systematic review, with five sections.

Results: sample: 68.6% women, 50.4% over 50 years of age. Prevalence of risk factors: hypertension (22.6%), diabetes (19%) and dyslipidaemia (43.1%). 75.2% complied with physical activity recommendations, 8.8% were smokers. 97.8% expressed willingness to use mobile applications for cardiovascular prevention. Preferred functionalities: blood pressure monitoring (29.9%) and medication reminders (28.5%). Main barriers: difficulty of use (51.8%) and lack of functional knowledge (29.2%).

Discussion: This study showed a favourable willingness to use mobile applications for cardiovascular prevention, suggesting a feasible scenario for future research. Limitations: Non-representative sample from a specialised private institution. Instrument with low internal reliability ($\alpha<0.40$). Results not generalisable to the general population

Conclusions: In this specialised sample, a favourable attitude towards mobile applications (97.8%) was observed, which requires validation with robust instruments and representative sampling.

Keywords: Cardiovascular disease, Hypertension, Diabetes Mellitus, Mobile applications, Primary prevention, Cardiovascular prevention, Cross-Sectional Studies.

Highlights

- Cardiovascular disease remains the leading cause of death in Colombia, with Tolima reporting a high mortality from ischemic heart disease nationwide.
- In a specialized center in Ibague, 97.8% of participants reported willingness to use mobile applications for cardiovascular prevention.
- The most valued functionalities were blood pressure monitoring and medication and appointment reminders, while the main perceived barrier was difficulty of use.
- The measurement instrument showed important limitations in internal reliability, so findings are exploratory and not generalizable to the general population.
- These results provide a preliminary foundation for designing and validating digital tools for cardiovascular prevention tailored to the local context.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad en Colombia, pues representa alrededor del 31 % de todas las muertes y ha mostrado una tendencia creciente a partir del 2013, con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 132,2 por 100 000 habitantes en 2019. Esta carga es consistente con el perfil epidemiológico de los países de ingresos medios, en los que la transición demográfica y el aumento de las enfermedades no transmisibles han incrementado la relevancia de la ECV como problema de salud pública (1–5).

Las ECV imponen una carga significativa tanto en términos de mortalidad como de impacto económico y social. En 2016, las ECV provocaron 57.161 muertes anuales, que se debieron principalmente a enfermedades coronarias y cerebrovasculares. Se estima que cerca del 28 al 31 % de todas las defunciones en Colombia corresponden a causas cardiovasculares, con variaciones regionales marcadas. A este perfil se suman tasas altas de años de vida potencialmente perdidos y una importante proporción de eventos atribuidos a factores prevenibles (1–3, 5).

En cuanto a los factores de riesgo, la población colombiana muestra prevalencias elevadas de hipertensión arterial, obesidad, inactividad física, sobrepeso y diabetes, que superan el 40 % en distintos grupos de edad y regiones. Estos factores de riesgo, junto con hábitos no saludables, refuerzan la necesidad de medidas innovadoras y focalizadas en la prevención y vigilancia epidemiológica integral (4, 6–8).

Las estrategias de salud pública han incluido la promoción de estilos de vida adecuados, campañas de educación y atención primaria para reducir la carga de ECV, pero se enfrentan a retos como limitaciones de accesibilidad, fragmentación del sistema y disparidades sociodemográficas. En respuesta, la incorporación de herramientas tecnológicas y soluciones digitales está cobrando relevancia. La evidencia muestra que la salud digital, incluidas las herramientas de monitoreo remoto y las aplicaciones móviles, puede mejorar la prevención, el control y la vigilancia de la ECV, lo cual puede incrementar el alcance de las intervenciones y la adherencia del paciente, aunque aún enfrenta desafíos de implementación y validación local (9–11).

En este estudio, como objetivo exploratorio, se evaluó la percepción hacia aplicaciones móviles en una muestra de conveniencia, en la que se reconocieron las limitaciones inherentes a la generalización de los resultados. El estudio se basó en la recolección y el análisis de datos epidemiológicos mediante un instrumento validado. Esta propuesta busca fortalecer los sistemas de información en salud mediante tecnologías emergentes que permitan mejorar la caracterización y el manejo de poblaciones en riesgo, para facilitar la toma de decisiones basadas en evidencia ante la carga creciente de ECV en el Tolima, Colombia.

Este estudio exploratorio se fundamenta en el modelo de aceptación de tecnología (TAM), que indica que la percepción de utilidad y la facilidad de uso determina la intención de adopción tecnológica (12–14). Dadas las limitaciones metodológicas del estudio, los hallazgos deben interpretarse como evidencia preliminar para el desarrollo de instrumentos validados.

Metodología

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, descriptivo y de corte transversal en Ibagué, Colombia durante febrero y junio del 2025, con una muestra representativa de 137 participantes (1 % de la población), calculada con 90 % de confianza y 5 % de error.

Diseño del instrumento

Se desarrolló una herramienta de evaluación mediante revisión sistemática de literatura en PubMed, Scopus y Web of Science durante los últimos diez años, utilizando términos relacionados con evaluación de riesgo cardiovascular, factores de riesgo y estudios de validación en el contexto latinoamericano. De 1256 artículos iniciales, se seleccionaron 36 mediante ASReview (*software* de aprendizaje automático), el cual fue aplicado por tres investigadores independientes (15–52) (figura 1).

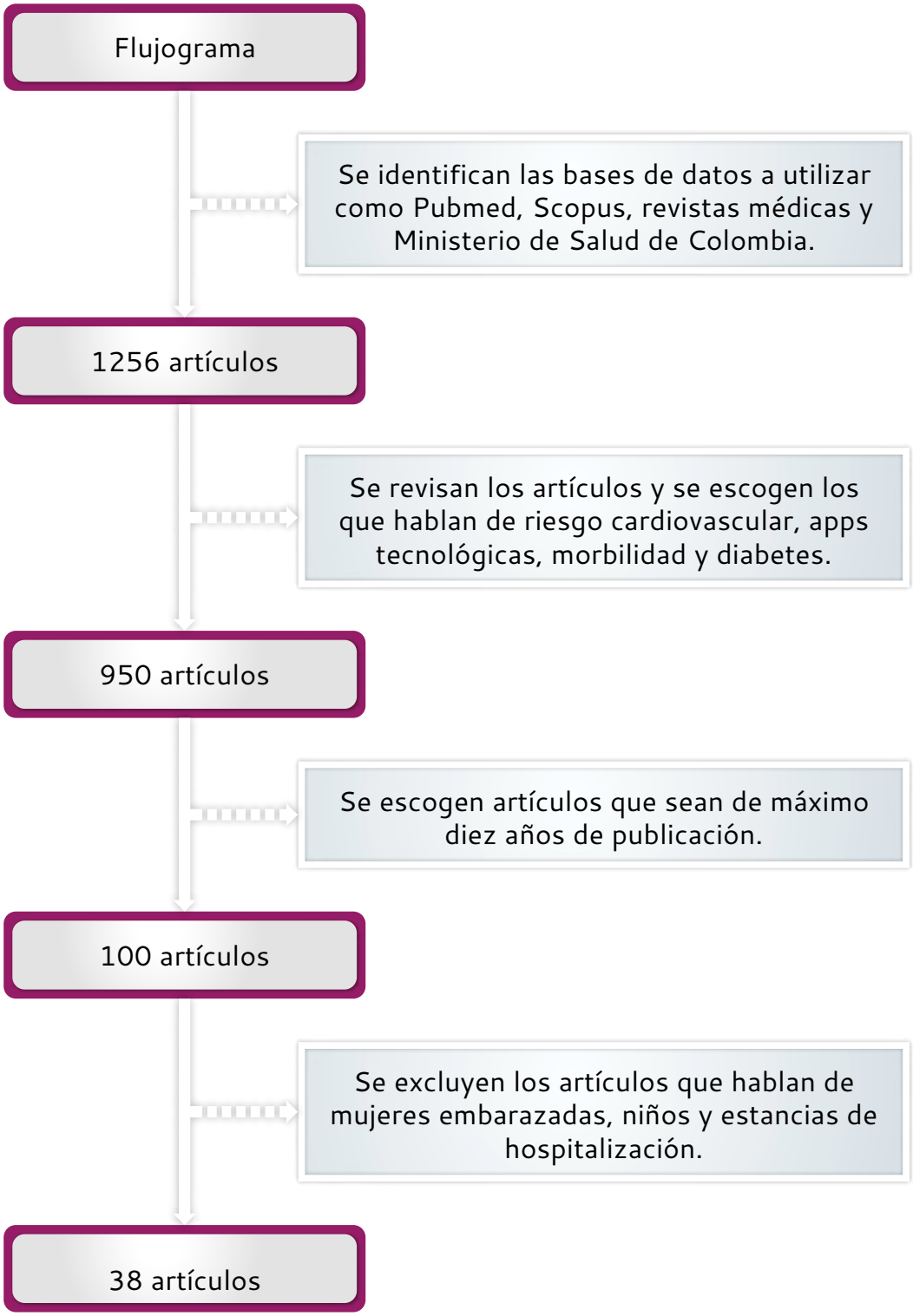


Figura 1. Flujograma de selección de artículos

Nota. La figura 1 representa el proceso de identificación, cribado y selección de estudios realizado mediante ASReview (*software* de aprendizaje automático), con la participación de tres investigadores independientes.

Fuente: elaboración propia

Se realizó un primer instrumento de evaluación, el cual se le aplicó a una población de 46 participantes en la ciudad de Ibagué. Para su validación, se utilizaron el alfa de Cronbach y Kuder-Richardson 20 (KR-20) para su validación.

El instrumento final incluyó cinco secciones: datos sociodemográficos, antecedentes médicos, hábitos y estilos de vida, uso de medicamentos y percepción sobre herramientas digitales, las cuales se fundamentaron en evidencia científica y en herramientas, como la calculadora de riesgo de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica del American College of Cardiology. Es importante precisar que dicha calculadora no fue aplicada como herramienta de cálculo del riesgo cardiovascular individual de los participantes, sino que se empleó como marco de referencia conceptual para seleccionar las variables clínicas incluidas en la sección de antecedentes médicos del instrumento (edad, sexo, presión arterial, perfil lipídico, tabaquismo y diabetes). El estudio no generó una puntuación de riesgo cardiovascular individual a partir de esta herramienta.

Población y recolección de datos

La población objetivo estuvo conformada por habitantes de la ciudad de Ibagué (544 132 habitantes según el DANE, en 2024). Se utilizó un muestreo no probabilístico discrecional en la institución prestadora de servicios de salud Medicina Integral Avanzada (MIA), ubicada en la esa ciudad. Los participantes fueron seleccionados según la historia clínica previa, con mediciones de presión arterial, perfil lipídico, glucosa y factores de riesgo cardiovascular, y debían ser mayores de edad. Se excluyeron las participantes embarazadas y los menores de edad.

La recolección de información mediante la aplicación del instrumento fue llevada a cabo por estudiantes de pregrado de medicina de la Universidad del Tolima, quienes fueron previamente entrenados para su diligenciamiento por un endocrinólogo y las dos estudiantes de maestría vinculadas al proyecto. El diligenciamiento se realizó de manera presencial y telefónica, previo consentimiento informado.

El entrenamiento de los estudiantes se realizó en una jornada virtual de cuatro horas, durante la cual se socializó el consentimiento informado y se explicó su adecuado diligenciamiento. Posteriormente, se revisó el instrumento de recolección de datos, analizando cada una de sus preguntas con el fin de estandarizar su aplicación. Finalmente, se realizó una prueba piloto con dos participantes adultos. Es importante aclarar que no se tuvieron en cuenta las respuestas para el instrumento de recolección.

La información se recolectó entre febrero y junio del 2025 con la aplicación de la encuesta a la población objetivo. Posteriormente, el análisis de los resultados se llevó a cabo en agosto del mismo año por medio de los procedimientos estadísticos y analíticos descritos anteriormente.

Análisis estadístico y evaluación psicométrica

Dado el diseño exploratorio y las limitaciones del instrumento, los análisis se limitaron a la estadística descriptiva con intervalos de confianza del 90 %. No se realizaron análisis inferenciales, dado que las comparaciones entre grupos carecen de validez con un muestreo no probabilístico y un instrumento no validado.

La validación interna reveló limitaciones críticas en la confiabilidad. En el primer instrumento, α de Cronbach = 0,123 (inaceptable). En el segundo, por dimensiones, se obtuvieron los siguientes antecedentes médicos, α = 0,43 (por debajo del mínimo aceptable), hábitos y estilos de vida, α = 0,12 (críticamente bajo); uso de medicamentos, α = 0,73 (aceptable); percepción sobre herramientas digitales, α = 0,28 (inaceptable); KR-20 global = 0,72 (aceptable para ítems dicotómicos). Estas limitaciones psicométricas restringen la validez de las mediciones y requieren cautela en la interpretación de resultados.

El presente estudio siguió las recomendaciones de la guía Strobe para estudios observacionales, con el fin de garantizar la transparencia y la calidad en la presentación de resultados (53).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Fundación Universitaria del Área Andina y fue clasificado como de riesgo mínimo según la Resolución 8430 de 1993,

cumpliendo con los principios de la Declaración de Helsinki y garantizando la confidencialidad de los datos. Lo anterior, de acuerdo al Acta 048 del 11 de febrero del 2015.

Resultados

Las variables sociodemográficas, clínicas y de hábitos de vida que se presentan a continuación tienen como propósito caracterizar la muestra estudiada y no fueron analizadas como determinantes causales de la disposición hacia el uso de aplicaciones móviles, dado que el instrumento no fue diseñado ni validado con este fin. El análisis específico orientado al objetivo del estudio se concentra en las secciones de percepción, funcionalidades preferidas y barreras identificadas.

Características sociodemográficas y clínicas

La muestra incluyó 137 participantes, con predominio del sexo femenino (68,6 %) y participantes mayores de cincuenta años (50,4 %). El 98,5% de los participantes procedía de Ibagué.

En relación con el perfil de riesgo cardiovascular, se observó hipertensión arterial en el 22,6 %, diabetes mellitus en el 19 % (17,5 % con tratamiento farmacológico y 1,5 % sin tratamiento), y dislipidemia en el 43,1 %. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular antes de los sesenta años se reportaron en el 2,9 % de los padres y 29,9 % de otros familiares (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas y antecedentes médicos de la población participante

Variables	n =137 (%)
Edad	
Menor de 30 años	15 (10,9 %)
Entre 30 y 40 años	26 (19,9 %)
Entre 41 y 50 años	27 (19,7 %)
Mayor de 50 años	69 (50,4 %)
Ciudad de residencia	
Ibagué	135 (98,5 %)
Girardot	1 (0,7 %)
Mariquita	1 (0,7 %)
Sexo	
Masculino	43 (31,4 %)
Femenino	94 (68,6 %)

Antecedentes personales de hipertensión arterial	
Sí	31 (22,6 %)
No	106 (77,4 %)
Diagnóstico de diabetes en los últimos cinco años	
Sí, pero no estoy en tratamiento	2 (1,5 %)
Sí y estoy en tratamiento	24 (17,5 %)
No	111 (81,0 %)
Antecedentes personales de colesterol alto	
Sí	59 (43,1 %)
No	78 (56,9 %)
Antecedentes familiares de infarto o enfermedad cardiovascular antes de los 60 años	
Sí (Padres)	4 (2,9 %)
Sí (Otros familiares)	41 (29,9 %)
No	92 (67,2 %)

Fuente: elaboración propia.

Actividad física y hábitos de vida

El 75,2 % de los participantes cumplió las recomendaciones de actividad física aeróbica con más de 60 minutos semanales, en los cuales 38,0 % hacía entre 61 y 150 minutos semanales y 37,2 % más de 150 minutos semanales. El 8,0 % reportó ausencia de actividad aeróbica. Con respecto al ejercicio de resistencia, 62 % lo practicaba entre 1 y 2 días semanales, 30,7 % 3 o más días, y 7,3 % no lo hacía.

El consumo de alcohol fue menor a una vez por semana en el 72,3 % de los casos; entre 2 y 4 veces semanales en el 21,9 %, y 2 o más veces por semana en el 5,9 %. El tabaquismo se presentó en 8,8 % de los participantes. El consumo de frutas fue superior a tres porciones diarias en el 83,2 %; entre 1 y 2 porciones en el 13,9 %, y ausente en 2,9 %. El 65,7 % no consumía bebidas azucaradas; el 31,4 % consumía entre 1 y 2 bebidas diarias, y 2,9 % más de tres bebidas diarias.

Tratamiento farmacológico

Se reportó el uso de antihipertensivos en el 24,1 %; estatinas u otros hipolipemiantes en el 31,4 %; fármacos de protección cardiovascular en el 11,7 %, y antidiabéticos en el 17,5 % de los participantes.

Percepción hacia las aplicaciones móviles en la muestra especializada

En la muestra estudiada (n = 137), proveniente de la institución privada especializada en metabolismo, 134 participantes (97,8 %; IC 90 %:

94,2-99,3 %) manifestaron tener la disposición para utilizar aplicaciones móviles cardiovasculares. Esta proporción debe interpretarse considerando el sesgo de selección hacia la población con acceso a servicios privados de salud, un posible sesgo de deseabilidad social en entrevistas telefónicas, las limitaciones de validez del instrumento de medición y la falta de representatividad de la población general.

Funcionalidades preferidas

Las funcionalidades consideradas más relevantes fueron el monitoreo de la presión arterial y los indicadores clínicos (29,9 %), seguidos de los recordatorios para tomar los medicamentos y asistir a las citas médicas (28,5 %). La información sobre hábitos saludables fue valorada por el 21,2 % de los participantes, mientras que el 20,4 % consideró útil el contacto directo con el médico tratante. Cabe señalar que la sección de percepción sobre herramientas digitales del instrumento incluyó ítems adicionales sobre la disposición general de uso, el acceso previo a dispositivos móviles e Internet y la experiencia previa con aplicaciones de salud. No obstante, dado que esta dimensión presentó baja confiabilidad interna (α de Cronbach = 0,28), se optó por reportar de manera descriptiva únicamente las variables de funcionalidades preferidas y barreras percibidas, las cuales se muestran en la figura 2, mientras que los ítems restantes se excluyeron del análisis por su limitada consistencia interna.

Barreras identificadas

Los obstáculos percibidos para la adopción de tecnologías móviles fueron principalmente la dificultad de uso, reportada por el 51,8 % de los participantes, seguida del desconocimiento del funcionamiento, reportado por el 29,2 %. Las limitaciones de acceso a Internet constituyeron una barrera para el 3,6 %, mientras que el 15,3 % mencionó otros factores no especificados (figura 2).

Con respecto al sesgo de selección, los participantes provenían de una institución prestadora de servicios de salud privada, en la cual contaban con experiencia en el uso de tecnologías.

La baja confiabilidad del primer instrumento constituye una limitación importante, ya que refleja poca confiabilidad y consistencia interna de los ítems, lo cual llevó a la creación de un nuevo instrumento con secciones en las que se identificó baja consistencia en algunas de estas.

El tamaño de la muestra restringe la representatividad y limita la generalización de los resultados, ya que la población objetivo estaba conformada por 544 132 personas y solo se incluyó al 0,025 % de la población total (137 personas).

Análisis por variables sociodemográficas y clínicas

La disposición para el uso de aplicaciones móviles se mantuvo elevada y homogénea en todos los subgrupos analizados. La edad no constituyó un factor diferenciador en la intención de uso, y se observaron niveles similares tanto en participantes jóvenes como de mayor edad. No se identificaron diferencias significativas por sexo en la disposición reportada.

La presencia de comorbilidades como hipertensión, dislipidemia o diabetes no modificó la disposición hacia el uso de aplicaciones. Los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular tampoco influyeron en la intención de uso.

La disposición se mantuvo constante independientemente de los patrones de hábitos de vida, como el consumo alimentario, la actividad física y la adherencia a tratamientos farmacológicos. Estos resultados indican que la percepción de utilidad es independiente del nivel de riesgo cardiovascular individual (tabla 2).

La muestra estudiada presenta características diferenciales respecto de la población general, ya que el 100 % de los participantes tenía acceso a servicios privados especializados, el 68,6 % eran mujeres, en contraste con aproximadamente el 50 % de la población general; además, el 50,4 % tenía más de 50 años y el 98,5 % residía en zonas urbanas. Estas características limitan la extrapolación a poblaciones con menor acceso económico, rural o sin familiaridad previa con servicios de salud.

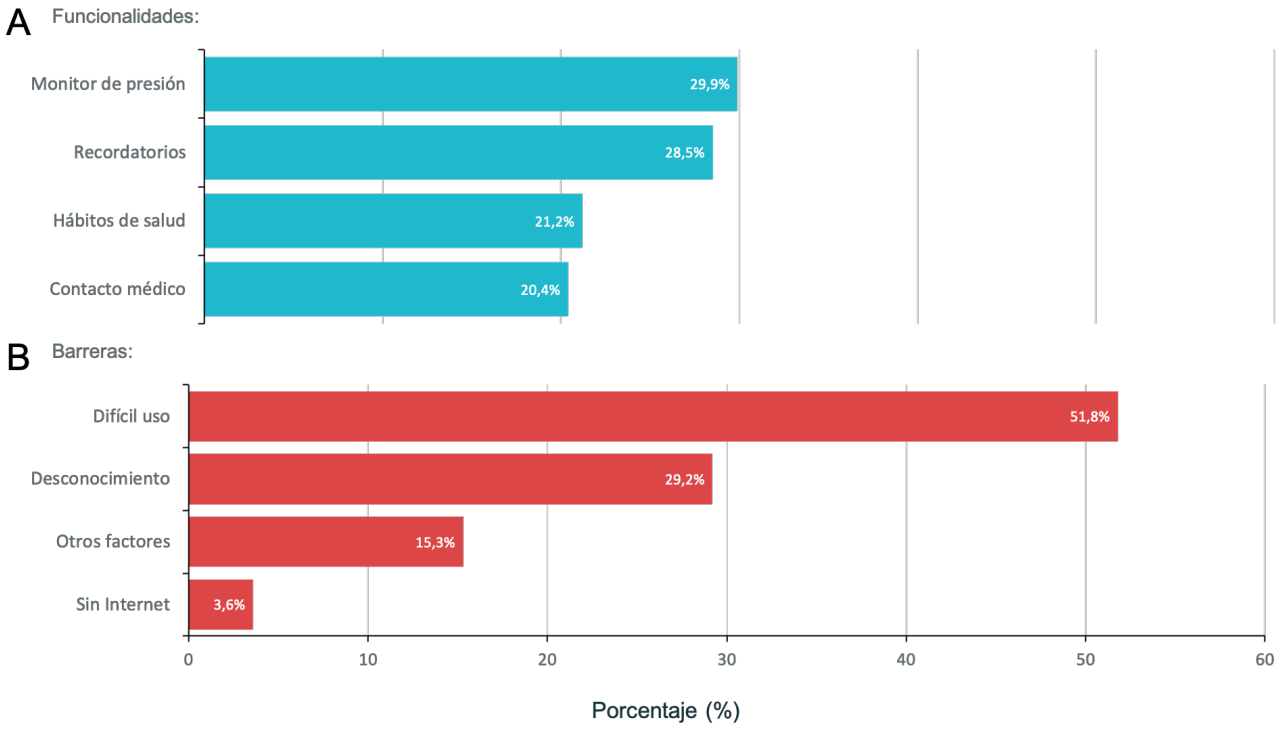


Figura 2. Distribución descriptiva de las funcionalidades preferidas y las barreras percibidas para el uso de aplicaciones móviles cardiovasculares según los ítems del instrumento con mayor consistencia de respuesta

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Disposición para el uso de la aplicación móvil según las características sociodemográficas, clínicas y de hábitos de vida

	Disposición para usar aplicación móvil para la vigilancia y la prevención		
Edad	**Sí**	**No**	**Valor p***
Menor de 30 años	15	0	0,373
Entre 30 y 40 años	26	0	
Entre 41 y 50 años	27	0	
Mayor de 50 años	66	3	
Sexo			
Hombre	43	0	0,551
Mujer	91	3	

Antecedentes personales de hipertensión arterial			
Sí	29	2	0,128
No	105	1	
Diagnóstico de diabetes			
Sí, pero no estoy en tratamiento	2	0	1,00
Sí y estoy en tratamiento	23	1	
No	109	2	
Antecedentes personales de colesterol alto			
Sí	56	3	0,077
No	78	0	
Antecedentes familiares de infarto o enfermedad cardiovascular			
Sí (Padres)	4	0	0,291
Sí (Otros familiares)	39	2	
No	91	1	
Evento cardiovascular previo			
Primera vez	10	0	1,00
Nunca	124	3	
Consumo de porciones de verduras diariamente			
1 a 2 porciones	4	0	1,00
Más de 3 porciones	111	3	
Ninguna	19	0	
Consumo de bebidas azucaradas diariamente de 250 ml			
Mas de 3 bebidas	4	0	0,589
1 a 2 bebidas al día	43	0	
Ninguna	87	3	

Toma de medicamentos para la presión arterial			
Sí	Sí	31	0,1440
No	No	103	
Toma medicamentos para el colesterol			
Sí	41	2	0,231
No	93	1	

* Calculado con test de Fisher

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El hallazgo central de este estudio exploratorio es la elevada disposición reportada hacia el uso de aplicaciones móviles cardiovasculares (97,8 %), lo cual debe interpretarse con cautela y no como evidencia de aceptabilidad poblacional o de eficacia potencial de una futura herramienta tecnológica. El tamaño muestral limitado (n = 137), el muestreo no probabilístico en una institución privada y el hecho de que los participantes correspondían a pacientes con comorbilidades metabólicas ya diagnosticadas y en seguimiento clínico activo restringen la relevancia de esta cifra como un hallazgo generalizable. Las variables clínicas y de hábitos de vida descritas en la sección de resultados (actividad física, consumo de alcohol y bebidas azucaradas y distribución por grupos de edad) tienen valor únicamente descriptivo de la muestra y no deben interpretarse como determinantes demostrados de la disposición tecnológica reportada, en la medida en que el diseño del estudio no permite establecer dicha relación causal ni correlacional con validez estadística (54–56).

La alta disposición hacia las tecnologías móviles, independiente de factores sociodemográficos y clínicos, contrasta con la literatura internacional que documenta disparidades significativas basadas en la edad, el nivel socioeconómico y la alfabetización digital (57–60). Esta diferencia puede explicarse por el sesgo de selección del muestreo no probabilístico empleado, que incluyó participantes de una IPS especializada en metabolismo, potencialmente más familiarizados con las tecnologías de salud.

El predominio femenino (68,6 %) y de participantes mayores de 50 años (50,4 %) refleja las características de los usuarios de servicios especializados, pero limita la generalización a la población general de Ibagué. Las funcionalidades más valoradas fueron el monitoreo de presión arterial (29,9 %) y los recordatorios para el uso de medicamentos (28,5 %), consistentes con evidencia que demuestra que estas intervenciones pueden reducir la HbA1c (−0,39 %) y la presión arterial, así como mejorar la adherencia terapéutica hasta una 91 % (61–65).

Las principales limitaciones identificadas fueron la dificultad de uso (51,8 %) y el desconocimiento funcional (29,2 %), consistentes con la literatura sobre alfabetización digital en adultos mayores. Estudios longitudinales demuestran que hasta el 50 % de los usuarios discontinúan aplicaciones de salud durante los primeros seis meses, lo que enfatiza la necesidad de estrategias de enganche sostenido (61–65).

La evidencia sugiere que intervenciones de capacitación personalizada, las interfaces de usuario simplificadas y el soporte técnico continuo pueden superar estos obstáculos. El diseño centrado en

el usuario y la incorporación de retroalimentación iterativa son elementos críticos para optimizar la usabilidad en poblaciones de mayor edad (64, 65).

Las aplicaciones móviles integradas en la práctica clínica de especialidades como la endocrinología pueden reducir HbA1c entre un 0,4 y un 0,6 % en pacientes con diabetes tipo 2 (66). En el síndrome metabólico, el monitoreo multiparamétrico mejora la circunferencia abdominal y el perfil lipídico (61, 66-69).

Limitaciones

Es importante mencionar que el estudio presentó limitaciones en cuanto a la validación del alfa de Cronbach con un resultado de 0,40, lo cual representa una limitación crítica que compromete la confiabilidad de las mediciones del estudio. A su vez, el KR-20 de 0,72 tuvo una consistencia aceptable para variables dicotómicas. Adicionalmente, si bien la calculadora de riesgo cardiovascular ateroesclerótico del American College of Cardiology sirvió como referente para el diseño del instrumento, no se aplicó de manera efectiva sobre los datos clínicos recolectados para estimar el riesgo cardiovascular individual de los participantes ni su asociación con la disposición hacia el uso de aplicaciones móviles. Esta ausencia de un cálculo objetivo del riesgo cardiovascular constituye una limitación adicional del análisis, lo que impide correlacionar el nivel de riesgo estimado con la aceptabilidad tecnológica reportada. Estudios futuros deberían incorporar el cálculo formal del riesgo cardiovascular mediante escalas validadas (ASCVD, Framingham, Globorisk, entre otras) como variables de análisis.

Asimismo, el muestreo no probabilístico discrecional introduce sesgos sistemáticos, ya que la selección de participantes de un solo centro (MIA), con historia clínica previa, excluye poblaciones vulnerables sin acceso previo al sistema de salud, además de generar una posible sobrerrepresentación de usuarios familiarizados con la tecnología médica. Por otro lado, el tamaño muestral de 137 participantes para una población de 544 132 habitantes es insuficiente para garantizar representatividad poblacional.

Entre los sesgos identificados en el estudio se encuentra la escasez de información, ya que la recolección telefónica puede introducir sesgos de deseabilidad social, particularmente en las preguntas sobre disposición tecnológica. Los participantes pueden haber sobredeclarado su interés en tecnologías móviles, lo que habría inflado las tasas de aceptación reportadas.

No se dispone de una validez externa robusta que permita extrapolar los resultados a la población rural, los estratos socioeconómicos bajos, los usuarios del sistema público y los usuarios sin alfabetización digital básica.

Recomendaciones para una futura investigación

Este estudio exploratorio identificó la necesidad de lo siguiente:

1. Desarrollar instrumentos psicométricamente validados para evaluar la aceptabilidad de mHealth cardiovascular en el contexto colombiano.
2. Hacer estudios con muestreos probabilísticos representativos de diferentes estratos socioeconómicos.
3. Hacer una investigación cualitativa para comprender las barreras específicas en poblaciones vulnerables.
4. Evaluar los factores sociodemográficos y culturales que influyen en la adopción tecnológica.

Los hallazgos preliminares sugieren que hay un potencial para hacer una investigación futura más robusta, pero no permiten sacar conclusiones sobre viabilidad poblacional.

Conclusiones

Este estudio exploratorio, de alcance descriptivo y con limitaciones metodológicas relevantes, no permite establecer conclusiones sólidas sobre viabilidad, utilidad o aceptabilidad poblacional de aplicaciones móviles para la prevención cardiovascular. Su valor se limita a aportar información preliminar sobre las funcionalidades percibidas como más relevantes y las principales barreras de uso en un contexto clínico específico. Esta información puede orientar el diseño de instrumentos validados y estudios con muestreo

probabilístico y representativo como paso necesario previo al desarrollo de una herramienta tecnológica de vigilancia y prevención cardiovascular.

Agradecimientos

A nuestros pacientes y la IPS Dimetabolismo, actualmente llamada Medicina Integral Avanzada IPS (MIA), quienes nos permitieron realizar el estudio y nos inspiraron a seguir explorando nuevas opciones de tratamiento para su atención.

Este trabajo fue presentado en el XI Endimet 2026 y fue reconocido con el primer puesto a posters de investigación en la categoría salud pública.

Contribución de los autores

Carlos Eduardo Jiménez-Canizales: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Kelly Dayana Canacue García: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Jarleidys Molina Quintero: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); José Manuel Tenorio Vega: recopilación de los datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); Ana María Díaz Aldana: recopilación de los datos, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original).

Confirmamos, además, que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores mencionados y que no hay otras personas que cumplan los criterios de autoría y que no figuren en la lista. Confirmamos que el manuscrito se ha enviado exclusivamente a esta revista y no ha sido publicado en prensa ni ha sido enviado a ningún otro lugar.

Implicaciones éticas

Este estudio no incluyó experimentos con animales, la participación de pacientes o sujetos humanos ni constituye un ensayo clínico.

Registro: Comité de Ética de la Fundación Universitaria del Área Andina. Acta 048 del 11 de febrero del 2025.

Declaración de fuentes de financiación

Ninguna.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses en relación con este estudio.

Uso de la inteligencia artificial (IA)

Durante la preparación de este artículo, los autores utilizaron Perplexity Pro para ayudar a redactar el resumen y los puntos destacados, así como para revisar la gramática. También, utilizaron DeepL para traducir el resumen. Tras utilizar estas herramientas o servicios, los autores revisaron y modificaron el contenido según fue necesario y asumen toda la responsabilidad por el contenido de la publicación.

Declaración de datos abiertos

Este manuscrito es producto de la tesis de maestría en Innovación de Kelly Dayana Canacue García y Jarleidys Molina Quintero de la Fundación Universitaria del Área Andina. Ese documento se encuentra en el repositorio institucional. La base con los datos obtenidos de la encuesta para el análisis estadístico está disponible a través del autor correspondiente con previa solicitud razonable.

Referencias

[1] Camacho S, Maldonado N, Bustamante J, Llorente B, Cueto E, Cardona F, Arango C. How much for a broken heart? Costs of cardiovascular disease in Colombia using a person-based approach. PloS one. 2018; 13(12): e0208513. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208513

[2] Gambona Delgado EM, Rojas Sánchez LZ, Bermon Angarita A, Rangel Díaz YA,

Jaraba Suárez SJ, Serrano Díaz NC, et al. Cardiovascular risk and its associated factors in health care workers in Colombia: A study protocol. JMIR Res Protoc. 2015; 4(3): e94. https://doi.org/10.2196/resprot.4111

[3] Escobar Díaz GL, Orozco Molina AM, Núñez Montes JR, Muñoz FL. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Colombia 1993-2017. Un análisis de las políticas públicas. Salud Uninorte. 2020; 36(3): 558-570. https://doi.org/10.14482/sun.36.3.616.12

[4] Joseph P, Lanas F, Roth G, López-Jaramillo P, Lonn E, Miller V, et al. Cardiovascular disease in the Americas: The epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors. Lancet Reg. Health - Am. 2025; 42: 100960. https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100960

[5] Lucumí DI, Mentz G, González C, Valenzuela L, Veira M, Tello K. Cardiovascular disease prevention capacity in Colombian local health departments. Glob. Public Health. 2023; 18(1): 2267632. https://doi.org/10.1080/17441692.2023.2267632

[6] Landázuri P, Loango N, Gallego ML. Cardiovascular risk factors in first-degree relatives of patients with hypertension. Colombia Médica. 2011; 42(1):1 7-25. https://doi.org/10.25100/cm.v42i1.747

[7] Patiño-Villada FA, Arango-Vélez EF, Quintero-Velásquez MA, Arenas-Sosa MM. Factores de riesgo cardiovascular en una población urbana de Colombia. Rev. salud pública. 2011; 13: 433-445. https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/15012

[8] Manrique Abril FG, Ospina Díaz JM, Herrera Amaya GM. Prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en Tunja, Colombia. 2007. Investig. andin. 2011; 13: 312-322. https://digitk.areandina.edu.co/entities/publication/2aed8e0e-93a0-434d-b0cc-f0a63c361ee9

[9] Arrubla-Hoyos W, Carrascal-Porras F, Gómez JE. Cardiovascular risk prediction through machine learning: A comparative analysis of techniques. Inycompe. 2024; 26(1), e- 20113229. https://doi.org/10.25100/iyc.v26i1.13229

[10] Komiyama C, Kuwabara M, Harima A, Kanie T, Yamaguchi T, Kodama T. Digital health interventions for atherosclerotic cardiovascular disease: The current impact and future directions for prevention and management. J. Atheroscler. Thromb. 2025; 32(4): 395-404. https://doi.org/10.5551/jat.RV22032

[11] Schwalm JD, Joseph P, Leong D, Lopez-Lopez JP, Onuma O, Bhatt P, et al. Cardiovascular disease in the Americas: optimizing primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Lancet Reg. Health - Am. 2025; 42: 100964. https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100964

[12] Nadal C, Sas C, Doherty G. Technology acceptance in mobile health: Scoping review of definitions, models, and measurement. J Med Internet Res. 2020; 22(7): e17256. https://doi.org/10.2196/17256

[13] Davis FD. Perceived usefulness, perceived ease of use, and user acceptance of information technology. MIS Quarterly. 1989; 13(3): 319-340. https://doi.org/10.2307/249008

[14] Rahimi B, Nadri H, Lotfnezhad Afshar H, Timpka T. A systematic review of the technology acceptance model in health informatics. Appl Clin Inform. 2018; 9(3): 604-634. https://doi.org/10.1055/s-0038-1668091

[15] Mishra A, Malik R, Hachiya T, Jürgenson T, Namba S, Posner DC, et al. Stroke genetics informs drug discovery and risk prediction across ancestries. Nature. 2022; 611: 115-123. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05165-3

[16] Zuo X, Li X, Tang K, Zhao R, Wu M, Wang Y, et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023; 14: 1183-1198. https://doi.org/10.1002/jcsm.13221

[17] Katula JA, Dressler EV, Kittel CA, Harvin LN, Almeida FA, Wilson KE, et al. Effects of a digital diabetes prevention program: An RCT. Am J Prev Med. 2022; 62(4): 567-677. https://doi.org/10.1016/j.amepre.2021.10.023

[18] Pagidipati NJ, Nelson AJ, Kaltenbach LA, Leyva M, McGuire DK, Pop-Busui R, et al. Coordinated care to optimize cardiovascular preventive therapies in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. JAMA. 2023; 329(15): 1261-1270. https://doi.org/10.1001/jama.2023.2854

[19] Rodríguez-Valadez JM, Tahsin M, Fleischmann KE, Masharani U, Yeboah J, Park M, et al. Cardiovascular and renal benefits of novel diabetes drugs by baseline cardiovascular risk: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Care. 2023; 46(6): 1300-1310. https://doi.org/10.2337/dc22-0772

[20] Zhiting G, Jiaying T, Haiying H, Yuping Z, Qunfei Y, Jingfen J. Cardiovascular disease risk prediction models in the Chinese population- a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2022; 22: 1608. https://doi.org/10.1186/s12889-022-13995-z

[21] Chowdhury M, Nevitt S, Eleftheriadou A, Kanagala P, Esa H, Cuthbertson DJ, et al. Cardiac autonomic neuropathy and risk of cardiovascular disease and mortality in type 1 and type 2 diabetes: A meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021; 9(2): e002480. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2021-002480

[22] Burton JK, Stewart J, Blair M, Oxley S, Wass A, Taylor-Rowan M, et al. Prevalence and implications of frailty in acute stroke: systematic review & meta-analysis. Age Ageing. 2022; 51(3): afac064. https://doi.org/10.1093/ageing/afac064

[23] Vemulapalli S, Stebbins A, Jones WS, Gutierrez JA, Patel MR, Dolor RJ, et al. Cardiovascular risk and outcomes in symptomatic patients with suspected coronary artery disease and non coronary vascular disease: A report from the Promise trial. Am Heart J. 2021; 242: 82-91. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.07.010

[24] Singh S, Baars DP, Aggarwal K, Desai R, Singh D, Pinto-Sietsma SJ. Association between lipoprotein (a) and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. Curr Probl Cardiol. 2024; 49(4): 102439. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102439

[25] Kariuki JK, Imes CC, Engberg SJ, Scott PW, Klem ML, Cortes YI. Impact of lifestyle-based interventions on absolute cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. JBI Evid Synth. 2024; 22(1): 4-65. https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00356

[26] Fatima E, Laila L, Bouqoufi A, Amsdar L, Obtel M. Cardiovascular risk factors in Moroccan women: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2024; 24: 2390. https://doi.org/10.1186/s12889-024-19950-4

[27] Borlaug BA, Reddy YNV, Braun A, Sorimachi H, Omar M, Popovic D, et al. Cardiac and metabolic effects of dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: The Cameo-Dapa trial. Circulation. 2023; 148(10): 834-844. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065134

[28] Khani S, Rafiei S, Ghashghaee A, Masoumi M, Rezaee S, Kheradkhah G, et al. Cardiovascular risk factors among nurses: A global systematic review and meta-analysis. Plos One. 2024; 19(3): e0286245. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286245

[29] Martínez-González MA, Montero P, Ruiz-Canela M, Toledo E, Estruch R, Gómez-Gracia E, et al. Yearly attained adherence to Mediterranean diet and incidence of diabetes in a large randomized trial. Cardiovasc Diabetol. 2023;22: 262. https://doi.org/10.1186/s12933-023-01994-2

[30] Towfighi A, Cheng EM, Ayala-Rivera M, Barry F, McCreath H, Ganz DA, et al.

Effect of a coordinated community and chronic care model team intervention vs usual care on systolic blood pressure in patients with stroke or transient ischemic attack: The Succeed randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2021; 4(2): e2036227. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36227

[31] Liu R, Fan Y, Patel A, Liu H, Du X, Liu B, et al. The association between influenza vaccination, cardiovascular mortality and hospitalization: A living systematic review and prospective meta-analysis. Vaccine. 2024 ;42(5): 1034-1041. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.040

[32] Fang Z, Zhang Q. Association between cognitive impairment and cardiovascular mortality in mature and older adults: A meta-analysis. Exp Gerontol. 2024; 192: 112440. https://doi.org/10.1016/j.exger.2024.112440

[33] Jo YS, Han S, Lee D, Min KH, Park SJ, Yoon HK, et al. Development of a daily predictive model for the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Sci Rep. 2023; 13: 18669. https://doi.org/10.1038/s41598-023-45835-4

[34] Benza RL, Simonneau G, Ghofrani HA, Corris PA, Langleben D, Rosenkranz S, et al. Application of Reveal Lite 2 and Compera 2.0 risk scores to patients with pulmonary arterial hypertension switching to riociguat in the Replace study. J Heart Lung Transplant. 2024; 43(10): 1756-1760. https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.06.002

[35] Zhao W, Hu P, Sun W, Wu W, Zhang J, Deng H, et al. Effect of physical activity on the risk of frailty: A systematic review and meta-analysis. Plos One. 2022; 17(12): e0278226. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278226

[36] Turc G, Hadziahmetovic M, Walter S, Churilov L, Larsen K, Grotta JC, et al. Comparison of mobile stroke unit with usual care for acute ischemic stroke management: A systematic review and meta-analysis. JAMA Neurol. 2022; 79(3): 281-290. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.5321

[37] Toikumo S, Jennings MV, Pham BK, Lee H, Mallard TT, Bianchi SB, et al. Multi-ancestry meta-analysis of tobacco use disorder identifies 461 potential risk genes and reveals associations with multiple health outcomes. Nat Hum Behav. 2024; 8: 1177-1193. https://doi.org/10.1038/s41562-024-01851-6

[38] Hassen HY, Ndejjo R, Musinguzi G, Van Geertruyden JP, Abrams S, Bastiaens H. Effectiveness of community-based cardiovascular disease prevention interventions to improve physical activity: A systematic review and meta-regression. Prev Med. 2021; 153: 106797. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106797

[39] Xu Y, Meng Y, Qian X, Wu H, Liu Y, Ji P, et al. Prediction model for delirium in patients with cardiovascular surgery: Development and validation. J Cardiothorac Surg. 2022; 17: 247. https://doi.org/10.1186/s13019-022-02005-3

[40] López-Gil JF, García-Hermoso A, Martínez-González MÁ, Rodríguez-Artalejo F. Mediterranean diet and cardiometabolic biomarkers in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2024; 7(7): e2421976 https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.21976

[41] Jensen AE, Søndergaard J, Kjær NK, Nielsen JB. Patients' views on usefulness and effects of a risk communication tool for cardiovascular disease: A qualitative analysis. BMC PrimCare. 2024; 25: 50. https://doi.org/10.1186/s12875-024-02279-7

[42] Moreira-Rosário A, Ismael S, Barreiros-Mota I, Morais J, Rodrigues C, Castela I, et al. Empowerment-based nutrition interventions on blood pressure: A randomized comparative effectiveness trial. Front Public Health. 2023; 11: 1277355. https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1277355

[43] Liu Z, Thergarajan P, Antonic-Baker A, Chen Z, Sparks PB, Lannin NA, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Epilepsia Open. 2023; 8: 46-59. https://doi.org/10.1002/epi4.12692

[44] Demandt JPA, Zelis JM, Koks A, Smits GHJM, van der Harst P, Tonino PAL, et al. Prehospital risk assessment in patients suspected of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2022; 12(4): e057305. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057305

[45] Margel D, Ber Y, Peer A, Shavit-Grievink L, Pinthus JH, Witberg G, et al. Cardiac biomarkers in patients with prostate cancer and cardiovascular disease receiving gonadotrophin releasing hormone agonist vs antagonist. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021; 24: 177-185. https://doi.org/10.1038/s41391-020-0264-9

[46] Brotons C, Moral I, Fernández D, Puig M, Vilella MT, Puig T, et al. Effectiveness of an intervention aimed at improving information for patients with high cardiovascular risk: Inforisk clinical trial. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(7): 3621. https://doi.org/10.3390/ijerph18073621

[47] Patterson K, Davey R, Keegan R, Freene N. Smartphone applications for physical activity and sedentary behaviour change in people with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Plos One. 2021; 16(10): e0258460. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258460

[48] Ellahi B, Aitken A, Dikmen D, Seyhan-Erdoğan B, Makda M, Razaq R. Acceptability, usability and weight loss outcomes in a randomized cross-over study of commercially available portion size tools in an overweight South Asian community. Int J Environ Res Public Health. 2022; 19(13): 7714. https://doi.org/10.3390/ijerph19137714

[49] Bragg AE, Crowe-White KM, Ellis AC, Studer M, Phillips F, Samsel S, et al. Changes in cardiometabolic risk among older adults with obesity: An Ancillary analysis of a randomized controlled trial investigating exercise plus weight maintenance and exercise plus intentional weight loss by caloric restriction. J Acad Nutr Diet. 2022; 122(2): 354-362. https://doi.org/10.1016/j.jand.2021.07.009

[50] Murphy L, Sherifali D, Ali MU, Ibrahim S. Influence of diabetes mellitus on oncological outcomes for patients living with cancer. Sci Diabetes Self Manag Care. 2023; 49(2): 163-179. https://doi.org/10.1177/26350106231153073

[51] Vakhshoori M, Nemati S, Sabouhi S, Shakarami M, Yavari B, Emami SA, et al. Prognostic impact of monocyte-to-lymphocyte ratio in coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. J Int Med Res. 2023; 51(10). https://doi.org/10.1177/03000605231204469

[52] Besora-Moreno M, Llauradó E, Valls RM, Tarro L, Pedret A, Solà R. Antioxidant-rich foods, antioxidant supplements, and sarcopenia in old-young adults ≥55 years old: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Clin Nutr. 2022; 41(10): 2308-2324. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.035

[53] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (Strobe) statement: Guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007; 147(8): 573-577. https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010

[54] Ahmad OM, Ibrahim R, Odunsi DI, Mohammed M, Mathew BG, Touny M, et al. Role of mobile health and wearable devices in cardiovascular disease prevention: A comprehensive review. Cureus. 2025; 17(5): e83673. https://doi.org/10.7759/cureus.83673

[55] Qi Y, Mohamad E, Azlan AA, Zhang C, Ma Y, Wu A. Digital health solutions

for cardiovascular disease prevention: Systematic review. J Med Internet Res. 2025; 27: e64981. https://doi.org/10.2196/64981

[56] Sarwar CMS, Vaduganathan M, Anker SD, Coiro S, Papadimitriou L, Saltz J, et al. Mobile health applications in cardiovascular research. Int J Cardiol. 2018; 269: 265-271. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.039

[57] Bertolazzi A, Quaglia V, Bongelli R. Barriers and facilitators to health technology adoption by older adults with chronic diseases: An integrative systematic review. BMC Public Health. 2024; 24(1): 506. https://doi.org/10.1186/s12889-024-18036-5

[58] Shao Y, Yang X, Chen Q, Guo H, Duan X, Xu X, et al. Determinants of digital health literacy among older adult patients with chronic diseases: a qualitative study. Front Public Health. 2025; 13: 1568043. https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1568043

[59] Hepburn J, Williams L, McCann L. Barriers to and facilitators of digital health technology adoption among older adults with chronic diseases: Updated systematic review. JMIR Aging. 2025; 8: e80000. https://doi.org/10.2196/80000

[60] Reimer LM, Nissen L, von Scheidt M, Perl B, Wiehler J, Najem SA, et al. User-centered development of an mHealth app for cardiovascular prevention. Digital Health. 2024; 10. https://doi.org/10.1177/20552076241249269

[61] Almutairi M, Almutairi AA, Alodhialah AM. The influence of lifestyle modifications on cardiovascular outcomes in older adults: Findings from a cross-sectional study. Life. 2025; 15(1): 87. https://doi.org/10.3390/life15010087

[62] Pedretti RF, Asteggiano R, Gevaert AB, Bowen TS, Caselli S, Cornelissen VA, et al. Cardiovascular risk factors management in older adults: A clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology of the ESC and the ESC Council for Cardiology Practice. Eur J Prev Cardiol. 2025: zwaf175. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf175

[63] de Souza Ferreira E, de Aguiar Franco F, Dos Santos Lara MM, Levcovitz AA, Dias MA, Moreira TR, et al. The effectiveness of mobile application for monitoring diabetes mellitus and hypertension in the adult and elderly population: Systematic review and meta-analysis. BMC Health Serv Res. 2023; 23: 855. https://doi.org/10.1186/s12913-023-09879-6

[64] Liu K, Xie Z, Or CK. Effectiveness of mobile app-assisted self-care interventions for improving patient outcomes in type 2 diabetes and/or hypertension: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JMIR mHealth uHealth. 2020; 8(8): e15779. https://doi.org/10.2196/15779

[65] Kuan PX, Chan WK, Ying DKF, Rahman MAA, Peariasamy KM, Lai NM, et al. Efficacy of telemedicine for the management of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. Lancet Digit Health. 2022; 4(9): e676-e691. https://doi.org/10.1016/S2589-7500(22)00124-8

[66] Zupa MF, Vimalananda VG, Rothenberger SD, Lin JY, Ng JM, McCoy RG, et al. Patterns of telemedicine use and glycemic outcomes of endocrinology care for patients with type 2 diabetes. JAMA Netw Open. 2023; 6(12): e2346305. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46305

[67] Vimalananda VG, Brito JP, Eiland LA, Lal RA, Maraka S, McDonnell ME, et al. Appropriate use of telehealth visits in endocrinology: policy perspective of the endocrine society. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107 (11): 2953-2962. https://doi.org/10.1210/clinem/dgac494

[68] Liang F, Yang X, Peng W, Zhen S, Cao W, Li Q, et al. Applications of digital health approaches for cardiometabolic diseases prevention and management in the Western Pacific region. Lancet Reg Health – West Pac.

2024; 43: 100817. https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100817

[69] Goswami A, Poole L, Thorlu-Bangura Z, Khan N, Hanif W, Khunti K, et al. The use of digital health interventions for cardiometabolic diseases among South Asian and black minority ethnic groups: Realist review. J Med Internet Res. 2023; 25: e40630. https://doi.org/10.2196/40630

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

Jardiance® (empagliflozina)*

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-MACE[2].

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 cardiovascular[1].

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, 2]. †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 <001 para no inferioridad; p = 0,04 para superioridad) y se alcanzó una RRR 38% en la muerte CV en la población general de EMPA-REG OUTCOME® a lo largo de la duración del estudio (HR = 0,62; CI 95 %: 0,49-0,77;p < 0,001). No hubo ninguna diferencia significativa entre los grupos de placebo y de JARDIANCE® en términos de IM no fatal (HR = 0,87; CI 95 %: 0,70-1,09; p = 0,22) o ACV no fatal (HR= 1,24; CI 95 %: 0,92-1,67; p = 0,16)[1]. ‡La hospitalización por insuficiencia cardíaca fue un desenlace CV secundario en el estudio EMPA-REG OUTCOME® (HR = 0,65; CI 95 %: 0,50-0,85)[1]. §El inicio o progresión de la nefropatía se define como progresión a macroalbuminuria, duplicación de la creatinina sérica y TFGe ≤45 ml/min/1,73 m2; inicio de terapia de reemplazo renal; muerte por enfermedad renal. La nefropatía incidente o agravada fue un componente preespecificado del resultado microvascular secundario en el estudio EMPA-REG OUTCOME®[, 3].

Boehringer Ingelheim

EMPA-REG OUTCOME® importa. Cada día:

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

Beneficios para los pacientes:

Viven más tiempo y con menos eventos potencialmente mortales[1, †].

Menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca[1, ‡].

Enlentecimiento del deterioro compuesto de la función renal[3, §].

10 JARDIANCE® años de evidencia. 10 años cambiando vidas.

Confianza, ciencia y resultados reales.



10 años salvando vidas, 10 años de JARDIANCE®.

Las dosis de 10 mg y 25 mg de JARDIANCE® (empagliflozina) demostraron eficacia en la mejora de los resultados cardiovasculares y renales del paciente con DM2[2].

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 Suplementary 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 Enel J Med. 2016:375(18):1801-1802.

Las etiquetas y materiales de empaque pueden diferir vs. las aprobadas en la Autoridad Sanitaria Colombiana, ya que este material es armonizado para varios países. Material exclusivo para el cuerpo médico Colombiano. Material sujeto a derechos de propiedad intelectual. Este material podría contener conceptos u opiniones que son responsabilidad de los autores y no comprometen las opiniones del laboratorio auspiciante. Algunos materiales pueden mencionar productos, por favor tenga en cuenta que la información de seguridad de los mismos puede cambiar, consulte la información vigente en la Dirección Médica de Boehringer Ingelheim S.A., Teléfono:(+601) 5141440, e-mail: medfora.co@boehringer-ingelheim.com Dirección: Avenida Calle 116 # 7 - 15. Oficina 1401, Piso 14, Bogotá D.C. Colombia. Código: PC-CO-105431.

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

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA ESCANEANDO EL CÓDIGO QR

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1055

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Original article

Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis

Carlos Eduardo Jiménez-Canizales[1, 2, 3], Rafael Parra-Medina[4, 5, 6], César Payán-Gómez[7], Carlos Hernán Calderón Franco[8], Roberta Modica[9], Elio Benevento[9], Alfredo Ernesto Romero-Rojas[6], Mireya Tapiero García[10], Juan Felipe Pérez Echavarría[3, 11]

[1]Department of Pathology, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.
[2]Research group ENDOCARDIO +, Department of Clinical Sciences, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima.
[3]Clínica Internacional de Alta Tecnología en Cáncer (CLINALTEC), Ibagué, Colombia.
[4]Research Institute, Universidad FUCS, Bogotá, Colombia.
[5]Department of Pathology, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
[6]Department of Pathology, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
[7]Academic Direction, Universidad Nacional de Colombia, Sede de La Paz, Cesar, Colombia.
[8]Cardiology Department, Hospital San Ignacio, Bogotá, Colombia.
[9]Department of Clinical Medicine and Surgery, Endocrinology, Diabetology, and Andrology Unit, Federico II University of Naples, Naples, Italy.
[10]Oncology Endocrinology Unit, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
[11]Asociación Colombiana de Hemato-oncología (ACHO), Bogotá, Colombia.

How to cite this article: Jiménez-Canizales CE, Parra-Medina R, Payan-Gómez C, Calderón Franco CH, Modica R, Benevento E, et al. Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e1055. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1055

Submitted: 02/May/2026 **Accepted:** 19/September/2026 **Published:** 30/September/2026

Abstract

Background: Radioiodine (RAI)-refractory differentiated thyroid cancer (DTC) has a poor prognosis. Constitutive MAPK activation, frequently driven by BRAF V600E or RAS alterations, suppresses thyroid-specific genes and sodium-iodide symporter expression. Short-course BRAF and/or MEK inhibition before RAI aims to restore iodine avidity.

Methods: We conducted a systematic review and meta-analysis in accordance with PRISMA 2020. PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and Google Scholar were searched from inception through March 31, 2025, for prospective studies of short-course BRAF and/or MEK inhibition undertaken with the protocolized intention of restoring RAI

Highlights

- Short-course MAPK inhibition restored detectable radioiodine uptake in an estimated 62.3% of patients, although the therapeutic dosimetric rate was lower when a quantitative threshold was applied.
- Mutation-specific efficacy remains uncertain; the available evidence is insufficient to establish equivalence between

Correspondence: Carlos Eduardo Jiménez-Canizales. Universidad del Tolima, Cl. 42 #1, Ibagué, Tolima.
Correo-e: cejimenezc@ut.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

uptake before therapeutic RAI (PROSPERO: CRD1371813). Random-effects models with REML estimation and logit transformation were used for proportions. Risk of bias was assessed with ROBINS-I and certainty with GRADE.

Results: Five non-randomized single-arm studies (N=72) met the revised eligibility criteria; four studies (n=48) contributed to the primary meta-analysis. The pooled proportion with restored detectable RAI uptake was 62.3% (95% CI 47.8%-74.8%; I^2=0%). When the therapeutic dosimetric threshold reported by Ho et al. was used, the pooled estimate was 57.8% (95% CI 44.0%-71.5%). Excluding Ho et al., it yielded 63.5% (95% CI 45.7%-81.4%). No included study published a hazard ratio for progression-free survival; progression-free and overall survival were therefore synthesized narratively. Adverse-event rates were not pooled because attribution, grading, and exposure duration differed across studies. No treatment-related deaths were reported. Certainty of the evidence was very low for all outcomes.

Conclusions: Short-course MAPK inhibitor-based redifferentiation can restore RAI uptake in selected patients with RAI-refractory DTC, but uptake is a surrogate outcome and does not establish survival benefit. The evidence is insufficient to determine whether efficacy differs by mutation subtype. Controlled, biomarker-stratified trials using standardized imaging and clinically relevant outcomes are needed.

Keywords: Thyroid neoplasms, Cell differentiation, Proto-oncogene proteins B-RAF MAP kinase signaling system, Iodine, Radioisotopes.

BRAF V600E- and RAS-mutated tumors.

- Redifferentiation remains a proof-of-concept, biomarker-guided strategy that requires confirmation in adequately powered controlled trials.

Terapia de rediferenciación previa al yodo radiactivo en el cáncer diferenciado de tiroides refractario: una revisión sistemática y metaanálisis

Resumen

Antecedentes: el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) refractario al yodo radiactivo (RAI) tiene un mal pronóstico. La activación constitutiva de MAPK, frecuentemente mediada por alteraciones en BRAF V600E o RAS, reduce la expresión de genes tiroideos y del cotransportador sodio-yoduro. La inhibición breve de BRAF y/o MEK antes del RAI busca restaurar la avidez por el yodo.

Métodos: se realizó una revisión sistemática y metaanálisis conforme a PRISMA 2020. Se buscaron estudios prospectivos en PubMed, Embase, CENTRAL, ClinicalTrials.gov y Google Scholar desde el inicio hasta el 31 de marzo de 2025. Fueron elegibles los estudios de inhibición breve de BRAF y/o MEK con la intención protocolizada de restaurar la captación antes de RAI terapéutico (PROSPERO: CRD1371813). Se emplearon modelos de efectos aleatorios con REML y transformación logit. El riesgo de sesgo se evaluó con ROBINS-I y la certeza con GRADE.

Resultados: cinco estudios no aleatorizados de un solo brazo (N = 72) cumplieron los criterios revisados; cuatro estudios (n = 48) aportaron al metaanálisis primario. La proporción combinada de restauración de captación detectable fue 62,3 % (IC 95 % 47,8 %-74,8 %; I^2 = 0 %). Al utilizar el umbral dosimétrico terapéutico de Ho et al., el estimado fue 57,8 % (IC 95 % 44,0 %-71,5 %); al excluir ese estudio, fue del 63,5 % (IC 95 % 45,7 %-81,4 %). Ningún estudio publicó una razón de riesgos para supervivencia libre de progresión, por lo que esta y la supervivencia global se sintetizaron narrativamente. Las tasas de eventos adversos no se combinaron debido a diferencias en la atribución, la graduación y la duración de la exposición. No se informaron muertes relacionadas con el tratamiento. La certeza de la evidencia fue muy baja para todos los desenlaces.

Destacados

- La inhibición breve de la vía MAPK restauró la captación detectable de radioyodo en una proporción estimada del 62,3 % de los pacientes, aunque la proporción que alcanzó el umbral dosimétrico terapéutico fue menor al aplicar un umbral cuantitativo.
- La eficacia según el subtipo mutacional continúa siendo incierta; la evidencia disponible es insuficiente para establecer equivalencia entre tumores con mutaciones BRAF V600E y RAS.
- La rediferenciación continúa siendo una estrategia de prueba de concepto guiada por biomarcadores que requiere confirmación en ensayos controlados con un tamaño de muestra adecuado.

Conclusiones: la rediferenciación con inhibidores de MAPK puede restaurar la captación de RAI en pacientes seleccionados, pero la captación es un desenlace sustituto y no demuestra beneficio en la supervivencia. La evidencia es insuficiente para definir diferencias según el subtipo mutacional. Se requieren ensayos controlados, estratificados por biomarcadores y con métodos de imagen estandarizados y desenlaces clínicamente relevantes.

Palabras clave: neoplasias tiroideas, diferenciación celular, BRAF, señalización MAPK, radioyodo, revisión sistemática, metaanálisis.

Introduction

Differentiated thyroid cancer (DTC), encompassing papillary and follicular histological types, represents the most common endocrine malignancy worldwide, with an estimated global incidence exceeding 586,000 new cases annually (1). The majority of patients with DTC have an excellent prognosis following surgery and RAI ablation, with five-year survival rates exceeding 98% for localized disease (2). The most important insight gained from molecular studies of differentiated thyroid carcinoma is the concept of 'RAS-like' and 'BRAF p.V600E-like' cancers. RAS-like tumors exhibit characteristic architectural features traditionally associated with follicular thyroid carcinoma. They have colloid-containing follicles and tend to grow as expansile tumors with well-defined borders. They lack the infiltrative growth pattern of most BRAF p.V600E-like papillary thyroid carcinoma. BRAF p.V600E-like thyroid carcinoma refers to papillary thyroid cancers that share molecular and histological features with tumors carrying the BRAF V600E mutation, even if the mutation itself is not directly detected. These cancers typically show aggressive behavior, higher recurrence risk, and distinct signaling pathway activation compared to non-BRAF-driven thyroid tumors (3). However, approximately 5–10% of patients develop distant metastases, and among these, an estimated two-thirds will eventually demonstrate RAI refractoriness, defined by the American Thyroid Association (ATA) as the absence of RAI uptake in metastatic lesions on a diagnostic scan, disease progression within 12 months of RAI treatment despite demonstrable avidity, or cumulative RAI administration exceeding 600 mCi without response (2, 4). Patients meeting these criteria face a substantially worse prognosis, with a median overall survival of three to five years from the time distant metastases are identified (4-6).

The molecular basis of RAI refractoriness is rooted in the loss of thyroid differentiation, mediated primarily through constitutive activation of the MAPK signaling cascade. BRAF V600E mutations, present in approximately 40–70% of papillary thyroid cancers, and RAS mutations (NRAS, HRAS, KRAS), found in 10–20% of DTC, are the most prevalent genetic drivers of MAPK activation in this disease (7-8). These oncoproteins drive constitutive phosphorylation of MEK1/2 and ERK1/2, resulting in transcriptional repression of thyroid-specific genes, including those encoding NIS (SLC5A5), thyroglobulin, thyroid-stimulating hormone receptor, and thyroid peroxidase (figure 1) (9-10). Reduced NIS membrane expression directly impairs active iodide transport, rendering RAI ineffective (10-11).

The preclinical rationale for pharmacological redifferentiation emerged from observations that MAPK pathway suppression with MEK and BRAF inhibitors restored NIS expression and RAI uptake in murine thyroid cancer models (8). This led to the landmark phase II pilot study by Ho *et al.* in 2013, which demonstrated that the MEK1/2 inhibitor selumetinib increased RAI uptake in 12 of 20 patients with RAI-refractory DTC, resulting in clinically meaningful responses in those who subsequently received RAI (12). These proof-of-concept findings stimulated a series of subsequent studies using other MAPK pathway inhibitors, including the BRAF V600E-selective inhibitor dabrafenib (alone and in combination with the MEK inhibitor trametinib) and vemurafenib (13-17).

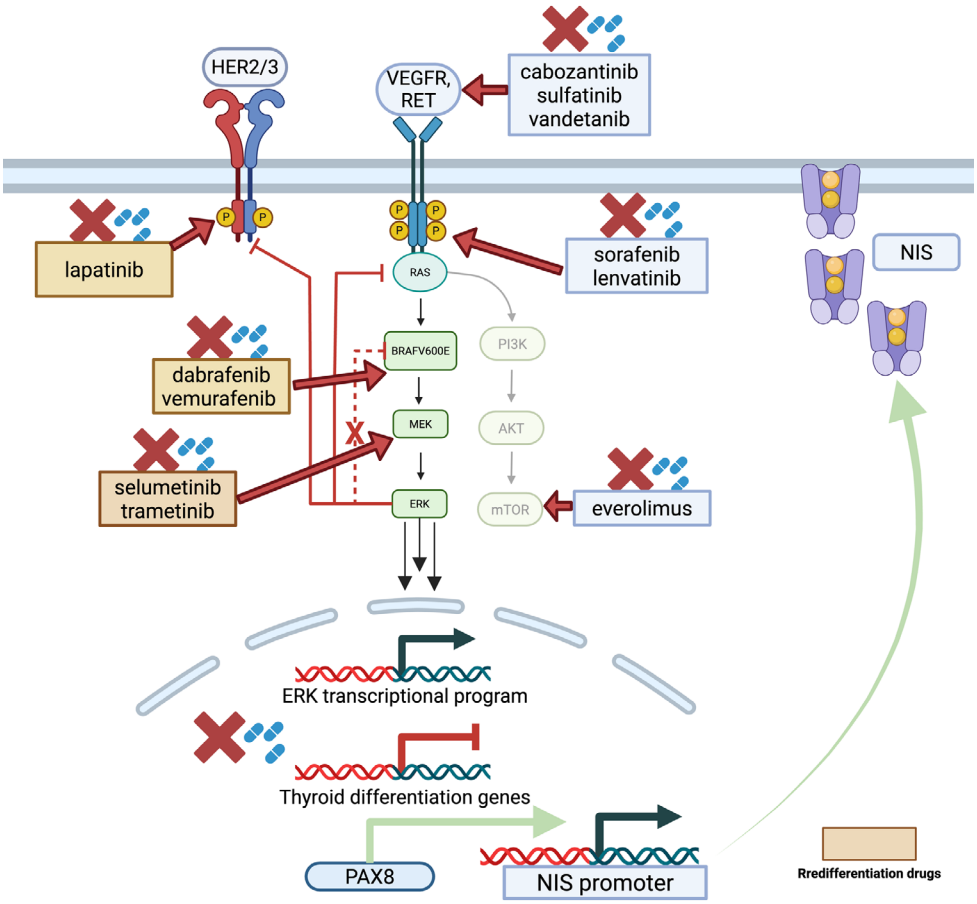


Figure 1. Molecular pathways in thyroid carcinoma and their therapeutic targets

Source: Created by the authors.

Despite this growing body of evidence, no quantitative synthesis has pooled outcomes across these trials. Individual studies are limited by small sample sizes, heterogeneous patient populations and interventions, and variable definitions of RAI restoration. This systematic review and meta-analysis was conducted to quantitatively summarize evidence on the efficacy of redifferentiation therapy prior to RAI in RAI-refractory DTC. The following PICOS framework was used: Population, adults with RAI-refractory DTC harboring BRAF or RAS mutations; intervention, selective BRAF and/or MEK inhibitors prior to RAI; comparator, no comparator (single-arm) or alternative regimen (controlled studies); outcomes, RAI uptake restoration (primary), PFS, OS, safety (including anaplastic transformation); study design, phase I–III clinical trials and prospective cohort studies.

Methodology

Protocol and registration

The protocol for this review was designed in accordance with the recommendations of the Cochrane Handbook (18). This systematic review and meta-analysis were conducted in accordance with the PRISMA 2020 reporting guidelines (19). The protocol was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; registration number 1371813). No amendments were made to the prespecified protocol after search initiation.

Eligibility criteria

Studies were included if they: (1) enrolled adult patients (age ≥18 years) with histologically

confirmed RAI-refractory DTC (papillary, follicular, Hürthle cell, or poorly differentiated subtypes) using criteria consistent with current ATA definitions; (2) administered at least one BRAF or MEK inhibitor as redifferentiation therapy prior to RAI; (3) reported at least one prespecified outcome; and (4) were available as full-text manuscripts. Studies were excluded if they investigated redifferentiation in the adjuvant (non-refractory) setting, used antiangiogenic multikinase inhibitors as the primary intervention without a redifferentiation component (e.g., sorafenib or lenvatinib as chronic systemic therapy), were single-case reports or editorials, or lacked quantitative outcome data.

Information sources and search strategy

PubMed, Embase, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov, and Google Scholar (grey literature and preprints, n=100 results) were systematically searched from inception through March 31, 2025.

Pubmed

(Radioactive iodine therapy OR Radioactivities OR Nuclear Decay OR Decay, Nuclear OR Radioactive Disintegration OR Disintegration, Radioactive OR Disintegrations, Radioactive OR Radioactive Disintegrations OR radioiodine redifferentiation therapy) AND (thyroid cancer OR radioiodine uptake OR radioiodine refractory OR thyroid cancers) Filters: Randomized Controlled Trial.

Embase

'iodine labelling'/exp OR 'iodine labelling' OR (('iodine'/exp OR iodine) AND labelling) OR 'iodine radioisotope'/exp OR 'iodine radioisotope' OR (('iodine'/exp OR iodine) AND ('radioisotope'/exp OR radioisotope)) OR 'iodine radioisotopes'/exp OR 'iodine radioisotopes' OR (('iodine'/exp OR iodine) AND ('radioisotopes'/exp OR radioisotopes)) OR 'iodine, radioactive'/exp OR 'iodine, radioactive' OR (('iodine,'/exp OR iodine,) AND radioactive) OR 'radio active iodine'/exp OR 'radio active iodine' OR (('radio'/exp OR radio) AND ('active'/exp OR active) AND ('iodine'/exp OR iodine)) OR 'radio iodide orradio iodine' OR (('radio'/exp OR radio) AND ('iodide'/exp OR iodide) AND orradio AND ('iodine'/exp OR iodine)) OR 'radioactive iodide'/exp OR 'radioactive iodide' OR (radioactive AND ('iodide'/exp OR iodide)) OR 'radioiodide'/exp OR radioiodide OR 'radioiodine'/exp OR radioiodine OR 'radioactive iodine'/exp OR 'radioactive iodine' OR (radioactive AND ('iodine'/exp OR iodine)) AND ((((((((((((((cancer AND in AND the AND thyroid AND gland OR cancer) AND of AND the AND thyroid OR cancer) AND of AND the AND thyroid AND gland OR cancer) AND of AND thyroid OR cancer) AND of AND thyroid AND gland OR cancer,) AND thyroid AND gland OR carcinogenesis) AND in AND the AND thyroid AND gland OR carcinogenesis) AND of AND the AND thyroid OR carcinogenesis) AND of AND thyroid OR carcinomatous) AND thyroid OR malignancies) AND of AND the AND thyroid AND gland OR malignancies) AND of AND thyroid AND gland OR malignancy) AND of AND the AND thyroid AND gland OR malignancy) AND of AND thyroid AND gland OR malignant) AND neoplasm AND of AND the AND thyroid AND gland OR malignant) AND neoplasms AND of AND the AND thyroid AND gland.

Cochrane library

(Radioactive iodine therapy OR Radioactivities OR Nuclear Decay OR Decay, Nuclear OR Radioactive Disintegration OR Disintegration, Radioactive OR Disintegrations, Radioactive OR Radioactive Disintegrations OR radioiodine redifferentiation therapy) AND (thyroid cancer OR radioiodine uptake OR radioiodine refractory OR thyroid cancers).

Study selection and data extraction

Two independent reviewers screened titles and abstracts and retrieved full texts of potentially eligible records. Disagreements were resolved by discussion and consensus. Study selection was documented using a PRISMA 2020 flow diagram (figure 2). Data extraction was performed using a prespecified form capturing the author, year, design, sample size, molecular profile, intervention, RAI dose, outcomes, follow-up, and adverse event data (19).

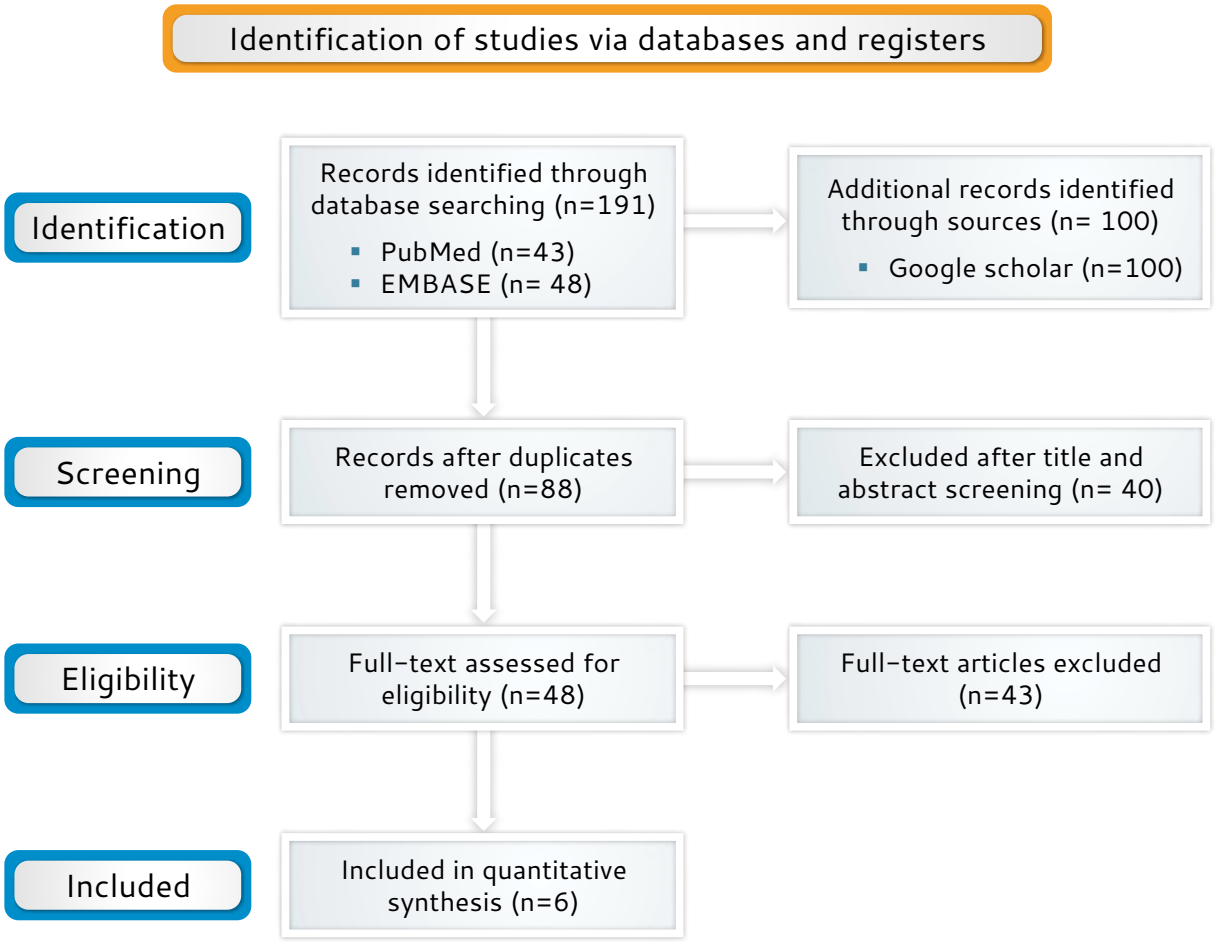


Figure 2. PRISMA flowchart

Source: Created by the authors.

Quality assessment

Two reviewers independently assessed risk of bias using ROBINS-I (Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions). The seven domains were biased due to confounding, participant selection, intervention classification, deviations from intended interventions, missing data, outcome measurement, and selection of the reported result. Disagreements were resolved by consensus. Overall judgments were Low, Moderate, Serious, or Critical. RoB 2 was not used because none of the eligible studies was randomized. Certainty of evidence for each outcome was evaluated with GRADE, starting at low certainty for non-randomized evidence and downgrading when warranted for risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision, or publication bias. The search results were managed in Mendeley v1.19.8 and duplicates were removed. Data were entered into RevMan 5.4 by one reviewer and independently checked by another. No conversion of medians to means was required for the outcomes synthesized in this review (20-21).

The search results were organized using Mendeley v1.19.8 (Mendeley Ltd., Kidlington, United Kingdom), and duplicate records were removed. Three reviewers independently screened all titles and abstracts, assessed the full texts, and extracted data from the relevant studies.

Disagreements were resolved through discussion. The extracted data included study characteristics, methodology, setting, and

participant descriptions. The data were entered into RevMan version 5.4 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) by two authors and checked for accuracy. For included studies that reported medians, minimum and maximum values, or first and third quartiles, sample means and standard deviations were calculated according to the method proposed by Wan *et al.* (22).

Statistical analysis

All meta-analyses were performed in R (version 4.4.0) using the meta package (version 8.3.0) and the metafor package (version 4.8.0) (23-24). For the primary outcome, a random-effects model with REML estimation was used; proportions were logit-transformed prior to pooling and back-transformed for presentation. Statistical heterogeneity was quantified using Cochran's Q statistic and the I^2 index (cutoffs: 25% low, 50% moderate, 75% substantial) (25). For PFS, pooled HRs were estimated using random-effects REML. Leave-one-out sensitivity analyses assessed the robustness of pooled estimates. Subgroup analyses by mutation type used a between-group Q-test. Confidence intervals for tau^2 were calculated using the Q-profile method. Publication bias was evaluated by funnel plot; formal Egger's test was not applicable given $k < 10$ (26). For the safety sub-analysis, AE data extracted from included studies were synthesized narratively; proportions of patients with grade ≥3 AEs per study are reported as crude proportions from the original publications. Formal pooling of AE rates was not performed due to heterogeneous reporting methods across studies.

Outcomes

The primary outcome was restoration of RAI uptake after short-course MAPK-pathway inhibition. Detectable uptake was defined as new or increased uptake on post-treatment iodine imaging. Because imaging methods were not equivalent, the acquisition method and positivity threshold were extracted for each study. Ho *et al.* (12) used ˆ124ˆI PET/CT lesion dosimetry and applied a therapeutic threshold predicting delivery of at least 2,000 cGy (20 Gy) to one or more lesions; the remaining studies used visual assessment with ˆ123ˆI or ˆ131ˆI scintigraphy/SPECT-CT. Sensitivity analyses excluded Ho *et al.* and substituted its therapeutic-threshold result (8/20) for its any-increased-uptake result (12/20).

Secondary outcomes were objective tumor response according to the criteria reported by each study, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and safety. PFS was defined as the time from treatment initiation to radiographic progression or death, according to each protocol (27). OS was defined as the time from treatment initiation to death from any cause, censored at the last documented follow-up. Safety outcomes included adverse events, dose modification, discontinuation, treatment-related death, and reported anaplastic transformation. Survival effects were pooled only when a published hazard ratio and variance were available.

Results

Study selection

The database and registry searches identified 191 records: PubMed (n=43), Embase (n=48), and Google Scholar (n=100). After removal of 103 duplicates, 88 unique records underwent title and abstract screening; 40 were excluded, and 48 full-text reports were assessed. Forty-three full-text reports were excluded, leaving five studies for qualitative synthesis. Four studies (n=48) contributed binary data to the primary meta-analysis. Busaidy *et al.* was excluded because dabrafenib with or without trametinib was administered as continuous systemic therapy until progression, and the protocol did not include a redifferentiation phase followed by therapeutic RAI (13).

Study characteristics

The five eligible studies enrolled 72 patients (table 1). All were prospective, non-randomized, single-arm phase I/II studies published from 2013 through 2023. The interventions included selumetinib, dabrafenib, dabrafenib plus trametinib, trametinib, and vemurafenib plus CDX-3379, followed by protocol-directed radioiodine assessment and, when criteria were met, therapeutic RAI. Molecular eligibility and imaging thresholds differed across studies.

Table 1. Characteristics of the included studies

Study	Design	Population	Intervention followed by RAI	Imaging method and positivity criterion	RAI uptake result	N	Country
Ho 2013 (12)	Prospective single-arm pilot	RAI-refractory thyroid cancer; mixed genotypes	Selumetinib, then ˆ124ˆI dosimetry and ˆ131ˆI when threshold met	ˆ124ˆI PET/CT; any increased uptake and therapeutic threshold predicting >=20 Gy to a lesion	12/20 any increase; 8/20 therapeutic threshold	20	USA
Rothenberg 2015 (14)	Phase II single-arm	BRAF V600E-mutated metastatic papillary thyroid cancer	Dabrafenib followed by ˆ131ˆI	Diagnostic iodine scan; new uptake by visual assessment	6/10	10	USA
Leboulleux 2023 (15)	Phase II single-arm	Metastatic RAI-refractory BRAF V600E-mutated DTC	Dabrafenib plus trametinib followed by ˆ131ˆI	Protocol iodine imaging; response reported primarily after ˆ131ˆI rather than as a binary uptake denominator	NR for pooled binary uptake	24	France
Leboulleux 2023 RAS cohort (16)	Phase II single-arm	Metastatic RAI-refractory RAS-mutated DTC	Trametinib followed by ˆ131ˆI	Protocol iodine imaging; visually increased uptake sufficient for treatment	8/11	11	France
Tchekmedyian 2022 (17)	Pilot single-arm	BRAF-mutated RAI-refractory DTC	Vemurafenib plus CDX-3379 followed by ˆ131ˆI when warranted	ˆ124ˆI PET/CT; increased incorporation warranting therapeutic ˆ131ˆI	4/7 enrolled (4/6 evaluable)	7	USA

NR: Not reported as an extractable binary proportion; RAI: Radioactive iodine.

Note. Busaidy *et al.* (2022) (13) was excluded from the eligible set because it evaluated continuous systemic therapy without a protocolized RAI phase.

Source: Created by the authors.

Risk of bias

ROBINS-I judgments are presented in table 2. Overall risk of bias was judged moderate for Ho *et al.* and both Leboulleux *et al.* studies and serious for Rothenberg *et al.* and Tchekmedyian *et al.* (12, 14–17). Confounding and participant selection were the principal concerns because all studies lacked random allocation and concurrent controls. Outcome-measurement concerns also arose from non-uniform definitions of restored uptake. These judgments should be interpreted as review-level assessments based on published reports rather than author-provided ROBINS-I adjudications.

Table 2. ROBINS-I risk-of-bias assessment

Study	D1 Confounding	D2 Selection	D3 Classification	D4 Deviations	D5 Missing data	D6 Outcome measurement	D7 Selective reporting	Overall
Ho 2013 (12)	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Rothenberg 2015 (14)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Serious
Leboulleux 2023 BRAF (15)	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate
Tchekmedyian 2022 (17)	Serious	Serious	Low	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate	Serious
Leboulleux 2023 RAS (16)	Moderate	Moderate	Low	Low	Low	Moderate	Moderate	Moderate

Note. D1–D7 follow ROBINS-I. Judgments were made at the review level from published reports.

Source: Created by the authors.

RAI Uptake restoration: Primary outcome

Four studies provided binary RAI uptake restoration data: Ho 2013 (qualitative: 12/20 = 60.0%; 95% CI 36.1–80.9%; dosimetric threshold: 8/20 = 40.0%), Rothenberg 2015 (6/10 = 60.0%; 95% CI 26.2–87.8%), Tchekmedyian 2022 (4/7 = 57.1%; 95% CI 18.4–90.1%), and Leboulleux 2023 RAS cohort (8/11 = 72.7%; 95% CI 39.0–94.0%). The pooled proportion was 62.3% (95% CI 47.8–74.8%; figure 3). Heterogeneity was minimal (I^2 = 0%, Q = 0.65, df = 3, p = 0.89, tau^2 = 0). Leave-one-out sensitivity analysis demonstrated stability across all omissions (range: 59.5–63.6%; supplementary figure 1).

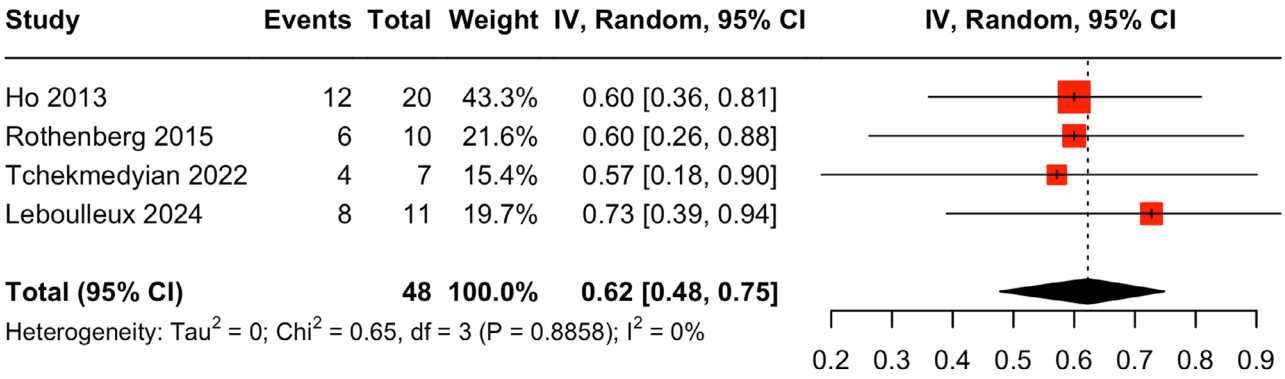


Figure 3. Forest plot: pooled RAI uptake restoration after redifferentiation therapy (random-effects model)

Note. Each square represents the point estimate for an individual study; horizontal lines indicate 95% confidence intervals; square size is proportional to the study weight under the random-effects model. The diamond represents the pooled estimate. Analysis performed using the meta package (version 8.3.0) in R; logit transformation; REML estimator.

Source: Created by the authors.

Progression-free survival

Progression-free survival data were available from four studies in narrative form. Leboulleux 2023 reported Kaplan-Meier (KM)-based PFS rates of 82% at 12 months and 67.5% at 24 months (median not reached). Leboulleux 2024 reported a median PFS of 9.3 months. Rothenberg 2015 reported a median PFS of 11.4 months. Ho 2013 reported a median PFS of 13.0 months in the I-131–treated subgroup. No study published a hazard ratio for PFS; quantitative meta-analysis of this outcome is therefore not possible (15-16).

Overall survival

No study reported a mature OS endpoint. Leboulleux 2023 reported a 24-month OS rate of approximately 72% at a median follow-up of 14 months. Quantitative meta-analysis of OS was not performed (15).

Subgroup analysis by mutation type

Exploratory study-level subgroup estimates were 60.0% for the mixed BRAF/RAS cohort in Ho *et al.* (12), 58.6% across two BRAF V600E studies, and 72.7% in the single RAS-mutated study. The between-group test was not statistically significant (Q=0.63; df=2; p=0.73), but two subgroups contained only one study, and the analysis had very low power. It cannot establish equivalence or absence of effect modification. Within Ho *et al.*, any increased uptake was observed in 5/5 patients with NRAS-mutated tumors and 4/9 with BRAF V600E tumors; all five NRAS-mutated tumors but only one BRAF V600E tumor met the therapeutic dosimetry threshold. These observations are hypothesis-generating only (figure 4).

Sensitivity analysis excluding Ho *et al.* yielded a pooled uptake-restoration estimate of 63.5% (k=3, n=28; 95% CI 45.7–81.4%). Substituting the therapeutic dosimetry result from Ho *et al.* (8/20) yielded 57.8% (k=4, n=48; 95% CI 44.0–71.5%). Thus, the main estimate reflects restoration of detectable uptake and should not be interpreted as the proportion necessarily eligible for therapeutically effective RAI.

Safety sub-analysis

Safety findings were synthesized narratively because the studies differed in CTCAE version, attribution rules, denominators, and exposure duration. Ho *et al.* reported that toxic effects attributed to selumetinib were grade 1 or 2; three patients discontinued early because of reversible

ocular events, and no dose reductions were required. The other studies reported regimen-specific adverse events, but the available data were not sufficiently comparable to justify a pooled proportion of grade ≥3 AEs. No treatment-related deaths were reported among the five eligible studies. Absence of a reported event must not be interpreted as proof that the event was systematically assessed; therefore, no pooled estimate for anaplastic transformation was calculated (table 3).

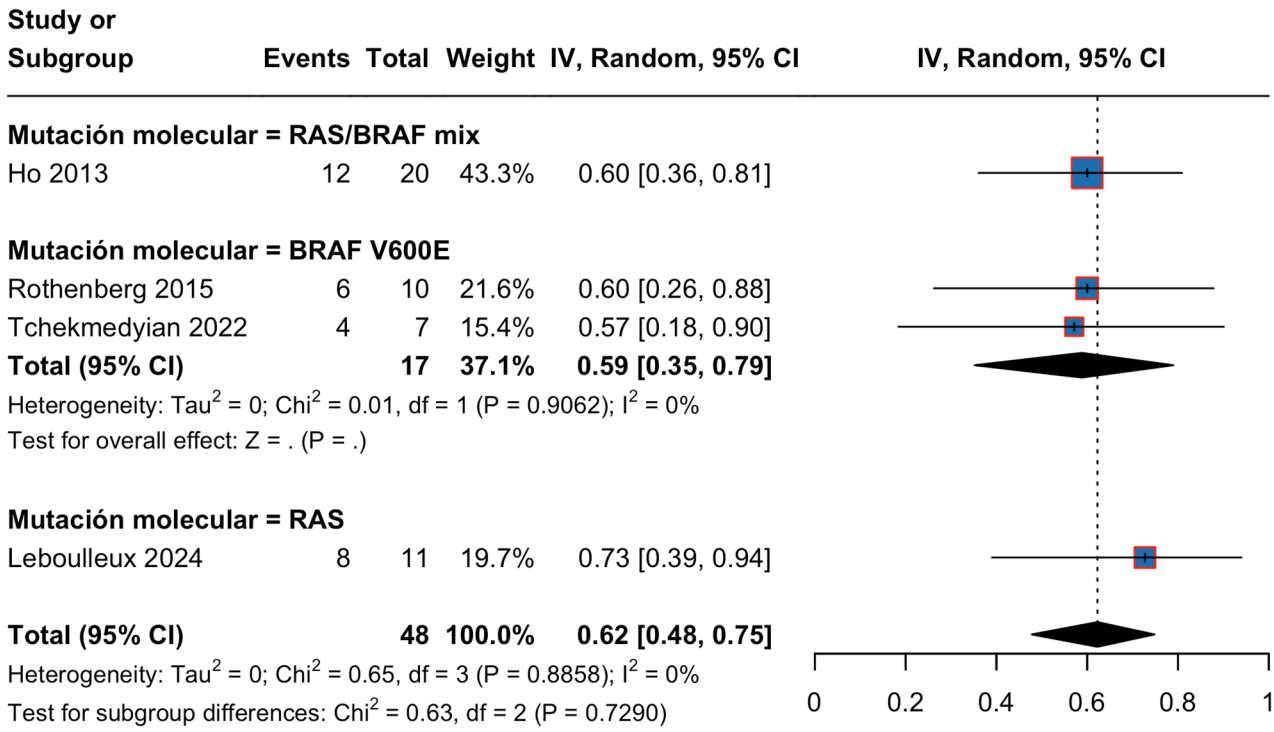


Figure 4. Subgroup analysis of RAI uptake restoration by mutation type (BRAF V600E, RAS, RAS/BRAF mixed)

Note. Between-group Q statistic = 0.63 (df = 2, p = 0.73). Single-study subgroups (RAS/BRAF mixed, RAS) are presented without tau² estimates.

Source: Created by the authors.

Publication bias

The funnel plot for the primary outcome (supplementary figure 2) did not show overt asymmetry on visual inspection. Formal Egger's regression test was not applicable given k = 4 (fewer than 10 studies).

GRADE Evidence summary

GRADE judgments are summarized in supplementary table 1. Certainty was rated very low for restoration of RAI uptake, PFS, OS, and safety. All bodies of evidence began at low certainty because the eligible studies were non-randomized and were further downgraded for risk of bias and serious or very serious imprecision. Statistical inconsistency was not detected for the primary pooled proportion (I^2=0%); however, clinical and measurement heterogeneity remained important and was considered under indirectness. PFS was not assigned a pooled effect estimate.

Table 3. Safety summary of included studies

Study	N	Published safety information relevant to redifferentiation	Treatment-related deaths	Interpretation
Ho 2013 (12)	20	Toxic effects attributed to selumetinib were grade 1–2; three early discontinuations followed reversible ocular events; no dose reduction was required	0	No grade >=3 toxicity attributed to selumetinib was reported
Rothenberg 2015 (14)	10	Regimen-specific adverse events reported; cross-study grade >=3 denominator not harmonized	0	Narrative synthesis only
Leboulleux 2023 BRAF (15)	24	Adverse events reported under the study protocol; attribution and exposure differ from other studies	0	Narrative synthesis only
Tchekmedyian 2022 (17)	7	No grade 3–4 toxicity related to CDX-3379; vemurafenib-related toxicity reported separately	0	Attribution-specific reporting prevents pooling
Leboulleux 2023 RAS (16)	11	Adverse events reported under the study protocol; small denominator	0	Narrative synthesis only

Note. No pooled adverse-event rate was calculated because definitions, attribution rules, CTCAE versions, denominators, and exposure durations were heterogeneous. NR = not reported.

Source: Created by the authors.

Discussion

Interpretation of the primary outcome

This meta-analysis provides the first pooled quantitative estimate of RAI uptake restoration following MAPK pathway inhibitor–based redifferentiation therapy in RAI-refractory DTC. The pooled rate of 62.3% (95% CI 47.8–74.8%) is clinically meaningful. Without redifferentiation, the natural history of RAI-refractory DTC is characterized by absent or non-progressive RAI uptake; empirical re-treatment with RAI in patients without additional manipulation rarely achieves avidity restoration (4). The absence of significant heterogeneity (I^2=0%) across four contributing studies lends confidence to the pooled estimate, suggesting comparable efficacy across the spectrum of MAPK-targeting agents included here. It is important to note that RAI uptake restoration is a surrogate rather than a direct measure of OS benefit; not all patients achieving avidity proceed to therapeutically effective RAI dosing, and not all responders achieve durable clinical benefit.

Molecular mechanism

Constitutive MAPK activation through BRAF V600E drives ERK-mediated transcriptional repression of key thyroid differentiation genes including NIS (SLC5A5), thyroglobulin, and thyroid peroxidase (9, 10). Pharmacological blockade of BRAF or MEK attenuates ERK phosphorylation,

allowing partial restoration of PAX8 and TTF-1–driven transcription, with subsequent NIS re-expression at the basolateral membrane and resumption of active iodide transport (10). Dual BRAF/MEK inhibition was designed to prevent paradoxical MAPK reactivation through compensatory RAF dimerization, a phenomenon associated with BRAF monotherapy; however, the Busaidy 2022 RCT found no statistically significant superiority of the combination over dabrafenib monotherapy, suggesting that a ceiling effect or alternative resistance mechanisms may limit incremental benefit (figure 1) (13).

Subgroup analysis: BRAF V600E vs. RAS

The mutation subgroup analysis was exploratory and severely underpowered. A non-significant between-group test does not demonstrate equivalence. The within-study pattern in Ho *et al.* (12) favored NRAS-mutated tumors over BRAF V600E tumors, particularly for the therapeutic dosimetry threshold, but the sample was too small for definitive inference. Treatment selection should therefore be molecularly informed while acknowledging that comparative mutation-specific efficacy remains unproven (13–16).

Progression-free survival

No hazard ratio for PFS was available from an eligible study, precluding quantitative synthesis. Reported Kaplan-Meier estimates and medians cannot be combined as though they were comparative hazard ratios. Descriptive comparisons with historical multikinase-inhibitor trials are vulnerable to confounding by eligibility, disease burden, prior treatment, and endpoint definitions and should not be interpreted as comparative effectiveness evidence (5).

Overall survival

Overall survival reporting was sparse and immature. No study provided an effect estimate suitable for quantitative synthesis. OS was therefore summarized narratively, without drawing an inference regarding benefit attributable to redifferentiation (4).

Risk of bias and evidence quality

All eligible studies were non-randomized and lacked a concurrent untreated or standard-care control. ROBINS-I identified moderate-to-serious concerns, principally related to confounding and selection. These limitations prevent causal attribution of survival outcomes and reduce confidence even in the pooled uptake proportion. GRADE certainty was very low for all outcomes; consequently, the findings support biological plausibility and feasibility, but not strong evidence for a strong clinical recommendation (13).

Comparison with Sorafenib and Lenvatinib

Sorafenib and lenvatinib, the two approved multikinase inhibitors for RAI-refractory DTC, operate through anti-angiogenic and anti-proliferative mechanisms fundamentally distinct from redifferentiation and were therefore excluded from this analysis. The DECISION trial demonstrated a sorafenib-associated median PFS of 10.8 versus 5.8 months with placebo (HR 0.59) (5); the SELECT trial demonstrated a lenvatinib-associated median PFS of 18.3 versus 3.6 months with placebo (HR 0.21) (28). Redifferentiation strategies offer a conceptually distinct advantage: short-course MAPK inhibition to restore RAI avidity, followed by definitive RAI therapy, with the potential for a finite treatment course and more durable responses in patients who achieve sufficient iodide incorporation.

Safety profile and the risk of anaplastic transformation

Short-course MAPK inhibition produced the expected dermatologic, gastrointestinal, febrile, musculoskeletal, and metabolic toxicities. Cross-study pooling was avoided because adverse-event ascertainment, CTCAE versions, attribution, and denominators were not uniform. No treatment-related deaths were reported among the 72 participants, but the sample and follow-up were insufficient to exclude rare harms (5, 28). The zero treatment-related mortality in these short-course redifferentiation protocols provides an important safety benchmark for this population.

The most clinically significant safety concern specific to BRAF/MEK inhibitor–based redifferentiation is the potential for anaplastic transformation, reflecting dedifferentiation of PTC toward anaplastic thyroid carcinoma (ATC). None of the five included studies reported a case of anaplastic transformation. While reassuring, this absence of events cannot exclude a rare risk on the basis of the current evidence base (N=72, median follow-up 12–18 months; upper bound of the 95% CI by Rule of Three: 4.2%).

The biological mechanism of BRAF inhibitor–associated dedifferentiation is grounded in established translational data. Pre-existing subclonal PIK3CA mutations present at low cancer cell fractions in some BRAF V600E-mutant PTCs can achieve clonal dominance under selective BRAF inhibitor pressure through paradoxical PI3K-AKT/mTOR axis activation and CRAF-mediated ERK reactivation. Combined TERT promoter mutations and TP53 loss-of-function represent the "two-hit" molecular substrate for PTC-to-ATC progression, with acquisition of SWI/SNF complex (ARID2, PBRM1) and JAK/STAT (JAK1) alterations further enriching the dedifferentiation-susceptible phenotype. One key series demonstrated that 86% of thyroid tumors that dedifferentiated after BRAF inhibitor therapy harbored these resistance-associated mutations, versus 33% of non-dedifferentiated tumors. In transgenic mouse models combining BRAF V600E expression with p53 loss, progression to ATC occurred with an approximate six-month latency, indicating that sustained selective pressure and additional acquired events are required beyond acute BRAF pathway manipulation alone (29-30).

The critical contextual distinction for redifferentiation is exposure duration. Published cases of anaplastic transformation under BRAF inhibitor therapy involve chronic administration over months to years; redifferentiation protocols use these agents for only 4–6 weeks before RAI, a substantially abbreviated window that likely exerts far less evolutionary selective pressure (29). This mechanistic reasoning provides biological plausibility for the absence of observed transformation in the pooled cohort, though it does not constitute definitive reassurance. None of the five included studies systematically screened for co-occurring TERT, TP53, or PIK3CA mutations before initiating therapy. Prospective molecular profiling for these high-risk co-mutations, which constitute the pre-existing substrate for anaplastic transformation, should be incorporated into future redifferentiation trial designs to enable risk-stratified analyses and evidence-based patient selection.

The BRAF inhibitor class effect of new primary cutaneous SCC (reported in one patient in Rothenberg [2015]) is consistent with an FDA-labeled class risk. Dermatological surveillance, including baseline and post-treatment skin assessment, should be incorporated into clinical management protocols. For context, the ROAR trial of continuous dabrafenib plus trametinib in BRAF V600E mutant ATC reported grade ≥3 AEs in 58% of patients, substantially higher than the 18–29% observed in the redifferentiation cohort, consistent with the shorter exposure window in the short-course approach (31). Finally, the dose modification rate of 36–50% deserves emphasis: in short-course redifferentiation, where the window for achieving adequate MAPK pathway suppression to restore NIS expression is narrow, subtherapeutic drug exposure from dose reductions may directly compromise efficacy. Proactive, algorithm-driven management of pyrexia syndrome and acneiform dermatitis is essential for programmatic delivery.

Clinical implications

The findings support redifferentiation therapy as a biologically rational and clinically feasible approach for patients with RAI-refractory DTC harboring BRAF V600E or RAS mutations. Patient selection should be guided by somatic mutation profiling: BRAF V600E-positive tumors appear to benefit from dual BRAF/MEK inhibition or BRAF monotherapy, while RAS-mutated tumors may respond preferentially to MEK inhibition. The optimal timing of redifferentiation within the treatment sequence, whether before or after first-line multikinase inhibitor therapy, remains undefined. Given the evidence quality limitations, current use of redifferentiation strategies should ideally occur within the framework of prospective clinical trials.

Limitations

This review has major limitations. First, only five studies (N=72) were eligible, and four contributed to the primary analysis, producing substantial imprecision and making formal assessment of small-study effects unreliable. Second, all studies were non-randomized and single-arm, so causal inference for tumor response, PFS, or OS is not possible. Third, imaging methodology and the definition of restored uptake differed: any visually detectable uptake is not equivalent to a quantitative dosimetric threshold predicting therapeutic delivery. The I^2 of 0% does not eliminate this clinical and measurement heterogeneity. Fourth, mutation subgroups were sparse, and no adequately powered interaction analysis was available; equivalence by genotype cannot be concluded. Fifth, no eligible study published an extractable PFS hazard ratio, and OS data were immature. Sixth, safety reporting was heterogeneous and could not be validly pooled. Seventh, the small number of studies precluded reliable evaluation of publication bias. Finally, individual participant data were unavailable.

Future directions

Priority areas for future research include: (1) adequately powered RCTs comparing redifferentiation therapy with standard-of-care TKI therapy or TKI therapy followed by RAI; (2) prospective biomarker-stratified trials exploring mutation-specific responses and predictors of RAI uptake restoration; (3) head-to-head comparisons of different MAPK inhibitor regimens (MEK monotherapy versus BRAF/MEK combination) in molecularly defined subgroups; and (4) studies with longer follow-up (≥36 months) to assess mature OS endpoints and the longer-term incidence of anaplastic transformation. The ongoing MERAIODE trial (NCT05276466) represents an important step toward addressing these gaps.

Conclusions

Short-course MAPK-pathway inhibition can restore detectable RAI uptake in selected patients with RAI-refractory DTC; the pooled estimate was approximately 62%, but the therapeutic dosimetric estimate was lower. This outcome is a surrogate, and the current evidence does not establish a benefit in PFS or OS. Evidence is insufficient to determine whether effects differ between BRAF V600E- and RAS-mutated tumors, and certainty is very low for all outcomes. Redifferentiation should therefore be considered an investigational, biomarker-guided strategy best evaluated in prospective controlled trials with standardized dosimetry, clinically relevant endpoints, and adequate long-term safety follow-up.

Authors' contributions

Carlos Eduardo Jimenez-Canizales: conceptualization, formal analysis, research, methodology, writing (peer review and editing); Rafael Parra Medina: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Cesar Payan: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Carlos Hernan Calderon Franco: conceptualization, formal analysis, research, methodology, writing (peer review and editing); Elio Benevento: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Roberta Modica: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Alfredo Ernesto Romero Rojas: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Mireya Tapiero Garcia: conceptualization, formal analysis, writing (original draft); Juan Felipe Perez Echavarria: conceptualization, formal analysis, writing (original draft).

Ethical statement

This study did not involve animal experiments or the participation of patients or human subjects, nor did it constitute a clinical trial.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest regarding this study.

Funding statement

This study was not funded, but it forms part of the state-of-the-art analysis for CEJC's doctoral thesis in Oncology at the Universidad Nacional de Colombia, titled: *Molecular characterization of low-*

and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma using transcriptomics to explore associations between identified molecular signatures and disease progression.

Artificial intelligence (AI) disclosure statement

While preparing this paper, the authors used Perplexity Pro to assist with drafting the abstract, highlights, and to check grammar, and DeepL to translate the manuscript. After using these tools or services, the authors reviewed and revised the content as necessary and assume full responsibility for the content of the publication.

Data availability statement

This is a systematic review and meta-analysis. All data supporting the findings of this study are derived from previously published studies, which are cited in full in the reference list. The R analysis code used for statistical synthesis is available from the corresponding author upon reasonable request.

Graphical abstract permission

The authors confirm that the graphical abstract submitted with this manuscript is original, has been created specifically for this work, and has not been previously published elsewhere. The authors grant THE Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo permission to publish, reproduce, and distribute the graphical abstract in print and electronic formats, as well as to use it for promotional and indexing purposes related to the article.

Acknowledgments

To our patients, who inspire us to continue exploring new treatment options for their care.

References

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. https://doi.org/10.3322/caac.21834

[2] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016;26(1):1-133. https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020

[3] The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell. 2014;159(3):676-690. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.050

[4] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, Leboulleux S, Luster M, Pitoia F, *et al.* Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):356-358. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8

[5] 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

[6] Schmidt A, Iglesias L, Klain M, Pitoia F, Schlumberger MJ. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: An uncommon but challenging situation. Arch Endocrinol Metab. 2017;61(1):81-89. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000245

[7] Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2005;12(2):245-262. https://doi.org/10.1677/erc.1.0978

[8] Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(10):569-580. https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.142

[9] Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. Mol Cancer. 2018;17(1):51. https://doi.org/10.1186/s12943-018-0786-0

[10] Knostman K, Jhiang S, Capen CC. Genetic alterations in thyroid cancer: The role of mouse models. Vet Pathol. 2007;44(1):1-14. https://doi.org/10.1354/vp.44-1-1

[11] Hong CM, Ahn BC. Redifferentiation of radioiodine refractory differentiated thyroid cancer for reapplication of i-131 therapy. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:260. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00260

[12] Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, *et al.* Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med. 2013;368(7):623-632. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209288

[13] Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, *et al.* Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: Results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. Thyroid. 2022;32(10):1184-1192. https://doi.org/10.1089/thy.2022.0115

[14] Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res. 2015;21(5):1028-1035. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2915

[15] Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, *et al.* A phase II redifferentiation trial with dabrafenib-trametinib and 131i in metastatic radioactive iodine refractory BRAF p.V600E-mutated differentiated thyroid cancer. Clin Cancer Res. 2023;29(13):2401-2409. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0046

[16] Leboulleux S, Benisvy D, Taieb D, Attard M, Bournaud C, Terroir-Cassou-Mounat M, *et al.* MERAIODE: A phase II redifferentiation trial with trametinib and (131)I in metastatic radioactive iodine refractory RAS mutated differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2023;33(9):1124-1129. https://doi.org/10.1089/thy.2023.0240

[17] Tchekmedyian V, Dunn L, Sherman E, Baxi SS, Grewal RK, Larson SM, *et al.* Enhancing radioiodine incorporation in BRAF-mutant, radioiodine-refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379: Results of a pilot clinical trial. Thyroid. 2022;32(3):273-282. https://doi.org/10.1089/thy.2021.0565

[18] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, *et al.*, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 [Internet]. Cochrane; 2024 [updated Aug 2024]. Available from: https://www.cochrane.org/handbook

[19] 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. BMJ. 2021;372:n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

[20] Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, *et al.* ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919. https://doi.org/10.1136/bmj.i4919

[21] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336(7650):924-926. https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD

[22] Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med Res Methodol. 2014;14:135. https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135

[23] Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with

R: A practical tutorial. Evid Based Ment Health. 2019;22(4):153-160. https://doi.org/10.1136/ebmental-2019-300117

[24] Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Softw. 2010;36(3):1-48. https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03

[25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ. 2003;327(7414):557-560. https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557

[26] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997;315(7109):629-634. https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629

[27] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-247. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026

[28] 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

[29] Lee M, Morris LG. Genetic alterations in thyroid cancer mediating both resistance to BRAF inhibition and anaplastic transformation. Oncotarget. 2024;15:36-48. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28544

[30] Landa I, Ibrahimpasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, *et al.* Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J Clin Invest. 2016;126(3):1052-1066. https://doi.org/10.1172/JCI85271

[31] Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Gazzah A, Lassen U, Stein A, *et al.* Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: The phase 2 ROAR trial. Nat Med. 2023;29(5):1103-1112. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02321-8

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes

En personas en tratamiento con GLP-1 y agonistas duales GIP/GLP-1, hasta el 40% del peso perdido **puede corresponder a masa muscular, agua y otros componentes del cuerpo[1]**



Menor Apetito[1-3]

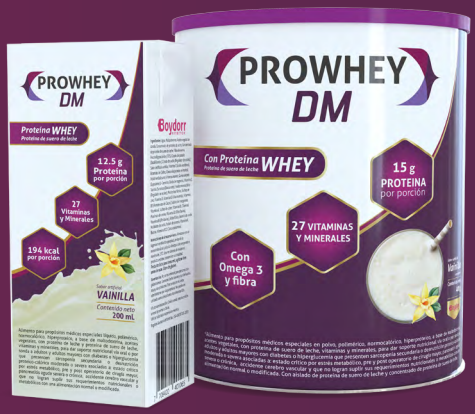
Menor ingesta proteica[1-3]

Mayor riesgo de pérdida de masa muscular[1-3]

Requerimiento proteico en personas con obesidad[4]: 1,2 a 1,5 g/kg/d**

PROWHEY DM, con nutrientes que contribuyen a la preservación de la masa muscular [1,5]:

- **Hiperproteicos** con proteína de suero de leche de excelente calidad[6]
- **27 vitaminas y minerales** incluyendo micronutrientes clave para la salud muscular[2]: vitamina D, B_{12}, Ca, Fe y Mg



Caja 200 ml
Listo para tomar
No requiere prepación

Presentaciones:
Lata 850 g Lata 400 g

Preparación:
200 ml de agua potable + 4 Cucharas medidoras rasas

Estos productos son APME (Alimentos para propósitos médicos especiales). Material dirigido a profesionales de la salud. Este material fue elaborado con apoyo de herramientas de inteligencia artificial, con intervención y validación humana.

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-0035217-2024**
PROWHEY DM LÍQUIDO: Alimento para propósitos médicos especiales líquido, polimérico, normocalórico, hiperproteico, a base de maltodextrina, aceites vegetales, con proteína de leche y proteína de suero de leche, vitaminas y minerales, para dar soporte nutricional vía oral o por sonda a adultos y adultos mayores con diabetes o hiperglucemia que presenten sarcopenia secundaria o desnutrición proteico-calórica moderada o severa asociadas a: estado crítico por estrés metabólico, pre y post operatorio de cirugía mayor, pancreatitis aguda severa o crónica, accidente cerebro vascular y que no logran suplir sus requerimientos nutricionales o metabólicos con una alimentación normal o modificada. **Registro Sanitario RSA-0035715-2025**

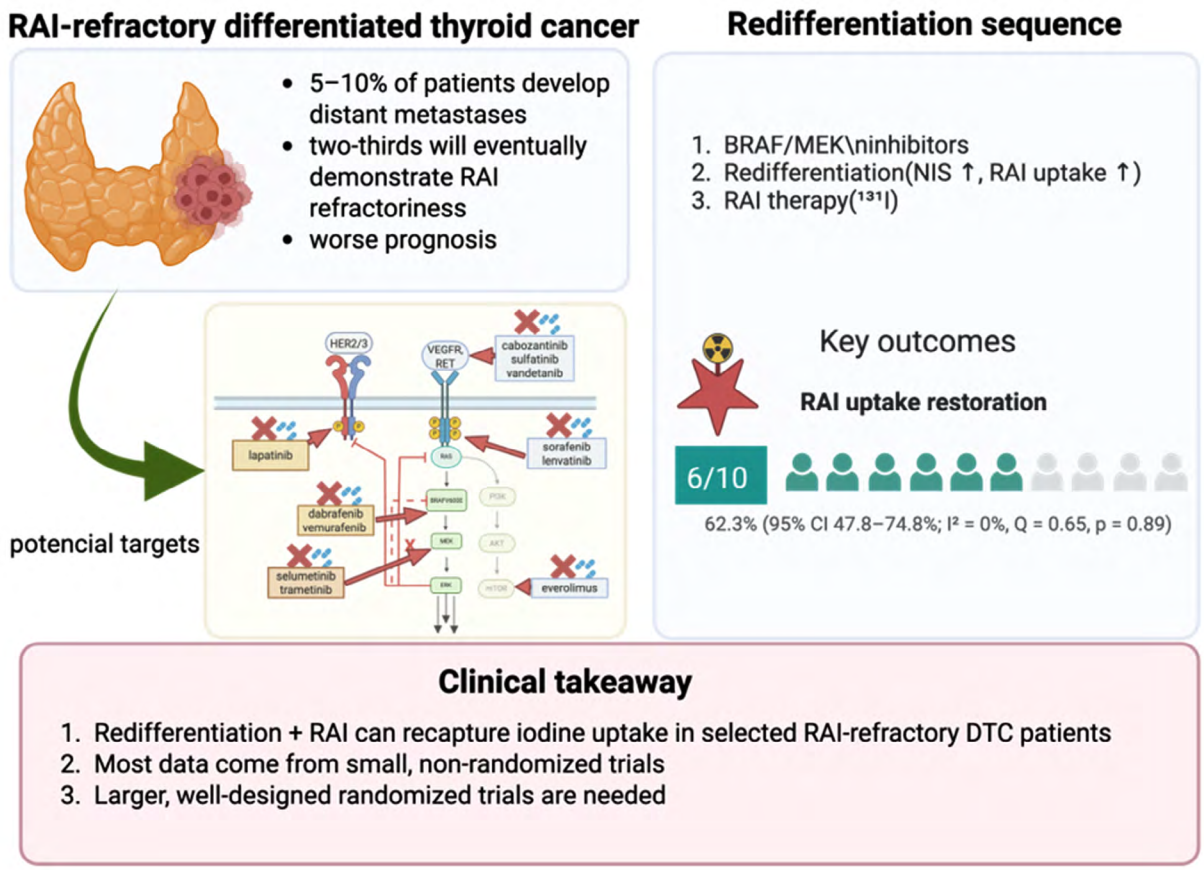
Referencias: 1) Chavez AM, et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2025; 28 (4): 351-357. **2)** Sievenpiper J.L, et al. Obesity Pillars. 2026;17:100228. **3)** Almandoz JP, et al. Obesity (Silver Spring). 2024;32(9):1613-1631 **4)** Mechanick, JI et al. Obesity reviews. 2025;26: e13841.**5)** Memelink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

Boydorr NUTRITION FOR LIFE | www.boydorr.com | @boydorrNutrition | @lineaprowhey | Boydorr Nutrition | Boydorr Nutrition

Supplementary tables and figures

How to cite this article: Jiménez-Canizales CE, Parra-Medina R, Payan-Gómez C, Calderón Franco CH, Modica R, Benevento E, et al. Redifferentiation therapy prior to radioiodine in refractory differentiated thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e1055. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1055

Graphical abstract



Source: Created by the authors.

Supplementary Table 1. GRADE evidence summary

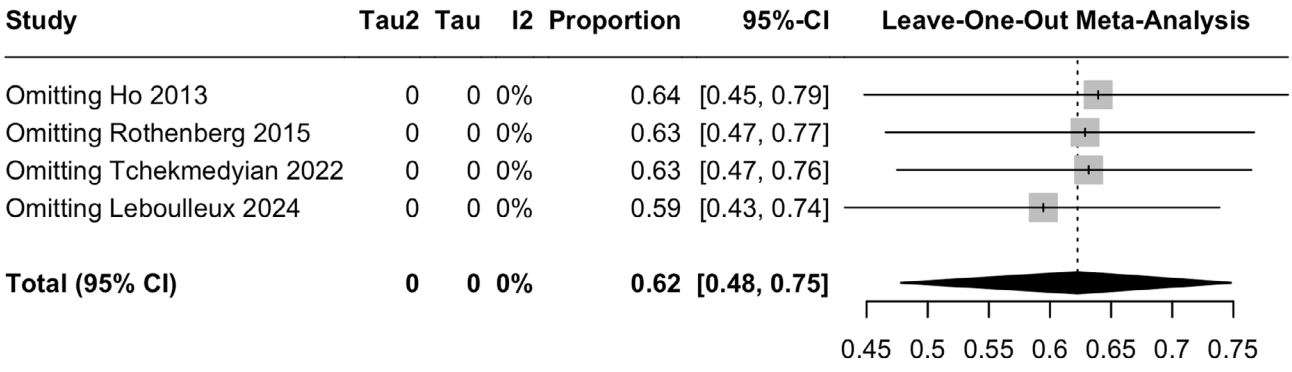
Outcome	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Certainty
Restored detectable RAI uptake	Non-randomized single-arm studies	Serious	Not serious statistically (I^2=0%)	Serious due to non-equivalent imaging thresholds	Serious	VERY LOW (+---)
Progression-free survival	Non-randomized single-arm studies	Serious	Not assessable	Serious	Very serious	VERY LOW (+---)
Overall survival	Non-randomized single-arm studies	Serious	Not assessable	Serious	Very serious	VERY LOW (+---)
Safety	Non-randomized single-arm studies	Serious	Not assessable	Serious due to heterogeneous ascertainment	Very serious	VERY LOW (+---)

Note. No pooled PFS hazard ratio was available. GRADE judgments refer to certainty in the estimated effect for each outcome.

Source: Created by the authors.

Supplementary Figure 1.

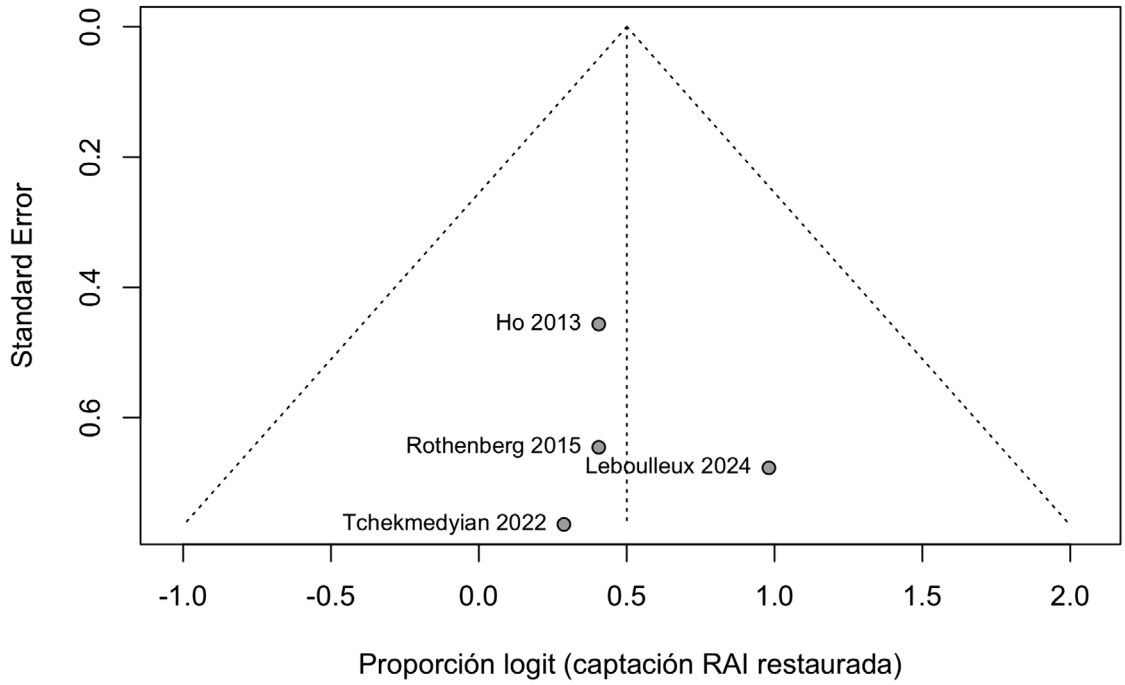
Leave-one-out sensitivity analysis for the primary outcome (RAI uptake restoration). Each row shows the pooled estimate after removal of the indicated study. All estimates are stable (range 59.5–63.6%), confirming robustness of the pooled result.



Source: Created by the authors.

Supplementary Figure 2.

Funnel plot of the four studies contributing to the primary meta-analysis (RAI uptake restoration). Each point represents an individual study; the x-axis shows the logit-transformed proportion; the y-axis shows the standard error. The triangular region represents the expected distribution under the assumption of no heterogeneity. Egger's regression test was not applicable given k = 4.



Source: Created by the authors.

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.953

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Revisión

"Mano diabética": complicaciones de la mano en personas con diabetes

Fabiola Prado Barragan de Nitsch[1]

[1]Instituto Diabetcentro, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Cómo citar: Barragan de Nitsch FP. "Mano diabética": complicaciones de la mano en personas con diabetes. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e953. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.953

Recibido: 05/Mayo/2025 **Aceptado:** 24/Febrero/2026 **Publicado:** 10/Agosto/2026

Resumen

Contexto: la neuropatía periférica diabética distal y simétrica afecta primero a los pies y luego a las manos. Su historia natural concluye en el síndrome de pie diabético y se encuentra entre las complicaciones más frecuentes de la diabetes. Se cuestiona cuáles son las complicaciones más frecuentes en las manos de las personas con diabetes y si existe una relación fisiopatológica entre las complicaciones en manos y pies.

Objetivo: analizar los problemas de las manos que ocurren con mayor frecuencia en personas con diabetes y sus similitudes y diferencias con el síndrome de pie diabético.

Metodología: búsqueda de literatura científica indexada.

Resultados: las afecciones de las manos son más frecuentes en personas con diabetes que en la población general. Se asocian con complicaciones microvasculares, en especial la retinopatía, una enfermedad de larga duración y un mal control glucémico. La diabetes no es causa ni factor de riesgo de deformidad en las manos. En cambio, entre las causas frecuentes de deformidad se encuentran el trauma y la compresión de un nervio periférico. Las afecciones extraarticulares de las manos más frecuentes en personas con diabetes son: 1) la queiroartropatía, o limitación de la movilidad articular; 2) las neuropatías periféricas por compresión o atrapamiento (de las cuales la más común es el síndrome del túnel carpiano); y 3) los trastornos fibroproliferativos (dedos en gatillo y enfermedad de Dupuytren). El manejo se centra en mejorar el control glucémico, aliviar el dolor y preservar o mejorar la funcionalidad.

Conclusiones: las afecciones de las manos de las personas con diabetes son problemas musculoesqueléticos, con una etiología diferente de la de las complicaciones microvasculares.

Palabras clave: síndromes por compresión nerviosa, contractura de Dupuytren, síndrome del túnel carpiano, trastorno del dedo en gatillo, deformidades adquiridas de la mano, lesiones de la mano, neuropatías periféricas, neuropatías diabéticas, complicaciones de la diabetes.

Destacados

- Puesto que los nervios periféricos tienen formas limitadas de responder al daño neurológico, el dolor neuropático es similar, incluso cuando las causas son diferentes.
- Las neuropatías por compresión o atrapamiento son neuropatías periféricas. Es importante diferenciarlas de la neuropatía periférica diabética y detectar otras causas tratables.
- El síndrome del túnel del carpo (STC) es la neuropatía por compresión más frecuente de las manos.
- Los dedos en gatillo y la contractura de Dupuytren son trastornos proliferativos y no inflamatorios.
- La limitación de la movilidad articular (LMA) relacionada con la diabetes debe diferenciarse de otras afecciones que causan deformidad en los dedos y las manos.

Correspondencia: Fabiola Prado Barragan de Nitsch. 7 avenida, 9-64 zona 9, Edificio Zona Médica, quinto nivel oficina 515, Ciudad de Guatemala, Guatemala. Correo-e: fapraden@gmail.com

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

"Diabetic hand": Hand complications in people with diabetes

Abstract

Context: Distal and symmetrical diabetic peripheral neuropathy affects the feet first, and later, the hands. Its natural history may conclude in diabetic foot syndrome. It is one of the most frequent diabetes complications. This raises the question of which are the most common hand complications in people with diabetes and whether hand and foot complications share similar physio pathological mechanisms.

Objective: To analyze the most frequent hand problems in people with diabetes and their similarities and differences compared with those of diabetic foot syndrome.

Methodology: A search of indexed scientific literature was conducted.

Results: Hand problems are more frequent in people with diabetes than in the general population. They are associated with microvascular complications, especially retinopathy, longer disease duration, and poor glycemic control. Diabetes is neither a cause nor a risk factor for hand deformities; however, frequent causes include trauma and compression neuropathies. The most common extra-articular hand problems in people with diabetes are: 1) diabetic cheiroarthropathy (hand rigidity or limitation of articular mobility); 2) the compression or entrapment neuropathies, of which the most common is carpal tunnel syndrome; and 3) fibroproliferative disorders (trigger finger and Dupuytren's contracture). Management focuses on improving glycemic control, alleviating pain, and preserving or improving function.

Conclusions: Hand problems in people with diabetes are musculoskeletal disorders and have a different etiology from that of diabetic microvascular complications.

Keywords: Nerve compression syndromes, Dupuytren's contracture, Carpal tunnel syndrome, Trigger finger disorder, Acquired hand deformities, Hand injuries, Peripheral neuropathies, Diabetic neuropathies, Diabetes complications.

Highlights

- Because peripheral nerves have limited ways of responding to neurological injury, neuropathic pain is similar even when the underlying causes differ.
- Compression or entrapment neuropathies are peripheral neuropathies. It is important to distinguish them from diabetic peripheral neuropathy and to identify other treatable causes.
- Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common compression neuropathy affecting the hands.
- Trigger finger and Dupuytren's contracture are proliferative disorders rather than inflammatory conditions.
- Diabetes-related limited joint mobility (LJM) should be differentiated from other conditions that cause deformities of the fingers and hands.

Introducción

Puesto que existe el síndrome de "pie diabético", ¿ocurre también la "mano diabética"?

La pregunta es válida y lleva a un amplio debate sobre las similitudes y diferencias entre las afecciones de las manos y los pies que ocurren en personas con diabetes.

El término "mano diabética" se acuñó a finales del siglo XX y se refiere a problemas musculoesqueléticos de la mano que son más frecuentes en personas que tienen complicaciones microvasculares de la diabetes, en especial, retinopatía (1-2). A pesar de esto, no son entidades propias o exclusivas de la diabetes, porque también ocurren en la población general (3-4).

En cambio, el "pie diabético" es una complicación microvascular de la diabetes, que se refiere a la presencia de una úlcera o lesión abierta, rodeada de callo, en una persona que tiene pérdida de sensibilidad protectora en los pies, proceso en el que culmina la historia natural de la neuropatía periférica diabética (NPD) si no recibe manejo oportuno (5).

Estos dos cuadros afectan la calidad de vida, limitan la movilidad y el desempeño funcional y causan síntomas sensoriales (como parestesias o dolor neuropático) (6-7). Sin embargo, existe poca conciencia clínica sobre la presencia, las implicaciones clínicas y el abordaje de los problemas de las manos en personas con diabetes (3, 8-10).

El objetivo de este artículo es analizar la literatura científica sobre las lesiones musculoesqueléticas de las manos en personas con diabetes, sus semejanzas y diferencias con el cuadro clásico en los pies, los signos clínicos y hallazgos del examen físico y las medidas de abordaje.

Metodología

Se realizó una búsqueda de literatura científica en las plataformas PubMed, Cureus, BMJ, DOAJ, Scielo, Elsevier, MDPI, SCIR (Open Access), PLoS, Redalyc, Academic OUP y Google Scholar.

Se usaron las palabras clave "hand", "hand lesions", "nerve compression syndromes" "Dupuytren's contracture", "trigger finger", "peripheral neuropathy", "intrinsic minus hand", "intrinsic plus hand", "claw hand", "benediction sign" y "musculoskeletal complications", con los operadores booleanos AND y OR, combinados con las palabras clave "diabetes mellitus", "type 1 diabetes" y "type 2 diabetes". Además, se usaron los términos "diabetic hand" y "diabetic cheiroarthropathy", que no aparecen en el MeSH, aunque están presentes en los títulos y contenidos de artículos de varias de las plataformas académicas.

La búsqueda se realizó en inglés y en español. Se incluyeron artículos publicados entre enero de 1998 y enero de 2025. En el tema de la neuropatía periférica, la autora ha revisado más de 200 artículos y, a la fecha, ha publicado cuatro en revistas indexadas en español. En cambio, para esta revisión se ubicaron 50 documentos. Se incluyeron los reportes de investigación científica, estudios epidemiológicos y revisiones sistemáticas. Se excluyeron las presentaciones de casos únicos, los editoriales y los artículos de opinión.

Se analizan las diferencias entre las complicaciones neuropáticas en los pies y las complicaciones musculoesqueléticas más frecuentes en las manos en personas con diabetes tipo 1 y tipo 2. Es importante notar que las búsquedas sobre las deformidades de las manos ("intrinsic minus hand", "intrinsic plus hand", "claw hand", "benediction sign") no se realizaron en combinación con el término "diabetes mellitus". Se discuten los cuadros, su prevalencia, los factores de riesgo y las medidas generales de manejo.

Resultados

Diferencias funcionales entre manos y pies

En las manos, el riesgo ocupacional asociado con la realización de movimientos repetitivos con la muñeca (uso de teclado o teléfono celular y otros trabajos manuales, como el uso de secadores o plancha para el cabello) aumenta la frecuencia de problemas de las manos, a diferencia de lo que ocurre con las lesiones secundarias a NPD en los pies (11–12).

Los pies, a diferencia de las manos, cargan peso y sufren el roce del calzado y de la marcha. En conjunto con la pérdida de sensibilidad protectora típica de la NPD (5), la alteración de las fuerzas biomecánicas lleva a la formación de callos. El sangrado dentro de un callo lleva a la formación de úlceras, cuadro conocido como "pie diabético". Por estas diferencias funcionales, las úlceras y las amputaciones ocurren con menor frecuencia en las manos que en los pies (5, 13–14).

Causas de dolor neuropático

Los síntomas sensoriales con los que los nervios periféricos expresan o responden a los estímulos nocivos son limitados y se perciben en su mayoría como dolor (15). Por ejemplo, la respuesta al daño neurológico causado por eventos como el trauma, la compresión nerviosa, la diabetes mellitus, el herpes zóster o la exposición a sustancias neurotóxicas se manifiesta como parestesias, "dolor neuropático" o pérdida de sensibilidad protectora (síntoma negativo) (5, 16). Dado que el dolor neuropático es similar, el reto consiste en diferenciar los cuadros clínicos más comunes asociados con cada causa.

La NPD clásica involucra un daño simétrico, de inicio distal y progresión ascendente, de las fibras nerviosas periféricas, primero de los pies y luego de las manos (16). Por esta razón, si los síntomas se inician antes o al mismo tiempo en las manos que en los pies, o si son más fuertes en las manos, hay que descartar otras causas de neuropatía periférica antes de atribuirlos a la diabetes (5).

En cambio, la primera causa de dolor neuropático en la mano es la compresión del nervio mediano y, con menor frecuencia, radial y/o cubital, que puede ocurrir en varios sitios anatómicos: la columna cervical, el hombro, el codo o la muñeca (17). El dolor involucra la distribución del nervio afectado y no en todos los dedos a la vez, como sucede en la NPD (7). Las neuropatías por compresión pueden ser unilaterales, mientras que la NPD es bilateral y simétrica por definición.

Cabe señalar que el túnel del tarso, que podría causar dolor neuropático unilateral, también es más frecuente en personas con diabetes, pero es poco común y debe distinguirse de la NPD (18–19), de la fascitis plantar o de la radiculopatía lumbosacra a nivel de S1 (20).

Proceso fisiopatológico: ¿el mismo o diferente?

Aunque los mecanismos que llevan a la inflamación, el engrosamiento de los tendones y la proliferación de tejido fibroso, que atrapa los nervios en las manos, todavía no se comprenden a profundidad (21), se cree que están relacionados con la glicosilación no enzimática del colágeno y otras proteínas, la cual causa microangiopatía, neuropatía y depósito de colágeno en la piel y las estructuras periarticulares, lo que puede resultar en los cambios observados en el tejido conectivo (4). En cambio, en la NPD hay un daño demostrable en las terminaciones nerviosas (5).

En cuanto a los dedos en martillo en los pies, la mano en garra y las contracturas de las manos, algunos autores plantean que el proceso fisiopatológico que causa las contracturas de los tendones flexores es el mismo (9, 19). Esta postura es debatible por varias razones.

Primero, el cuadro clásico de "*intrinsic minus*" en el pie, descrito por Bernstein, atribuye los dedos en martillo a la denervación de los músculos lumbricales, encargados de la extensión de las articulaciones interfalángicas y la flexión de las metacarpofalángicas en el pie, que son los primeros músculos afectados por el avance de la NPD (5, 22).

Esto contrasta con el hecho de que la causa principal de la mano en garra (*intrinsic minus hand*) es el trauma o la compresión de los nervios cubital o mediano (secundaria a la lepra [enfermedad de Hansen], la contractura isquémica de Volkmann o el síndrome del pronador). Este cuadro se debe a la hiperextensión de la articulación metacarpofalángica y a la flexión de las articulaciones interfalángicas proximales y distales (23).

A la vez, la causa más común de la contractura de la mano (intrinsic plus hand) es el trauma (del metacarpo, las falanges o la región volar del antebrazo), que causa flexión de las articulaciones metacarpofalángicas y extensión de las interfalángicas. También puede ocurrir por debilidad de los músculos extrínsecos de la mano. En este caso, la articulación metacarpofalángica está flexionada y la mano adopta una posición similar a la de sostener un lápiz para escribir, mientras que las articulaciones interfalángicas proximales y distales están extendidas debido a la espasticidad de los músculos intrínsecos (23).

Ninguno de estos dos síndromes de "*intrinsic hand*" guarda una relación estrecha con la diabetes (23), a diferencia del cuadro de "*intrinsic minus*" en el pie.

La "garra cubital" ocurre por lesión del nervio cubital, que causa extensión de la articulación metacarpofalángica y flexión de las articulaciones interfalángicas del cuarto y quinto dedos (7), cuando la palma está abierta y en reposo. Al hacer puño, la mano se ve normal. Si la lesión es distal (que es lo más frecuente), la sensibilidad del dorso de los dedos 4 y 5 estará preservada. Hay atrofia hipotenar y de los músculos interóseos dorsales (24).

La garra cubital se diferencia del "signo de la bendición" o "mano del predicador" en que esta última consiste en la incapacidad de flexionar los dedos 2 y 3, con hiperextensión de las articulaciones metacarpofalángicas de estos mismos dedos, mientras que las articulaciones interfalángicas permanecen en posición neutra al hacer puño. Se debe a una lesión proximal del nervio mediano. La mano se ve normal cuando la palma está abierta y en reposo, mientras que los dedos 2 y 3 siguen extendidos y los dedos 4 y 5 se flexionan al hacer puño, de manera que hay atrofia en la eminencia tenar (24). Estos dos tipos de lesiones tampoco tienen relación con la diabetes.

Por otro lado, la enfermedad de Dupuytren es parte del diagnóstico diferencial porque puede causar contracturas y dedos en garra, debido a un proceso fisiopatológico distinto del causado por la NPD (10, 21).

Si el mecanismo fisiopatológico fuera el mismo, sería de esperar que las contracturas de las manos y los pies se presentaran juntas en el mismo caso y en todos los casos. En la práctica clínica, los cuadros de NPD y "pie neuropático" o "*intrinsic minus*" en los pies son mucho más frecuentes que los casos de deformidad (más que de rigidez o

limitación de movilidad articular) y las contracturas con deformidad seria en mano, que son raras. No todas las personas que tienen dedos en martillo en los pies tienen deformidad o limitación de la movilidad articular (LMA) en las manos.

En conclusión, la evidencia parece indicar que las contracturas de las manos y los dedos en martillo asociados con el pie diabético tienen causas distintas.

Principales problemas de mano en personas con diabetes

Los problemas musculoesqueléticos de las manos se clasifican como articulares y extraarticulares. Los cuadros reumatológicos extraarticulares más comunes son el STC y la queiroartropatía (6). Puesto que hay una amplia variedad de cuadros clínicos que afectan la mano, la tabla 1 amplía el diagnóstico diferencial (4, 6, 8, 9, 14, 25–27).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de queiroartropatía o limitación de la movilidad articular en la mano

Diagnóstico diferencial de queiroartropatía o limitación de la movilidad articular en la mano
Artritis reumatoidea
Artritis séptica
Artritis seronegativa
Artritis traumática
Artropatía de Charcot
Artropatía neurogénica
Bursitis subacromial
Capsulitis adhesiva
Dedo en gatillo (tenosinovitis flexora)
Enfermedad de Dupuytren
Enfermedad renal crónica
Enfermedad tiroidea (mixedema)
Envejecimiento normal
Epicondilitis lateral
Epicondilitis medial
Esclerodactilia diabética (engrosamiento del dorso de los dedos)
Escleromixedema
Esclerosis sistémica
Fibromialgia

Gota
Hiperostosis esquelética difusa idiopática
Hombro congelado
Microangiopatía diabética secundaria a neuropatía periférica
Osteoartritis
Osteoporosis
Otras enfermedades reumáticas
Radiculopatía cervical
Síndrome del túnel del carpo
Tendinitis bicipital
Tendinitis calcificante
Tendinitis de Quervain
Tendinitis del manguito rotador

Fuente: elaboración propia con información tomada de (4, 6, 8, 9, 14, 25–27).

Para fines de este trabajo, las afecciones de las manos se agruparon en tres categorías principales: 1) la queiroartropatía o limitación de la movilidad articular (LMA) y, de forma tentativa, la osteoartritis de la primera articulación carpometacarpiana (1, 28); 2) las neuropatías por compresión (síndrome del túnel del carpo [STC], cubital y radial) (7); y 3) los trastornos fibroproliferativos, como los dedos en gatillo y la contractura de Dupuytren (26).

Las infecciones, la debilidad y la pérdida de destreza manual se asocian con la diabetes, incluso en ausencia de otras complicaciones (13–14).

Limitación de la movilidad articular (queiroartropatía)

La limitación de la movilidad articular (LMA), también denominada síndrome de mano rígida, síndrome de mano dolorosa o queiroartropatía (del griego *cheiros*, mano), es causada por el engrosamiento y la rigidez del tejido conectivo periarticular, las vainas de los tendones flexores y los tejidos subcutáneos (9, 14, 26, 29).

Involucra y limita la extensión, en especial las articulaciones pequeñas de la mano (las metacarpofalángicas y las interfalángicas proximales y distales) (2, 9). Comienza en el quinto y cuarto dedos y, con frecuencia, en la articulación interfalángica distal del quinto dedo. La LMA no es exclusiva de la mano; también se puede observar en las muñecas, los hombros, las rodillas, los tobillos y los dedos de los pies (14). La afección avanza en sentido radial, sin dolor ni inflamación. En personas con diabetes tipo 1 la edad de presentación es de entre los 10 y 20 años; rara vez aparece antes de los 10 años (14).

Se han reportado casos con anticuerpos antinucleares positivos, sin otros hallazgos reumatológicos o autoinmunes, así como casos asociados a celiaquía (8, 19).

En etapas tempranas, por lo general no hay dolor, por lo que el cuadro se ignora mientras no

interfiera con las actividades diarias. Es posible que al inicio haya dolor y parestesias. La piel del dorso y la palma se engrosa, tiene aspecto brillante y puede asemejarse a la de la esclerodermia (27). En etapas tardías, el dolor y la rigidez pueden ser marcados (30). La rigidez es más marcada en las mañanas y mejora con el uso de la mano. La deformidad se instala con la larga duración, en personas con diabetes juvenil, usuarios de insulina y en individuos con mal control glucémico (13). En etapas tardías hay contractura de los tendones flexores. La LMA se distingue de la contractura de Dupuytren en que no hay nódulos o cuerdas en la palma (26).

Las complicaciones microvasculares son tres veces más frecuentes cuando hay LMA en personas con diabetes tipo 1, por lo que puede servir como indicador para la detección temprana (30).

La radiografía suele mostrar artrosis de las articulaciones interfalángicas, que son inespecíficos, propios de la edad y no explican la limitación funcional (14). La ecografía y la resonancia magnética muestran engrosamiento, sinovitis y edema de las vainas de los tendones flexores de los dedos, con realce de las vainas tendinosas y sin involucro de los tendones extensores. Como es de esperar, los estudios por imágenes no afectan el pronóstico ni el manejo (9). Su utilidad se centra en descartar otros diagnósticos tratables.

Por ejemplo, a pesar de que la diabetes tipo 1 se asocia con dolor y rigidez en las manos, sobre todo en mujeres menores de 61 años, no se asocia con cambios radiográficos de osteoartritis en adultos con diabetes tipo 1 (25).

Clasificación y signos clínicos de queiroartropatía. La LMA se clasifica en tres estadios, que se resumen en la tabla 2. El cuadro clásico es el estadio III, en el que hay deformidad de la mano en reposo (27).

Tabla 2. Clasificación de la limitación de movilidad articular

Clasificación de la limitación de movilidad articular	
Estadio	**Descripción**
I	Involucro bilateral de una a dos articulaciones interfalángicas
II	Involucro bilateral de tres o más articulaciones interfalángicas
III	Deformidad de la mano en reposo. Cuadro clásico

Fuente: elaboración propia con información tomada de (27).

El signo de la oración o de "Namasté" (que es el gesto de juntar las palmas de las manos en señal de oración o de respeto) no se observa en todos los casos. Es positivo si, al oponer las palmas de las manos una contra otra en sentido vertical, con los codos flexionados y las muñecas extendidas, las superficies palmares de los dedos no se aproximan por completo. El cuarto y quinto dedos son los más afectados (9).

El signo de la mesa es similar: se colocan las palmas de las manos planas en una superficie dura, con los dedos extendidos. Lo normal es que la superficie palmar de los dedos haga contacto con la superficie. Si la prueba es positiva, los dedos y la palma no pueden extenderse planos (14, 26).

Si estas pruebas son positivas, hay que evaluar la limitación del movimiento articular en toda la mano. Estas dos pruebas pueden ser positivas

en otros cuadros clínicos, como la contractura de Dupuytren o el trauma previo (26).

Osteoartritis de la primera articulación carpometacarpiana

La osteoartritis de la articulación carpometacarpiana causa dolor y debilidad del pulgar, lo que ocasiona pérdida de función y movilidad. Su relación con la diabetes no es concluyente, porque ambas condiciones comparten como factor de riesgo al sobrepeso y la obesidad. Además, un mayor índice de masa corporal (IMC) también es factor de riesgo para la osteoartritis de cadera y rodilla (1, 19, 25, 28).

Neuropatías por compresión o atrapamiento

Las neuropatías por compresión de una raíz nerviosa en la extremidad superior son problemas comunes, en los que es posible prevenir secuelas potenciales a largo plazo si se detectan de forma temprana (7). La figura 1 resume el esquema de diagnóstico de los síndromes por compresión en la mano. Puesto que el sitio de compresión puede estar desde la salida del nervio de la médula espinal en la columna cervical, hasta la muñeca, hay que examinar el cuello y toda la extremidad superior en todos los casos (3, 17, 31–32).

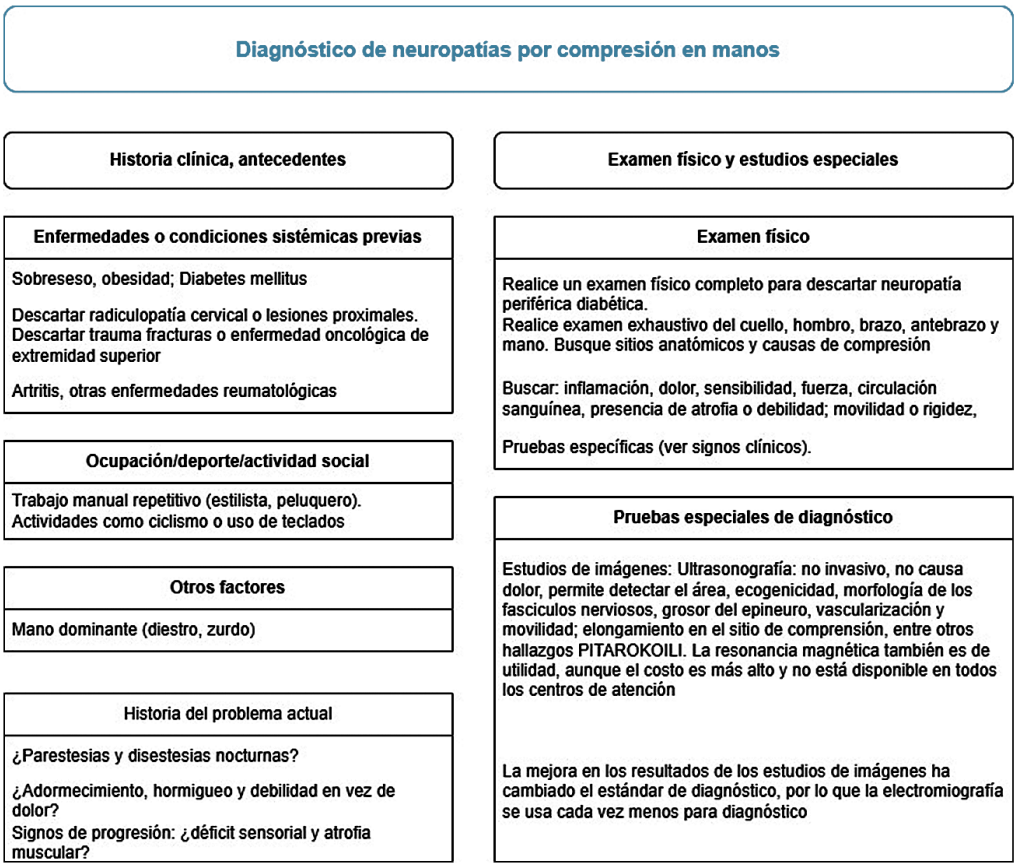


Figura 1. Esquema de diagnóstico de neuropatías por compresión en la mano

Fuente: elaboración propia con información tomada de (3, 17, 31, 32).

La tabla 3 resume los síndromes de compresión del nervio mediano, la figura 2 resume los síndromes del nervio cubital y la figura 3 resume los del nervio radial (7).

Tabla 3. Neuropatías por compresión del nervio mediano

Neuropatías por compresión del nervio mediano				
	Túnel del carpo	**Síndrome interóseo anterior**	**Síndrome pronador**	**Síndrome del ligamento de Struthers**
Sitio de compresión	Compresión a nivel de la muñeca. El túnel del carpo contiene el nervio mediano, los cuatro tendones superficiales, los cuatro tendones profundos de los dedos y el tendón del flexor largo.	En el antebrazo, en el arco fibroso del tendón flexor superficial de los dedos, o en el músculo accesorio de Gantzer. Es una neuropatía motora aislada del nervio mediano proximal.	Entre las dos cabezas del músculo pronador redondo o en el arco proximal del tendón digital superficial.	Causado por una banda fibrosa anatómica rara, entre el proceso supracondíleo del húmero y el epicóndilo medial del húmero.
Déficit sensorial	Déficit sensorial y atrofia tenar.	No hay déficit sensorial.	Parestesia en distribución del nervio mediano.	Causa dolor, debilidad y alteración sensorial en distribución del nervio mediano.
Síntomas	Parestesias y disestesias intermitentes y nocturnas, en dedos pulgar, índice y medio y aspecto medial del dedo anular.	Debilidad motora del flexor profundo largo y del flexor digital profundo de los dedos índice y medio.	Dolor en el antebrazo.	Dolor, debilidad y déficit sensorial en distribución del nervio mediano.
Diagnóstico	Historia y examen físico. Signos de Tinel y Phalen positivos. Electromiografía se usa para confirmar el diagnóstico.	Signo de Tinel positivo. Signo de "Kiloh–Nevin" positivo, maniobra de pinzado. El electromiograma muestra ondas agudas, fibrilación y latencias anormales en los músculos afectados.	Dolor en región volar del antebrazo y parestesia en distribución de nervio mediano. El EMG sirve para descartar otros diagnósticos.	

Fuente: elaboración propia con información tomada de (7).

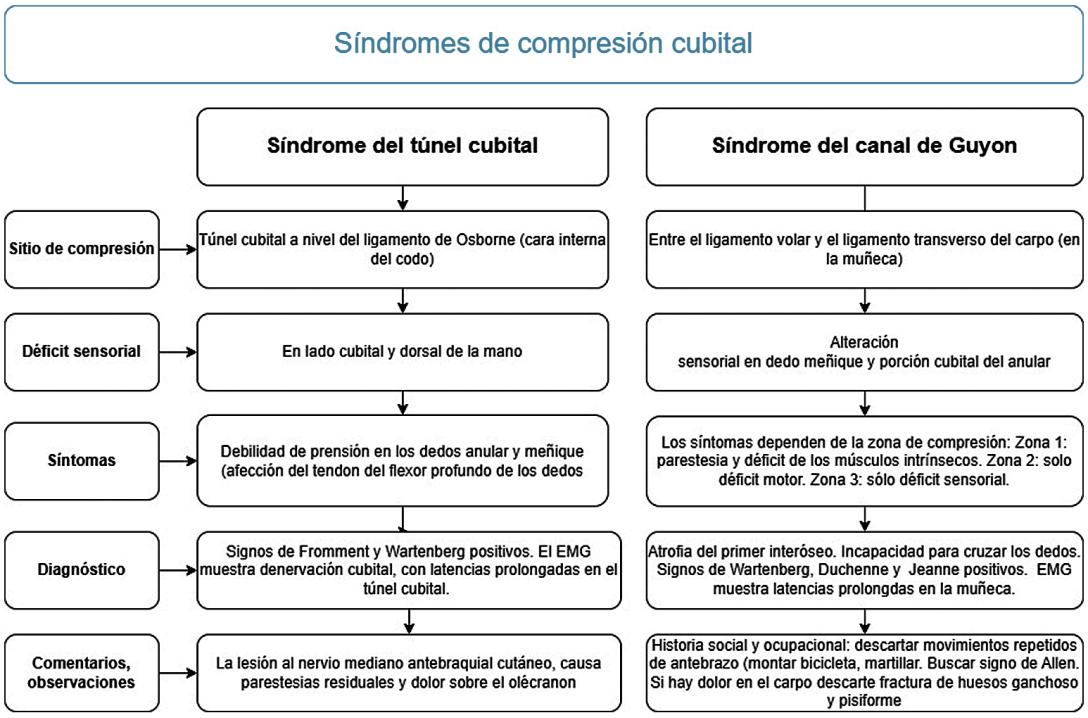


Figura 2. Síndromes de compresión del nervio cubital

Fuente: elaboración propia con información tomada de (7).

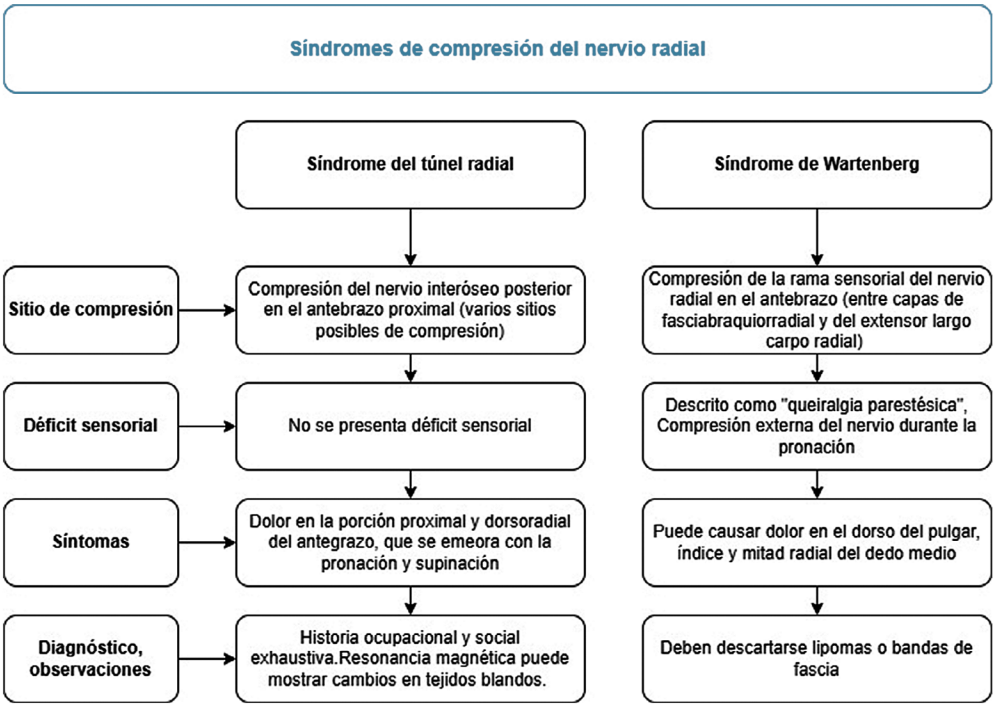


Figura 3. Síndromes de compresión del nervio radial

Fuente: elaboración propia con información tomada de (7).

Síndrome del túnel del carpo (STC)

La tabla 4 resume los signos clínicos de las neuropatías por compresión en la mano (7).

El STC es una de las neuropatías periféricas por compresión más comunes; suele ser idiopático, aunque se cree que puede estar relacionado con el daño en el tejido conectivo inducido por la diabetes (13). Comprende un 1,5 % de los trastornos musculoesqueléticos y es una causa común de dolor crónico en la población general (33).

Tabla 4. Signos clínicos de neuropatías por compresión de la mano

Signos clínicos de neuropatías por compresión de la mano			
Signo o Prueba	**Cómo se realiza**	**Qué indica**	**Observaciones**
Signo de Tinel	Parestesias al golpear sobre el retináculo flexor (en la parte palmar de la mano, cerca de la muñeca).	Clásico del túnel del carpo.	Negativo en síndrome pronador. Sensibilidad 62 % y especificidad 93 %.
Signo de Phalen	La flexión de la muñeca* a 90 ° causa parestesias.	Clásico del túnel del carpo.	Negativo en síndrome pronador. Sensibilidad 85 % y especificidad 90 %.
Signo de Kiloh-Nevin	Incapacidad para hacer la seña de OK con el pulgar y el índice.	Clásico del síndrome interóseo anterior.	incapacidad para flexionar la primera articulación interfalángica y la segunda articulación interfalángica distal.
Signo de pinzamiento	Ante la incapacidad de pinzar el índice y el pulgar, el paciente tomará una hoja de papel y extenderá los dedos índice y pulgar como si fueran tenazas planas.	Positivo en el síndrome interóseo anterior.	Este movimiento de pinza con los dedos extendidos es ejecutado por los músculos intrínsecos, inervados por el nervio cubital.
Signo de Froment	Incapacidad para mantener un agarre de pinza.	Indica presencia de síndrome del túnel cubital.	Debido a la imposibilidad de aducir el pulgar, el paciente flexiona la articulación interfalángica del pulgar.
Signo de Wartenberg	El quinto dedo se mantiene alejado de la línea media de la mano (en abducción) para compensar la debilidad del tercer músculo interóseo dorsal.	Indicativo de lesión cubital.	El electromiograma muestra denervación de los músculos inervados por el nervio cubital con latencias prolongadas en el túnel cubital.

Signo de Duchenne	Deformidad cubital en garra.	Positivo en síndrome del canal de Guyon.	Parálisis de los músculos lumbricales del cuarto y quinto dedos.
Signo de Jeanne	Hiperextensión del pulgar en la articulación metacarpofalángica.	Positivo en síndrome del canal de Guyon.	Se debe a parálisis del músculo aductor del pulgar.
Prueba de Allen	El paciente sube los brazos por arriba de la cabeza por 30 segundos y luego empuña las manos, mientras que el examinador presiona sobre las arterias radiales de los dos brazos. Luego se pide al paciente que abra las manos.	Positivo si hay lesión vascular en el síndrome del canal de Guyon.	Si la mano reperfunde en 5 a 15 segundos esto indica que hay buen flujo en la arteria cubital.
*Flexión de la muñeca: con el brazo colocado perpendicular al cuerpo y la mano con el dorso hacia arriba, flexión es el movimiento de la muñeca hacia abajo. En cambio, dorsiflexión de la mano (la mano sube y se acerca hacia la superficie dorsal del antebrazo) es el movimiento de extensión de la muñeca.			

Fuente: elaboración propia con información tomada de (7).

Signos clínicos del síndrome del túnel del carpo. El diagnóstico del STC es clínico.

El signo de Tinel consiste en dar golpes sobre el nervio mediano en la cara volar (palmar) de la muñeca, lo que provoca parestesias distales, este signo es positivo para síndrome de túnel del carpo.

Para realizar el signo de Phalen, se flexionan ambas muñecas de tal forma que el dorso de una mano quede en contacto con el dorso de la otra, y se sostiene la posición de 30 a 60 segundos. Es positivo si la maniobra causa parestesias en la mano. La debilidad motora por compresión del nervio mediano se evalúa por la fuerza tenar y la presencia de atrofia muscular (26).

El cuadro clínico del STC es el mismo con y sin diabetes. Los síntomas incluyen sensación de quemazón, parestesias o pérdida de la sensibilidad en distribución del nervio mediano (los primeros tres dedos y la porción radial del cuarto). Puede haber dolor en esta misma distribución, que se irradia en sentido proximal hacia el antebrazo y el brazo (26).

El dolor puede causar insomnio y agravarse con actividades que involucran flexión o extensión de la muñeca. Es ideal detectar el STC antes de que ocurra atrofia tenar (26).

Síndrome del túnel cubital

Es la segunda neuropatía periférica por compresión más común de la extremidad superior. El cuadro clásico se caracteriza por parestesia en el cuarto y quinto dedo, con debilidad y reducción de la destreza manual. Puede haber atrofia de los músculos intrínsecos de la mano.

La mayoría de los casos son idiopáticos. Puede haber historia de deformidad epicondílea post traumática en el húmero distal, osteofitos alrededor del codo o hipertrofia de la sinovia en el curso de artritis reumatoidea. La relación entre la diabetes y el síndrome del túnel cubital es débil (21). La incidencia podría ser mayor en adultos mayores, con mal control y larga duración de la diabetes (13).

Problemas fibroproliferativos

Tanto el dedo en gatillo como la contractura de Dupuytren se consideran trastornos fibroproliferativos con alteración del sistema de poleas del tendón flexor o de la aponeurosis palmar.

Dedo en gatillo

También se llama dedo en resorte o tenosinovitis de los músculos flexores. El tendón se queda atrapado en la región de la polea, por lo general sin dolor. La flexión activa o pasiva del dedo reproduce el gatillo (3). El proceso no es inflamatorio, como suele creerse, sino que se caracteriza por metaplasia en la capa interna de cartílago de la polea. No se comprende por qué el acúmulo de colágeno ocurre solo en la polea A1 y no en otras partes (13).

Es más frecuente en mujeres que en hombres y se asocia con la artritis reumatoidea y la diabetes. En el examen físico se encuentra un nódulo palpable en el área sobre la articulación metacarpofalángica. La vaina del tendón afectado se engrosa sobre el lado palmar del dedo y la mano (13).

Contractura de Dupuytren

En la contractura de Dupuytren, la fascia palmar se engrosa, acorta y fibrosa. Se forman nódulos a lo largo de la fascia, que causan contractura flexora de los dedos, por lo general no dolorosa. Los más afectados son el tercer y cuarto dedos (medio y anular), aunque puede afectar cualquiera, del segundo al quinto dedo. Un 10 % de las personas sometidas a fasciotomía por enfermedad de Dupuytren tienen diabetes (3, 13, 27).

En personas con diabetes, los dedos más afectados son el medio y el anular. En la población general los más afectados son el anular y el meñique; en este último grupo, las contracturas son menos severas y hay menor indicación de cirugía. En la población general, la enfermedad de Dupuytren es más común en los hombres, mientras que, cuando hay diabetes, la proporción por sexo es igual (13).

Otros problemas de mano más frecuentes en diabetes

Infección

A pesar de que la infección en la mano parece ser más frecuente en personas con diabetes, no hay diferencia estadística en la incidencia con respecto a la población general. Se asocia a deficiencias en la inmunidad celular y la función fagocítica, mientras que las lesiones del pie diabético cursan con isquemia o a compromiso microvascular (13–14, 21).

El "síndrome de mano diabética tropical" se presenta en mujeres mayores, con diabetes tipo 2 mal controlada y de larga evolución, y suele estar precedido de un trauma leve, como una abrasión, laceración o picadura de insectos. La infección puede ser seria aun si tiene un aspecto inicial trivial, por lo que el abordaje debe ser agresivo (13–14, 21).

El inicio puede ser espontáneo o estar precedido de historia de trauma. El organismo causal más frecuente es S. aureus, aunque puede haber múltiples gérmenes causales (13).

Prevalencia y factores de riesgo

Los diagnósticos de mano son hasta ocho veces más frecuentes en las personas con diabetes tipo 1 que en la población general (1).

La tabla 5 resume la prevalencia de problemas de las manos en hombres y mujeres, con y sin diabetes tipo 1 y tipo 2, en la población nórdica (1). La LMA está presente entre el 8 % y el 50 % de las personas con diabetes tipo 1 y tipo 2, particularmente en aquellas que tienen complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica) (14, 26, 34).

Los factores de riesgo son una mayor edad, el sexo femenino, la diabetes e hiperglucemia y un mayor índice de masa corporal (12). El tiempo de evolución es un factor de riesgo más relevante que el tipo de diabetes (14). En personas con diabetes tipo 1, las complicaciones de mano se asocian de forma significativa con la presencia de hiperglucemia, que se evidencia mediante la elevación de la hemoglobina glicosilada A1c. Se ha reportado que el riesgo de presentar patologías de las manos es 1,96 veces mayor en personas con diabetes tipo 1 y mal control glucémico. No se han encontrado diferencias significativas con la presencia de complicaciones microvasculares, como retinopatía o nefropatía diabéticas, por lo que se piensa que esta complicación se relaciona más con la hiperglucemia que con los factores de riesgo vascular tradicionales (35).

Tabla 5. Prevalencia (%) de problemas de mano en personas sin diabetes, con diabetes tipo 1 y tipo 2

Prevalencia (%) de problemas de mano en personas sin diabetes, con diabetes tipo 1 y tipo 2						
	Mujeres, sin diabetes	Mujeres con diabetes tipo 1	Mujeres con diabetes tipo 2	Hombres, sin diabetes	Hombres con diabetes tipo 1	Hombres con diabetes tipo 2
Síndrome del túnel del carpo	3,5	13,5	10,1	1,5	6,8	5
Dedo en gatillo	1,6	14,3	6,4	0,8	6,6	3,7
Osteoartritis de la primera articulación carpometacarpiana	1	1,8	3	0,3	0,6	1
Compresión del nervio cubital	0,5	1,6	1,4	0,4	1,8	1,4
Enfermedad de Dupuytren	0,4	2,7	1,2	0,9	4	3,1
Datos de prevalencia de diagnósticos de mano en una muestra de 1,1 millones de habitantes del Sur de Suecia, a diciembre 31 de 2019 en la población de 18 años o más, estratificada por sexo y estado de diabetes, entre 2004 y 2019.						

Fuente: elaboración propia con información tomada de (1).

El STC es tres a cuatro veces más frecuente en personas con diabetes tipo 2 que en la población general (1). De 5 % a 8 % de las personas con STC tienen diabetes. Es más frecuente con una mayor duración de la diabetes, en especial la de tipo 2 y con 8 a 16 años de evolución. Otros factores de riesgo de STC son el hipotiroidismo, la artritis reumatoidea, la deformidad de la muñeca por trauma y el fallo renal. La diabetes también es factor de riesgo de síndrome del túnel cubital (11–13).

El dedo en gatillo ocurre en el 10 % al 20 % de las personas con diabetes y en el 1 % al 2 % de la población general. En el 25 % de los casos se diagnostica diabetes. Comparado con la población general, las personas con diabetes tienen compromiso de varios dedos a la vez, involucro de las dos manos (más que una sola), coexistencia con el síndrome del túnel del carpo y una mayor duración de los síntomas. La duración de la diabetes, el mal control glucémico y las complicaciones microvasculares son factores de riesgo importantes (3).

La contractura de Dupuytren se presenta en el 13 % de las personas con diabetes tipo 2 de larga duración, mientras que la incidencia en la población europea es de 1 % a 7 %. Un tercio de los afectados tiene historia familiar (8, 13–14).

Los factores de riesgo de infección pueden ser un bajo nivel socioeconómico, la búsqueda tardía de atención médica después de un trauma leve, el uso inicial de remedios caseros y la alta humedad ambiental (13).

Tratamiento

Fuera de mejorar el control glucémico, no hay tratamiento específico para los problemas musculoesqueléticos de mano más frecuentes en personas con diabetes. Se cree que la detección

temprana de la LMA y el buen control glucémico podrían reducir o incluso revertir la rigidez articular (8, 36).

La tabla 6 resume el abordaje, que incluye, según esté indicado, la inmovilización de la región volar (palmar) de la muñeca por las noches, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, medidas ergonómicas, como ajustar las estaciones de trabajo en el ordenador y el teclado, o la infiltración con esteroides locales. La fisioterapia y los ejercicios para liberar los tendones afectados pueden utilizarse en los casos leves o tempranos (3, 7, 14, 32–33, 37–40).

Para las lesiones neurológicas, además de la fisioterapia convencional, se puede usar la modulación física, con medidas como la estimulación eléctrica o la magnética, la luz, el ultrasonido y el estiramiento mecánico del nervio (38–39).

Los resultados de la cirugía o la infiltración con esteroides son similares con y sin diabetes en la enfermedad de Dupuytren. Si hay buen control glucémico previo, los esteroides causan una elevación de 30 a 40 mg/dL en la glucemia preprandial, con lo que podría no ser necesario cambiar el tratamiento (21).

Tabla 6. Manejo de problemas de mano

Manejo de problemas de mano	
Medidas generales	Medidas generales de estilo de vida saludable
	Evitar tabaquismo
	Mejorar tiempo en rango de glucemia
	Descartar y/o tratar complicaciones de diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía periférica)
Manejo conservador	Medidas de ergonomía: minimizar los movimientos repetitivos de muñeca, antebrazo o codo
	Inmovilización de la muñeca durante las horas de sueño
	Antiinflamatorios no esteroideos
	Fisioterapia: calor local, ejercicios de deslizamiento del tendón flexor, estimulación eléctrica transcutánea del nervio (TENS).
	Terapia ocupacional
	Modulación física para recuperación neuronal periférica (estimulación eléctrica, ultrasonido, estimulación magnética
	Infiltración con esteroides, si las demás medidas no funcionan
Manejo quirúrgico	Solo en caso de que las medidas conservadoras no den resultados, o que se presente atrofia tenar o pérdida de sensibilidad en los dedos. Liberación quirúrgica del tendón, nervio o canal anatómico afectado.
	Los procedimientos pueden ser abiertos o endoscópicos

Fuente: elaboración propia con información tomada de (3, 7, 14, 32, 33, 37– 40).

En cambio, si había hiperglucemia postprandial antes de la infiltración, se presenta hiperglucemia postprandial marcada, tanto si es en la mano como si es intraarticular. La respuesta glucémica a los esteroides es mayor de lo previsto si la hemoglobina glicosilada A1c es mayor del 8,0 % al inicio (13, 40).

En el STC, si hay atrofia tenar o cambios neurológicos progresivos en el electromiograma o en los estudios de conducción nerviosa, puede estar indicada la liberación quirúrgica del ligamento transverso del carpo (26).

El manejo quirúrgico de los dedos en gatillo consiste en la liberación de la polea tendinosa. En personas con diabetes, algunos estudios reportan una baja respuesta terapéutica y altos índices de recurrencia. En casos severos de enfermedad de Dupuytren, la cirugía tiene resultados similares con o sin diabetes, incluso en las tasas de infección y recurrencia, con peores indicadores si hay diabetes y LMA (13–14).

La corrección quirúrgica, por lo general, es la última opción terapéutica de la LMA, después de agotar exhaustivamente el manejo conservador. Comprende la escisión quirúrgica de las adhesiones fibrosas, nódulos o áreas de degeneración. La reconstrucción se recomienda en muy pocas ocasiones (9).

Conclusiones

En resumen, el término "mano diabética" se refiere a problemas musculoesqueléticos de la mano, mientras que el "pie diabético" se refiere a una úlcera o lesión abierta en el pie, que resulta de la cascada de fenómenos que se inicia con la NPD. Si bien las complicaciones de mano son más frecuentes en personas con diabetes, no todas las complicaciones de mano se deben a la diabetes.

Las neuropatías periféricas más frecuentes en las manos de las personas con diabetes son las causadas por la compresión del nervio mediano (o síndrome del túnel del carpo) y su principal factor de riesgo es el ocupacional. El cuadro es similar al que ocurre en personas que no tienen diabetes y el diagnóstico es clínico.

La LMA o queiroartropatía se clasifica como un problema musculoesquelético extraarticular y no como una neuropatía periférica, mientras que el dedo en gatillo y la contractura de Dupuytren son trastornos fibroproliferativos. La causa más frecuente de las deformidades (contracturas, mano en garra, garra cubital, mano del predicador) es el trauma.

La utilidad del diagnóstico de LMA en etapas tempranas es controversial, porque es posible encontrar grados leves de limitación en la movilidad articular, en ausencia de dolor o limitación funcional. En estos casos, el diagnóstico podría servir para alertar sobre la presencia de otras complicaciones microvasculares de la diabetes. Sin embargo, debido a que no ocurre en todos los casos, su presencia no exime al médico de buscar otras complicaciones de la diabetes.

En cambio, en los cuadros severos (estadio III, que es el cuadro clásico), donde hay dolor o limitación funcional, el diagnóstico de la LMA es muy relevante para descartar causas tratables (como las neuropatías por compresión, los dedos en gatillo, la contractura de Dupuytren o la deformidad secundaria a lesiones traumáticas) y, en especial, evitar el error de atribuir a la diabetes problemas de mano que ameritan diagnóstico y tratamiento específico, ya que mantener o mejorar la funcionalidad y la destreza manual, así como la ausencia de dolor, son parte importante de la salud en general y de la calidad de vida.

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

La autora declara que no recibió financiamiento para la elaboración de este artículo.

Conflictos de interés

La autora declara que no tiene conflictos de interés relacionados con la realización de este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial para la elaboración del artículo.

Declaración de datos abiertos

No existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios.

Referencias

[1] Rydberg M, Zimmerman M, Gottsäter A, Svensson AM, Eeg-Ologsson K, Dahlin L. Diabetic hand: Prevalence and incidence of diabetic hand problems using data from 1.1 million inhabitants in southern Sweden. BMJ Open Diab Res Care. 2022;10(1):e002614. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2021-002614

[2] Paul A, Gnanamoorthy K. The association of diabetic cheiroarthropathy with microvascular complications of type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study. Cureus. 2023;15(3):e36701. https://doi.org/10.7759/cureus.36701

[3] Papanas N, Maltezos E. The diabetic hand: A forgotten complication? J Diabetes Complications. 2010;24(3):154-162. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.12.009

[4] Olaosebikan H, Azenabor A, Akintayo R, Adelowo O, Ogbera A, Brodie-Mends A. Spectrum of musculoskeletal disorders in Nigerians with type 2 diabetes mellitus: prevalence and predictors. Reumatismo. 2020;71(4):209-217. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2019.1232

[5] Prado F. Diagnóstico y tratamiento de neuropatía periférica en prediabetes y diabetes: breve revisión de literatura. Rev Mex Endo Metab Nutr. 2025;12(1):15-29. https://doi.org/10.24875/RME.24000018

[6] Csonka V, Varjú C, Lendvay M. Diabetes mellitus-related musculoskeletal disorders: Unveiling the cluster of diseases. Prim Care Diabetes. 2023;17(6):548-553. https://doi.org/10.1016/j.pcd.2023.08.003

[7] Boyd C, Singh N, Robin J, Sharma S. Compression neuropathies of the upper extremity. Surgeries. 2021;2(3):320-334. https://doi.org/10.3390/surgeries2030032

[8] Abdalla E, Gamar A, Taha Z, Alfaith M. Diabetic cheiroarthropathy in uncontrolled type 2 diabetes with positive anti-nuclear antibodies: A case report from Sudan. Ann Med Surg. 2024;86(6):3631-3635. https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000001993

[9] Swain J, Teli B, Sahoo A, Kasukurti L. Limited joint mobility in type 1 diabetes: Diabetic cheiroarthropathy, a neglected entity. JCEM Case Reports. 2023;1(4):1-5. https://doi.org/10.1210/jcemcr/luad068

[10] Goyal A, Tiwari V, Gupta Y. Diabetic hand: A neglected complication of diabetes mellitus. Cureus. 2018;10(6):e2772. https://doi.org/10.7759/cureus.2772

[11] Nowak W, Znamirowska P, Szmigielska N, Zemsta K, Miśkiewicz J, Plata H, *et al.* Risk factors for carpal tunnel syndrome. J Pre-Clin Clin Res. 2023;17(3):167-170. https://doi.org/10.26444/jpccr/168559

[12] Rydberg M, Zimmerman M, Gottsäter A, Nilsson P, Mellander O, Dahlin L. Diabetes mellitus as a risk factor for compression neuropathy: A longitudinal cohort study from southern Sweden. BMJ Open Diab Res Care. 2020;8(1):e001298. https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001298

[13] Zyluk A, Puchalski P. Hand disorders associated with diabetes: A review. Acta Orthop Belg. 2015;81(2):191-196.

[14] Renart P. La mano diabética. Rev Iberoam Cir Mano. 2015;43(2):135-141. https://doi.org/10.1016/j.ricma.2015.09.001

[15] Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. Am Fam Phys. 1998;57(4):755-764.

[16] Prado F. Neuropatía periférica y vitaminas del complejo B: revisión y algoritmo terapéutico. Rev Mex Endo Metab Nutr. 2023;10(3):128-143. https://doi.org/10.24875/RME.23000012

[17] Jajeh H, Lee A, Charls R, Coffin M, Sood A, Elgafy H. A clinical review of hand manifestations of cervical myelopathy,

cervical radiculopathy, radial, ulnar and median nerve neuropathies. J Spine Surg. 2024;10(1):120–134. https://doi.org/10.21037/jss-23-39

[18] de Oliveira Vilaça C, Pessoa B, de Moraes Silva J, Bastos V, Martins D, Teixeira S, *et al.* Tarsal tunnel syndrome: a still challenge condition. Rev Bras Neurol. 2019;55(1):12–17.

[19] Boro H, Bundela V, Jain V, Mannar V, Dalvi M. Diabetic cheiroarthropathy in type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. Cureus. 2022;14(11):e31708. https://doi.org/10.7759/cureus.31708

[20] Rodríguez-Merchán E, Moracia-Ochagavía I. Tarsal tunnel syndrome: Current rationale, indications and results. EFORT Open Rev. 2021;6(10):1140–1147. https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210031

[21] Knoedler T, Gaertner A, Wilkinson P, Salvapongse A. Incidence, prevalence, and outcomes of hand manifestations in patients with diabetes mellitus: A comprehensive literature review. Hand. 2025;20(2):163–169. https://doi.org/10.1177/15589447231219522

[22] Bernstein RK. Physical signs of the intrinsic minus foot. Diabetes Care. 2003;26(6):1945. https://doi.org/10.2337/diacare.26.6.1945

[23] Beutel BG, Worley C, Hosseinzadeh S. Intrinsic Hand Deformity. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan–. Actualizado el 14 de noviembre de 2024. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564355/

[24] Nzeako O, Tahmassebi R, John-Lewis J, Bagott J. The truth about the hand of benediction. Open Access Library J. 2024;11:e11424. https://doi.org/10.4236/oalib.1111424

[25] Magnusson K, Holte C, Juel N, Brox J, Hagen K, Haugen I, *et al.* Long-term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features – The Dialong hand study. PLoS ONE. 2017;12(5):e0177118. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177118

[26] Pandey A, Usman K, Reddy H, Gutch M, Jain N, Qidwai S. Prevalence of hand disorders in type 2 diabetes mellitus and its correlation with microvascular complications. Ann Med Health Sci Res. 2013;3(3):349–354. https://doi.org/10.4103/2141-9248.117942

[27] Gokcen N. Limited joint mobility of the hand: Could it be the aging hand? Anti Aging East Eur. 2023;2(4):220–224. https://doi.org/10.56543/aaeeu.2023.2.4.07

[28] Rydberg M, Dahlin L, Gottsäter A, Nilsson P, Melander O, Zimmerman M. High body mass index is associated with increased risk for osteoarthritis of the first carpometacarpal joint during more than 30 years of follow-up. RMD Open. 2020;6(3):e001368. https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001368

[29] Fernández Mogollón J. Características ultrasonográficas de queiroartropatía en pacientes diabéticos tipo 2- Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. EsSalud, Chiclayo, 2009 – 2010. Acta Med Per. 2012;29(2):79–84.

[30] Cherqaoui R, McKenzie S, Nunlee-Bland D. Diabetic cheiroarthropathy: A case report and review of the literature. Case Rep Endocrinol. 2013;2013(1):257028. https://doi.org/10.1155/2013/257028

[31] Pitarokoili K, Gold R, Fisse A. Nerve ultrasound for the diagnosis and follow-up of peripheral neuropathies. Curr Opin Neurol. 2023;36(5):373–381. https://doi.org/10.1097/wco.0000000000001183

[32] Graesser E, Dy C, Brogan D. Future considerations in the diagnosis and treatment of compressive neuropathies of the upper extremity. J Hand Surg Glob Online. 2023;5(4):536–546. https://doi.org/10.1016/j.jhsg.2022.10.009

[33] Quiroz-Álvarez J, Ramírez-Palacio S, Maya-Naranjo M, Jaramillo-Jaramillo L. El síndrome del túnel carpiano y su abordaje terapéutico. Rev Cubana Med Gen Integr. 2023;39(3):e2412.

[34] Sathyaseelan R, Paneerselvam A, Sareef M. Study of diabetic cheiroathropathy in type 2 diabetes mellitus patients. Int J Acad Med Pharm. 2022;4(5):574–577.

[35] Sager–La Ganga C, Sebastian–Valles F, Gonzalez–Gonzalez C, Marazuela M, Sampedro–Nuñez MA, Arranz–Martín JA. Hand pathology in type 1 diabetes mellitus: A case–control study. Hormones. 2025;25:143–160. https://doi.org/10.1007/s42000-025-00732-5

[36] Persad–Paisley E, Lee C, Bhatt R. Understanding diabetic cheiroarthropathy: A focus on clinical presentation. J Surg Case Reports. 2024;2024(3):rjae123. https://doi.org/10.1093/jscr/rjae123

[37] Ostergaard P, Meyer M, Earp B. Non–operative treatment of carpal tunnel syndrome. Curr Rev MSK Med. 2020;13:141–147. https://doi.org/10.1007/s12178-020-09616-0

[38] Lisnawati L, Hargiani F, Kasimbara R, Halima N. The effect of giving TENS and tendon glides exercise on increasing hand functional ability in carpal tunnel syndrome sufferers at RSU Nurussyifa Kudis. J Eduhealth. 2023;14(4):832–836.

[39] Zhai X, Wang Y. Physical modulation and peripheral nerve regeneration: A literature review. Cell Regen. 2024;13:32. https://doi.org/10.1186/s13619-024-00215-9

[40] Sytsma T, Greenlund L, Fischer K, McCoy R. Impact of intra–articular corticosteroid injection on glycemic control: A population–based cohort. Clin Diabetes. 2023;42(1):96–103. https://doi.org/10.2337/cd22-0124

KÉFIR PLUS



MICROBIOTA EN ARMONÍA

¡No todos los kéfir son iguales!

El Kéfir de Alpina tiene el Plus.
Único* con doble acción
Beneficio probiótico y prebiótico.

Descubre la fórmula avanzada del Kéfir Plus de Alpina



Diseñado científicamente

Miles de millones de probióticos especializados**

Único con fibra prebiótica GOS patentada en Colombia

CEPAS VIVAS 14 CEPAS VIVAS

Composición de cultivos activos

CEPAS PROBIÓTICAS:

- Bifidobacterium animalis spp. lactis
- Lacticaseibacillus casei
- Lactobacillus acidophilus
- Lactobacillus delbrueckii spp. lactis
- Levilactobacillus brevis
- Lacticaseibacillus rhamnosus.

CEPAS TECNOLÓGICAS:

- Streptococcus thermophilus
- Lactococcus lactis spp. lactis
- Lactococcus lactis spp. cremoris
- Lactococcus lactis spp. lactis biovar diacetylactis
- Leuconostoc mesenteroides spp. mesenteroides
- Leuconostoc mesenteroides spp. dextranicum
- Lactobacillus delbrueckii spp. lactis
- Lactobacillus paracasei

ANDI | MÁS PAÍS

Nuestro Kéfir plus de Alpina **reconocido como producto más innovador** en el Arquetipo Inventores en el rannking de Innovación Empresarial 2026 de la ANDI

MONDE SELECTION EST. 1961 BRUXELLES GOLD 2026 Food Awards

*** El Kéfir Plus de Alpina Natural fue galardonado con Medalla de Oro** en los Food Awards 2026 de Monde Selection por su sabor, aroma, textura, perfil nutricional, ingredientes, empaque y experiencia integral del producto.

*Único de acuerdo al mercado colombiano Agosto 2026.

Kéfir Plus Alpina contiene miles de millones de probióticos activos y 3.2 g de fibra prebiótica GOS por porción. Una adecuada alimentación y el consumo regular de alimentos con probióticos puede ayudar a normalizar las funciones digestivas y regenerar la flora intestinal. Además, una dieta adecuada y el consumo regular de mínimo 5 g al día de prebióticos promueve una flora intestinal saludable. Consume Kéfir junto a una alimentación adecuada y ejercicio físico. MATERIAL EXCLUSIVO PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.979

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Revisión

Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in bone physiology and pathophysiology: A narrative review

Saúl Ernesto Cifuentes-Mendiola[1], Itzayana Martín del Campo-Lozano[1], Ana Lilia García-Hernández[1]

[1]Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, México

How to cite this article?: Cifuentes-Mendiola SE, del Campo-Lozano IM, García-Hernández AL. Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in bone physiology and pathophysiology: A narrative review. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e979. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.979

Submitted: 10/Julio/2025 **Accepted:** 10/Febrero/2026 **Published:** 27/Agosto/2026

Abstract

Context: Bones are highly dynamic organs that depend on constant and balanced remodeling to maintain their homeostasis. Bone tissue is sensitive to hormonal stimuli, which can influence bone remodeling processes and, in some cases, lead to imbalances that result in various bone-related diseases. Recent research has shown that bone cells are sensitive to follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), which appear to affect bone remodeling in health and disease.

Objectives: To explore the roles of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in bone remodeling and the development of systemic and alveolar bone diseases in males and females.

Methodology: A literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases. We used the following keywords and their combinations as search criteria: FSH, LH, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, bone remodeling, alveolar bone, periodontitis, arthritis, osteoporosis, bone metastasis, men, and women.

Results: Emerging evidence suggests that follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone play a significant role in bone metabolism and actively contribute to bone diseases such as osteoporosis, rheumatoid arthritis, bone metastasis, and periodontitis through inflammatory and pro-apoptotic mechanisms and by modulating the differentiation and activity of osteoblasts and osteoclasts.

Conclusion: The increase in follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone are associated with the development and severity of different bone diseases. These findings provide a fresh perspective on the relationship between bone health and gonadotropins. Modulation of gonadotropin levels may represent a good therapeutic target for the treatment of various systemic pathologies of the skeleton and oral cavity.

Keywords: Luteinizing hormone, Follicle-stimulating hormone, Bone, Periodontitis, Osteoporosis, Rheumatoid arthritis, Bone metastasis.

Highlights

- Follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) have important functions in bone remodeling and homeostasis.
- Increased FSH levels have been associated with high osteoclast activity and bone disease development and severity.
- LH appears to play a role in the pathophysiology of bone diseases, but its role remains unclear.
- Studies that directly evaluate the role of gonadotropins in bone diseases are needed.
- Modulating gonadotropin levels is promising for the treatment of bone diseases.

Corresponding author: Saúl Ernesto Cifuentes-Mendiola. Av. Huehuetoca 256, Industrial Xhala, 54714 Cuautitlán Izcalli, México. Correo-e: sernestocifuentesm@iztacala.unam.mx

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

Las hormonas luteinizante y folículo estimulante en la fisiología y fisiopatología ósea: una revisión narrativa

Resumen

Contexto: los huesos son órganos altamente dinámicos que dependen de una remodelación constante y equilibrada para mantener su homeostasis. El tejido óseo es sensible a los estímulos hormonales, que influyen en el remodelado óseo, y los desequilibrios hormonales pueden conducir al desarrollo de enfermedades óseas. Investigaciones recientes han demostrado que las células óseas son sensibles a las hormonas folículoestimulante (FSH) y luteinizante (LH), que parecen afectar la remodelación ósea tanto en la salud como en la enfermedad.

Objetivo: explorar el papel de la hormona folículoestimulante y la luteinizante en la remodelación ósea y en el desarrollo de enfermedades óseas sistémicas y alveolares en hombres y mujeres.

Metodología: se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Google Académico. Se utilizaron las siguientes palabras clave y sus combinaciones como criterios de búsqueda: FSH, LH, hormona folículoestimulante, hormona luteinizante, remodelación ósea, hueso alveolar, periodontitis, artritis, osteoporosis, metástasis ósea, hombres y mujeres.

Resultados: la hormona folículoestimulante y la luteinizante desempeñan un papel importante en el metabolismo óseo y contribuyen activamente al desarrollo de enfermedades óseas como la osteoporosis, la artritis reumatoide, la metástasis ósea y la periodontitis, a través de mecanismos inflamatorios y proapoptóticos, así como mediante la modulación de la diferenciación y la actividad de osteoblastos y osteoclastos.

Conclusiones: los niveles elevados de la hormona folículoestimulante y la luteinizante se asocian con el desarrollo y la gravedad de diversas enfermedades óseas. Estos hallazgos aportan una perspectiva novedosa sobre la relación entre la salud ósea y las gonadotropinas. La modulación de los niveles de gonadotropinas puede representar un blanco terapéutico para diversas patologías óseas.

Palabras clave: hormona luteinizante, hormona folículoestimulante, hueso, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, metástasis ósea.

Destacados

- Las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) desempeñan funciones importantes en la remodelación ósea y la homeostasis.
- El aumento de los niveles de FSH se ha asociado con una mayor actividad osteoclástica y con el desarrollo y la severidad de las enfermedades óseas.
- La LH parece desempeñar un papel en la fisiopatología de las enfermedades óseas, pero su función aún no está del todo clara.
- Se necesitan estudios que evalúen directamente el papel de las gonadotropinas en las enfermedades óseas.
- La modulación de los niveles de gonadotropinas es prometedora para el tratamiento de las enfermedades óseas.

Introducción

Bones are highly dynamic organs that perform multiple functions in the body, such as protecting vital organs, locomotion, mineral homeostasis, hematopoiesis, energy metabolism, and multiple endocrine functions (1). Bone tissue is classified as cortical and trabecular, and both are made up of organic and mineral tissue, both synthesized by osteoblasts (2). The organic portion is composed mainly of collagen proteins, mostly type 1, non-collagenous proteins such as osteonectin, osteocalcin, bone morphogenetic proteins, alkaline phosphatase, bone sialoprotein, growth factors, albumin, water, and lipids, while the mineral portion consists of calcium phosphate molecules, hydroxyapatite, and other less abundant minerals (3-4). All these elements provide bones with elasticity, flexibility, mechanical rigidity, and resistance (3-4).

Bone remodeling is a process that replaces mature or damaged bone tissue with new bone tissue, which is necessary to maintain bone and mineral homeostasis as well as bone strength and structure (5-6). Bone remodeling occurs through the combined action of bone cells (osteoblasts, osteocytes, lining cells, and osteoclasts) and immune cells such as macrophages and T lymphocytes, which work together to ensure that the five steps of bone remodeling occur cyclically: initiation, resorption, reversal, formation, and termination (5-6). Bone remodeling is mainly

regulated by the osteoprotegerin system (OPG, secreted by active osteoblasts), the receptor activator of nuclear factor κB ligand (RANK-L, secreted by osteocytes and immune cells), and its receptor RANK (expressed on the surface of immature osteoclasts) (7).

Bone cells constitutively express receptors for sex steroids, such as androgens and estrogens, as well as gonadotropic hormones such as follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), making these cells susceptible to changes in hormone levels (8). Sex hormones such as testosterone and estradiol have been shown to play an important role in bone formation and resorption (9-12). Although estrogens and androgens have been widely studied in relation to bone tissue health and pathophysiology, the gonadotropins FSH and LH, which in turn control the synthesis of androgens and estrogens (13), have been shown to play a significant role in bone metabolism, both directly or indirectly (14), and increased levels of these hormones can even lead to pathological skeletal diseases (15).

The aim of this narrative review is to examine the role of LH and FSH in bone remodeling and their involvement in bone pathologies such as rheumatoid arthritis, osteoporosis, bone metastases, and periodontitis, thereby providing a broader view of the impact of gonadotropic hormones on bone tissue.

Methodology

A literature search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases up to December 2024. We used different combinations of the following keywords as search criteria: FSH, LH, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, bone remodeling, alveolar bone, periodontal disease, orthodontic movement, arthritis, osteoporosis, bone metastasis, men, women, males, and females. Preference was given to articles published in the last five years, but previously published reports were considered based on their contribution to the present review. This work is a narrative literature review of literature and did not involve research on humans or animals. Therefore, ethics committee approval was not required.

Gonadotropic hormones and bone remodeling

Gonadotropic hormones have been shown to play an important role in bone metabolism, as evidenced by the skeletal changes that occur due to increased FSH and LH levels under different conditions. The general mechanisms by which gonadotropins influence bone remodeling are summarized below.

Luteinizing hormone

Female knockout mice lacking the LH receptor have been reported to exhibit a loss of mineral density and a reduced number of trabeculae in the femur and tibia, likely due to altered bone cell activity (16). Furthermore, in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women, elevated LH levels were positively correlated with serum concentrations of OPG and transforming growth factor (TGF)-β2 and negatively correlated with TGF-β1, with these associations being most pronounced during perimenopause (17). TGF-β1 promotes osteoblast differentiation and activation, thereby enhancing bone formation, while OPG inhibits osteoclastic activity by blocking RANK-L (18). In contrast, overexpression of TGF-β2 is associated with bone loss (19).

In centenarian women, LH levels were positively correlated with osteocalcin, carboxyl-terminal propeptide (CTx), and parathyroid hormone (PTH) levels and negatively correlated with vitamin D levels and bone resorption markers (20).

This evidence suggests a potential anabolic role of LH in bone tissue (figure 1). However, current evidence is limited and largely associative.

Follicle-stimulating hormone

FSH has been shown to have modulatory effects on bone remodeling. An increase in bone mass has been reported in transgenic mice with FSH or its receptor deficiency, even in female mice with an estrogen deficiency (21). Additionally, in healthy or gonadal estrogen-deficient mice, the use of specific antibodies targeting FSH has been shown to increase bone mass, cortical bone thickness, and the number and thickness of trabeculae (14), suggesting that FSH may play an important role in bone loss.

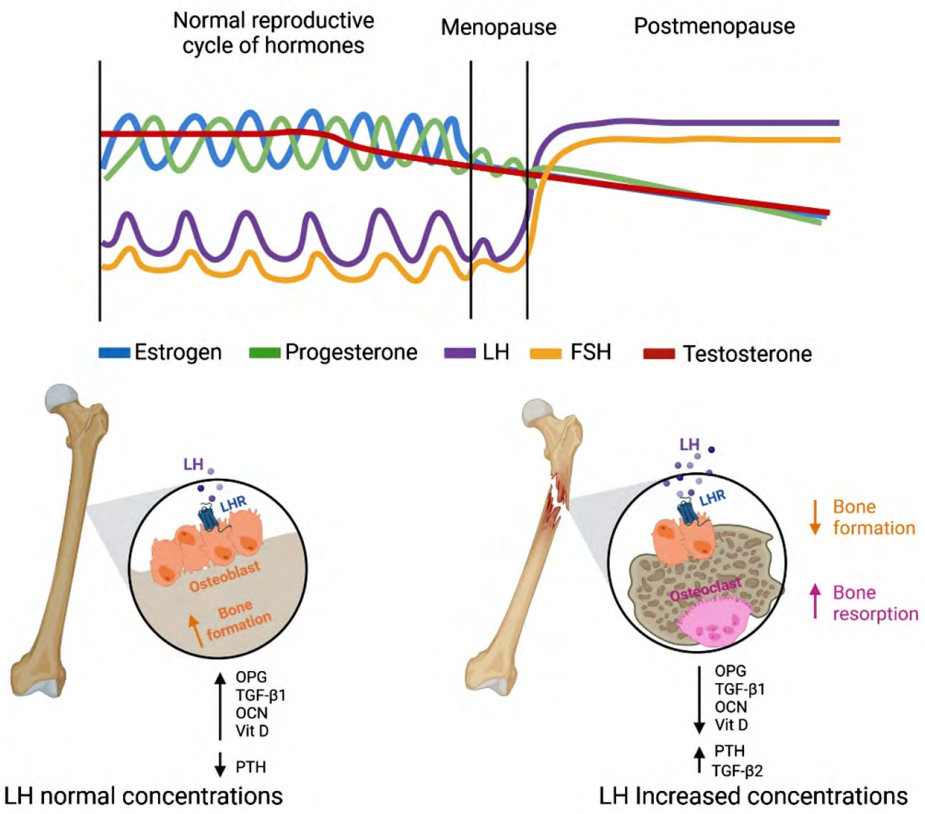


Figure 1. Role of LH in bone remodeling

Note. At normal LH concentrations, LH binds to its receptor (LHR) on osteoblast cells, increasing the levels of osteoprotegerin (OPG), transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1), osteocalcin (OCN), and vitamin D (Vit D), while decreasing parathyroid hormone (PTH) levels. This promotes bone formation and homeostatic bone remodeling. An increase in LH, such as that observed during postmenopause, leads to a decrease in OPG, TGF-β1, OCN, and Vit D, along with an increase in PTH and TGF-β2, resulting in higher bone resorption and lower bone formation, which in turn causes bone fragility.

Source: Own elaboration.

The negative effects of FSH on bone mass may be mediated by an increase in osteoclastic activity. Expression of the FSH receptor has been observed in osteoclasts and osteoclast precursors (21), and FSH also stimulates the secretion of tumor necrosis factor (TNF)-α in macrophages and granulocytes in the bone marrow, which stimulates bone resorption (22). The inducing effect of FSH on osteoclastogenesis and osteoclastic activity was further confirmed by blocking FSH with specific antibodies, which inhibited osteoclastic function and induced osteoblastic activity in vivo (14).

Studies in humans have shown an association between increased FSH and higher levels of bone remodeling markers, such as P1NP in urine and serum osteocalcin, as well as an association with reduced bone mineral density (BMD) in the spine and hip in peri- and postmenopausal women (23-24). In women with secondary amenorrhea, lower BMD was observed in women with hypergonadotropic amenorrhea and FSH concentrations greater than 40 IU/L compared with those with hypogonadotropic amenorrhea and FSH levels less than 40 IU/L (25).

In eugonadal men, FSH does not appear to affect the rate of bone turnover, and the effects of sex steroids on bone resorption appear to be independent of FSH action (26). This supports the

notion that FSH does not appear to be an important regulator of skeletal metabolism, at least in men. Furthermore, no association was observed between FSH levels and BMD in older men and women (27).

These findings suggest that FSH has important effects on bone resorption. Thus, decreasing FSH levels in women may be an important therapeutic target for the treatment of bone diseases in peri- and postmenopausal women.

Influence of gonadotropic hormones on bone pathologies

Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease that leads to chronic systemic and joint inflammation, causing irreversible joint and bone destruction and degeneration. It is influenced by different genetic, environmental, and immunological factors that, to date, have not been fully elucidated (28). RA can also be affected by fluctuations in the levels of LH and FSH (figure 2).

Luteinizing hormone. It has been suggested that elevated LH may predispose individuals to greater RA severity, since an LH increase was found in premenopausal women with severe RA compared to those in remission (15). In men and postmenopausal women with RA, changes in LH levels between two different days were positively correlated with the percentage of change in the levels of proinflammatory cytokines and chemokines, such as TNF-α, interleukin (IL)-1β, IL-12, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1α and β, and the CCL11 chemokine. Taken together, these data indicate that LH fluctuations may play an important role in the severity of systemic inflammation, thereby exacerbating RA (29).

In a controlled study testing the efficacy of the oral gonadotropin-releasing hormone antagonist ASP1707 in postmenopausal patients with RA, no clinical improvement was observed after 12 weeks of treatment, despite a reduction in LH levels of over 90% (30). Similarly, in premenopausal women with RA treated with methotrexate (a cell proliferation inhibitor that can lead to premature ovarian failure), no correlation was observed between LH concentrations and clinical parameters of RA activity. However, women treated with methotrexate maintained LH levels within the normal range (31). In premenopausal women with RA, a higher predisposition to premature menopause was observed among those with elevated LH levels, though LH was not associated with disease activity parameters (32).

Overall, evidence linking LH to RA severity is inconsistent and remains associative, suggesting that LH may reflect underlying gonadal dysfunction rather than directly driving disease pathogenesis.

Follicle-stimulating hormone. There is evidence supporting the role of FSH in RA. Human and mouse chondrocytes express the FSH receptor, which, when stimulated with an analogue of this hormone, increases cAMP (33), this suggests that articular cartilage may respond to FSH stimuli. Indeed, in the ATDC5 cell line (chondrocyte-like cells), FSH stimulation reduces the production of aggrecan and type II collagen in a concentration-dependent manner, while silencing the FSH receptor in these cells reverses these effects (34). Moreover, in a mouse model of osteoarthritis induced by medial meniscus destabilization, silencing the FSH receptor reduced joint damage (35).

In another report of women with RA, it was found that elevated FSH levels were associated with an increase in erythrocyte sedimentation rates, C-reactive protein (PCR) levels, and diagnostic markers such as DAS28-CRP and DAS28-ESR. Therefore, the authors proposed that elevated FSH levels are a risk factor for RA. (36). Similarly, in premenopausal women, higher FSH levels were correlated with greater RA severity (15).

In a study involving men and women with RA, FSH levels were positively correlated with serum concentrations of TNF-α, IL-1β, IL-2, the IL-2 receptor, IL-8, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, and eotaxin (29). Additionally, in a collagenase-induced osteoarthritis mouse model, FSH administration increased cartilage degradation, serum osteocalcin levels, the percentage of CD14+/RANK+ monocytes and CD19+/RANK+ B cells, and osteoclast formation induced by dual stimulation with macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and RANKL (37).

Overall, current evidence supports that FSH plays a direct role in RA development, potentially enhancing disease activity and severity by inhibiting

chondrogenic activity, promoting joint inflammation, and stimulating osteoclastic activity.

Osteoporosis

Osteoporosis is the most prevalent metabolic bone disease, affecting half of women and one-third of men, primarily in the sixth and seventh decades of life. It is characterized by uncoupled bone resorption and formation phases, resulting in low bone mass, changes in microarchitecture and biomechanical properties, and an increased risk of fractures (38). Postmenopausal women are at a higher risk of developing osteoporosis, underscoring the importance of sex hormones in its pathophysiology (38).

Luteinizing hormone. In recent decades, the role of gonadotropic hormones in skeletal metabolism has been studied. Expression of the LH receptor has been demonstrated in cell cultures of human and murine osteoblasts (39). Accordingly, LH receptor depletion in mice causes a decrease in BMD in the femur and tibia at five months of age in male mice, while in females, no changes in BMD were observed; however, a decrease in bone volume and in the number and thickness of the trabeculae of the distal and proximal epiphyses was observed, indicating that LH can modulate bone formation (39).

Conversely, in clinical studies, LH concentrations have been associated with a decrease in BMD and an increase in the risk of fractures. In a group of 699 Chinese women aged 20-82 years, higher LH levels were associated with lower BMD in the spine, hip, radius, and ulna; furthermore, women who had LH levels greater than 11.26 IU/L had a higher incidence of osteoporosis compared with those lower LH levels (40). In another study of 260 Mongolian women, higher LH concentrations were found in postmenopausal women compared with menopausal and perimenopausal women, and increased LH levels were weakly associated with decreased BMD in the forearm and tibia, whereas low estradiol levels were more strongly associated with decreased BMD (41).

In a longitudinal study of 1.705 aged Australian men, a significant increase in LH levels was observed after 5 years of follow-up, and this increase in LH was associated with lower hip BMD (42). Additionally, in men with prostate cancer, administration of goserelin, an LH-releasing hormone analogue, was associated with an increased risk of fracture due to decreased BMD and increased bone remodeling markers such as P1NP in urine and ALP in serum compared with untreated men (43).

Associative clinical findings suggest that increased LH due to menopause or aging may be a biomarker for low BMD and an increased risk of fractures (figure 2). However, preclinical studies demonstrate that LH receptors may participate in the maintenance of bone mass. Therefore, it is possible that bone alterations observed in humans are primarily due to decreased estrogen or androgen levels, which subsequently lead to increased circulating LH levels. In this context, the association between elevated LH levels and low BMD in humans may reflect a consequence of hypogonadism rather than a direct causal effect of LH. Nevertheless, bone cells are sensitive to LH, and further investigation into the direct or indirect actions and underlying mechanisms of LH in bone is necessary.

Follicle-stimulating hormone. Increased FSH has been shown to be an important factor in the development of osteoporosis. For example, serum FSH levels have been shown to correlate with bone turnover and bone mineral density in perimenopause (44), and polymorphisms in the FSH receptor have been associated with decreased bone mineral density in postmenopausal women (45), as well as with FSH blockade with antibodies (14, 46), which have been used as vaccines to prevent bone loss in hypogonadal mice. On the other hand, it has been observed that exogenous administration of FSH in rodents exacerbates ovariectomy-induced bone loss, while the use of an FSH antagonist mitigated this bone loss (47).

The proposed mechanism by which FSH has these negative effects on bone tissue is through stimulating the differentiation and activation of osteoclasts. Indeed, the use of the first humanized anti-FSH antibody inhibited osteoclast formation in mouse bone marrow cells stimulated with RANKL, M-CSF, and FSH (48). In contrast, FSH decreases osteoblast differentiation, and the use of FSH-blocking antibodies has been shown to increase the amount of osteoblast precursors, contributing to increased bone formation (49). This indicates

that increased FSH may promote an osteoporotic phenotype by inducing osteoclastogenesis and suppressing bone formation (figure 2).

Bone metastasis

Bone metastasis, the third most common site of metastatic cancer, occurs when primary tumors spread to highly vascularized bone tissue (50). Among the cancers that frequently metastasize to bone are breast, lung, and prostate cancers, as well as renal and thyroid cancers (50). The metastatic process involves tumor cells expressing CXCR4 and RANK-L, which interact with bone marrow stromal cells, thereby promoting homing. Depending on the type of cancer, bone metastases are classified as osteoblastic (e.g., prostate cancer), osteolytic (e.g., breast, lung, and kidney cancer), or mixed (e.g., breast cancer) (50).

Luteinizing hormone. Studies have largely focused on the effects of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists on bone metastasis derived from prostate or breast cancers. LHRH therapy desensitizes cells to LH (figure 2). For instance, in a retrospective study of Korean male patients diagnosed with prostate cancer and bone metastasis who were receiving antiandrogen therapy and an LHRH agonist, those who were switched to LHRH-based monotherapy or castration after stabilization showed increased progression-free survival compared with patients who continued the initial treatment. These findings suggest that therapy based on suppression of the hypothalamic-gonadal axis through LHRH agonists may reduce disease progression and malignancy of metastatic cancer cells, similar to castration (51).

Similar results have been found in women with metastatic breast cancer. In a phase II study of women with ER-positive premenopausal metastatic breast cancer, the efficacy and safety of combination therapy with an LHRH analogue and an aromatase inhibitor were evaluated. A response rate of 18.9%, a clinical benefit rate of 62%, and an increase in progression-free survival of 7.3 months were observed (52). Likewise, a meta-analysis that included four clinical trials with a total of 506 premenopausal women with advanced breast cancer undergoing treatment with an LHRH agonist alone or combined treatment with an LHRH agonist plus tamoxifen showed that treatment with LHRH alone increased survival, progression-free survival, and a response to treatment of 29.7%; however, combined therapy with tamoxifen yielded better results (53). Additionally, in nude mice with triple-negative breast cancer xenografts (without estrogen receptor expression), gonadotropin-releasing hormone agonists were found to reduce tumor volume and bone metastasis (54).

One of the mechanisms by which LHRH agonists, or gonadotropin-releasing hormones, reduce the progression of metastatic breast and prostate cancers is through inducing a negative regulation of the LHRH receptors and their signaling pathways, resulting in a desensitization of gonadotropins and a marked reduction in the secretion of bioactive LH and FSH. This leads to a chemical castration derived from the complete inhibition of testicular or ovarian function and a significant decrease in sex steroid levels (55). Another mechanism may involve desensitization of breast or prostate cancer tumor cells expressing LHRH receptors, which reduces tumor growth (55). It should be noted that, during the first months of treatment with these agonists, an increase in the concentrations of LH, FSH, testosterone, and estrogen levels is induced, which are then drastically reduced; this increase may explain the side effects of these agonists (55).

Follicle-stimulating hormone. FSH has been shown to play an important role in bone metastasis (figure 2). One of the mechanisms by which FSH has these effects is through inducing an increase in osteoclastic activity that appears to stimulate the growth and progression of this condition (56). Increased osteoclastic activity is mediated by the expression of FSH receptors (FSHR) on osteoclast precursor cells, which, upon binding to its ligand, stimulates RANK expression. Additionally, bone marrow immune cells such as T lymphocytes, macrophages, and granulocytes also express FSHR, leading to the secretion of RANK-L, TNF-α, and IL-1β, which produce increased bone resorption (22, 57).

The increase in RANK-L mediated by FSH, together with TGF-β, which is constitutively expressed in bone tissue, stimulates the secretion of IL-6 and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in metastatic cells, thereby facilitating the migration

and invasion of tumor cells into the bone. In response to resorption, osteoid matrix factors such as calcium, endothelial growth factor, fibroblast growth factor, and more TGFβ are released, causing the formation of abnormal new bone of poor quality and with a disorganized architecture, a clinical characteristic of prostate bone metastasis (56, 58).

In fact, some studies have reported that blocking gonadotropin-releasing hormone reduces prostate cancer progression and bone metastasis, as evidenced by a decrease in serum ALP, considered a marker of bone metastasis, and the effects of the blocker are greater compared to agonists such as leuprolide (59).

Furthermore, in different metastatic cancers of prostate or breast origin, including bone metastases, an increase in the expression of the FSH receptor in the tumor endothelium has been found (60). This finding supports the possibility that FSH may play an important role in tumor vascularization and metastasis through its binding to its receptor on the endothelium.

The relationship between gonadotropins and the development of bone and other tissue metastases has been associated by observing the expression of the receptors for these hormones in biopsies of osteosarcoma (61), indicating that modulation of gonadotropins or chemotherapy targeting these hormones may be a good therapeutic target for the control of bone metastasis.

Periodontitis

Periodontitis is a chronic inflammatory disease resulting from dysbiosis of the oral microbiome and the inflammatory response in individuals. This leads to the progressive destruction of periodontal support tissues, including gingival tissue, root cementum, periodontal ligament, and alveolar bone. If left untreated, it can result in the loss of teeth (62). Periodontitis is one of the most prevalent conditions in humans, with an estimated prevalence of 62% and 23.6% for aggressive periodontitis among dentate adults between 2011 and 2020 (62). While the mechanisms involved in the development and severity of periodontitis are linked to dysbiosis and inflammatory responses, gonadotropic hormones may play a role in enhancing these mechanisms (figure 2).

Luteinizing hormone. The role of LH in oral diseases such as periodontitis has been poorly explored. However, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), where LH levels are elevated, a positive correlation has been reported between LH levels and the concentration of matrix metalloproteinase 8 (MMP8), a collagenase enzyme implicated as a biomarker of the onset and progression of periodontitis. Furthermore, MMP8 concentrations in saliva have been positively correlated with alterations in periodontal parameters, such as periodontal pocket depth (PD), bleeding on probing (BOP), and the plaque score (FMPS) (63). This suggests that increased LH may contribute to periodontal tissue destruction. However, these observations remain associative.

In ovariectomized (OVx) rats with induced periapical lesions, continuous administration of leuprorelin, which suppresses LH and FSH, resulted in decreased alveolar bone loss and a lower number of osteoclasts. However, the protective effects of leuprorelin were primarily attributed to FSH suppression (64). Additionally, other studies have shown that LH stimulation does not affect the differentiation of human or mouse osteoclasts in vitro (65) and does not modify bone loss, the number of periapical osteoclasts, or the number of periapical cells positive for TNF-α and IL-1β in OVx mice with induced periapical injury (64). These findings support that LH may not be directly relevant to periodontal destruction. However, due to the limited number of studies conducted and the indirect evaluation of LH effects, its precise role remains inconclusive.

Follicle-stimulating hormone. The effects of follicle-stimulating hormone (FSH) on the development and severity of periodontitis have been more extensively studied than those of LH. Preclinical studies have shown that exogenous administration of FSH to ovariectomized rats with experimental periodontitis increased the distance from the cementoenamel junction to the alveolar crest and the area of bone loss, both of which correlated with an increase in FSH receptor-positive cells (66). In another study using OVx rats, administration of FSH significantly increased bone loss around the periapical lesion, the number of osteoclasts, and the expression of RANK-L, TNF-α, and IL-1β (67).

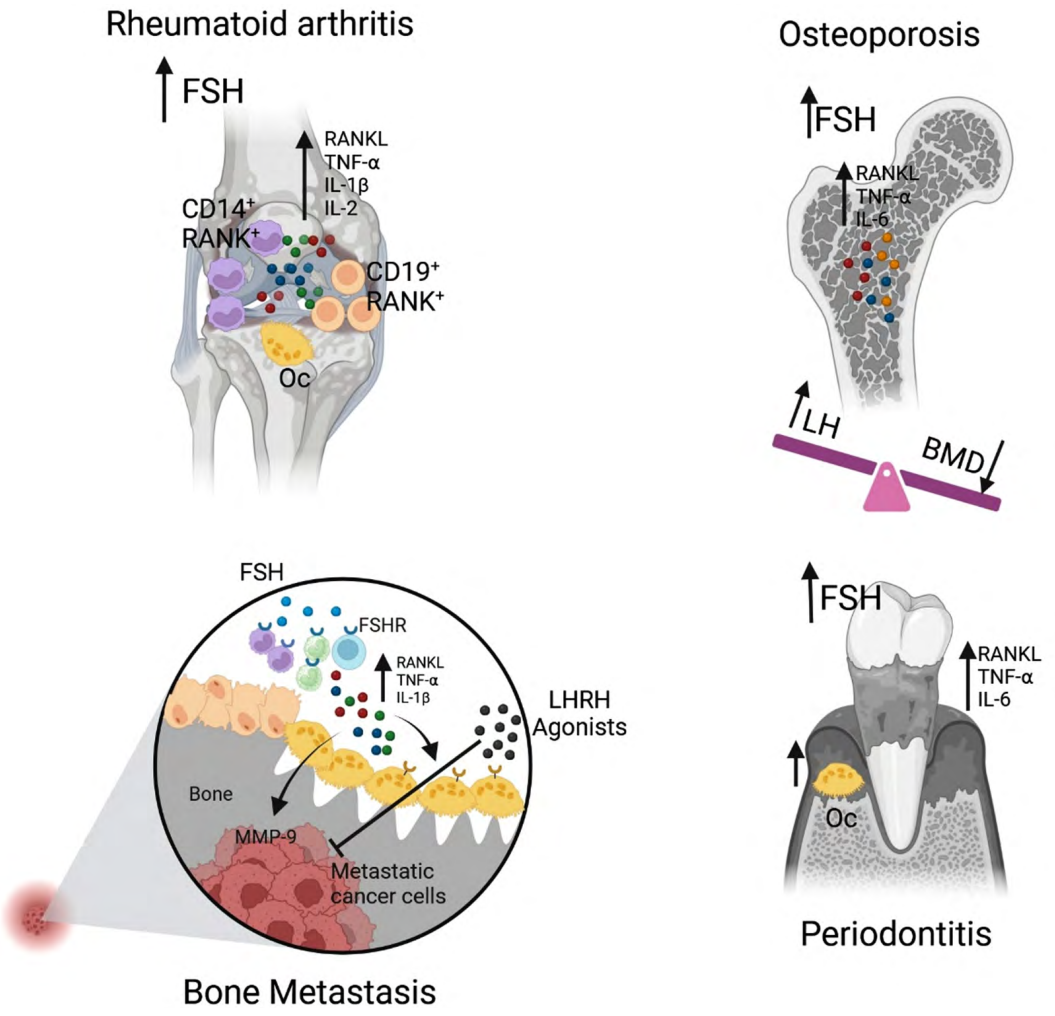


Figure 2. Gonadotropic hormones and their impact on bone diseases

Note. FSH in rheumatoid arthritis increases monocytes CD14+ RANK+ and B lymphocytes CD19+ RANK+, which produce inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, and IL-2, as well as RANKL to activate osteoclasts. In osteoporosis, the increase in LH is a biomarker of decreased bone mineral density (BMD), and the increase in FSH is positively correlated with inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, and IL-6, as well as RANKL, to activate osteoclasts. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists inhibit bone metastasis from breast and prostate cancer. Immune cells express the FSH receptor (FSHR), which produces TNF-α, IL-1β, and RANKL to induce bone loss and induces the expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), facilitating the invasion of metastatic cells into bone. In periodontitis, alveolar bone loss is associated with increased FSH, which induces the expression of inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, and IL-6, as well as RANKL, to activate osteoclasts.

Source: Own elaboration.

Furthermore, administration of triptorelin, an FSH inhibitor, in ovariectomized rats with induced periodontitis increased bone volume, reduced the distance from the amelocemental junction to the alveolar crest, and decreased the expression of COX-2 in the periodontal ligament. Additionally, in human periodontal ligament cells, stimulation with FSH increased the expression of COX-2 and prostaglandin E2 (68).

Administration of the FSH inhibitor leuprorelin in rats decreased systemic inflammation, alveolar bone loss, the number of TRAP+ cells (osteoclast-

like cells), the volume of the periapical lesion, and the expression of toll-like receptor-4 (TLR-4) in the periodontal ligament (69). In contrast, FSH stimulation, either alone or in combination with lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*, in healthy periodontal ligament cultures from women increased the protein and mRNA expression of TNF-α, IL-1β, and IL-6 (69).

In women undergoing FSH-based infertility treatment, three cycles of hormone therapy were associated with increased periodontal inflammation characterized by a higher gingival index, increased bleeding on probing, and a higher volume of gingival crevicular fluid (70). This confirms observations from experimental models that increased FSH promotes periodontal inflammation.

It is worth noting that there are few studies in humans, and the effects of FSH in men or in experimental studies involving male animals are very poorly understood. However, the available data suggest that, at least in women, FSH may contribute to the severity of periodontitis and alveolar bone loss by inducing increased osteoclastogenesis through elevated RANK-L and proinflammatory cytokines, as well as increasing the sensitivity of osteoclasts to FSH, thereby enhancing skeletal bone loss (14).

Conclusions

Gonadotropic hormones may play an important role in bone tissue in health and disease and could influence the bone microenvironment by inducing the production of cytokines and chemokines that activate the immune system, as well as the release of growth factors that together affect bone remodeling, leading to different systemic skeletal and alveolar bone pathologies. Gonadotropins may represent a therapeutic target for skeletal and oral cavity pathologies. However, it is important to note that most clinical evidence remains associative, highlighting the need for mechanistic and interventional studies to define the direct role of gonadotropins in bone pathophysiology.

Authors' contributions

Cifuentes-Mendiola SE: conceptualization, funding acquisition, investigation, methodology, project administration, supervision, visualization, writing – original draft, writing – review and editing. Martín del Campo-Lozano I: investigation, writing – original draft, writing – review and editing. García-Hernández AL: investigation, visualization, writing – review and editing.

Ethical implications

This work is a literature review and did not involve research involving humans or animals. Therefore, ethics committee approval was not required.

Funding sources

This work was supported by UNAM, through the DGAPA-PAPIIT program, under grant IA20, awarded to Saúl Ernesto Cifuentes-Mendiola.

Conflict of interest

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

Artificial intelligence (AI) disclosure statement

The authors declare that they did not use AI in the preparation or writing of this article.

Data availability statement

The authors declare that no datasets are publicly available in open-access repositories. For any inquiries or requests related to this article, please contact the corresponding author.

References

[1] Veis DJ, O'Brien CA. Osteoclasts, master sculptors of bone. Annu Rev Pathol. 2023;18:257-281. https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-040919

[2] Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. Ann Clin Biochem.

2018;55(3):308-327. https://doi.org/10.1177/0004563218759371

[3] Schlesinger PH, Blair HC, Stolz DB, Riazanski V, Ray EC, Tourkova IL, et al. Cellular and extracellular matrix of bone, with principles of synthesis and dependency of mineral deposition on cell membrane transport. Am J Physiol Cell Physiol. 2020;318(1):c111-c124. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00120.2019

[4] Taylor EA, Donnelly E, Yao X, Johnson ML, Amugongo SK, Kimmel DB, et al. Sequential treatment of estrogen deficient, osteopenic rats with alendronate, parathyroid hormone (1–34), or raloxifene alters cortical bone mineral and matrix composition. Calcif Tissue Int. 2020;106(3):303-314. https://doi.org/10.1007/s00223-019-00634-w

[5] Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone turnover markers: Basic biology to clinical applications. Endocr Rev. 2023;44(3):417-473. https://doi.org/10.1210/endrev/bnac031

[6] Maciel GBM, Maciel RM, Danesi CC. Bone cells and their role in physiological remodeling. Mol Biol Rep. 2023;50(3):2857-2863. https://doi.org/10.1007/s11033-022-08190-7

[7] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. J Bone Miner Metab. 2021;39(1):19-26. https://doi.org/10.1007/s00774-020-01162-6

[8] Venken K, Callewaert F, Boonen S, Vanderschueren D. Sex hormones, their receptors and bone health. Osteoporos Int. 2008;19(11):1517-1525. https://doi.org/10.1007/s00198-008-0609-z

[9] Bretherton I, Ghasem-Zadeh A, Leemaqz SY, Seeman E, Wang X, McFarlane T, et al. Bone microarchitecture in transgender adults: A cross-sectional study. J Bone Miner Res. 2022;37(4):643-648. https://doi.org/10.1002/jbmr.4497

[10] Corona G, Vena W, Pizzocaro A, Giagiulli VA, Francomano D, Rastrelli G, et al. Testosterone supplementation and bone parameters: A systematic review and meta-analysis study. J Endocrinol Invest. 2022;45(5):911-926. https://doi.org/10.1007/s40618-021-01702-5

[11] Nirrit-Esclassan E, Valera MC, Tremollieres F, Arnal JF, Lenfant F, Fontaine C, et al. Critical role of estrogens on bone homeostasis in both male and female: From physiology to medical implications. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1568. https://doi.org/10.3390/ijms22041568

[12] Russell N, Ghasem-Zadeh A, Hoermann R, Cheung AS, Zajac JD, Shore-Lorenti C, et al. Effects of estradiol on bone in men undergoing androgen deprivation therapy: A randomized placebo-controlled trial. Eur J Endocrinol. 2022;187(2):241-256. https://doi.org/10.1530/EJE-22-0227

[13] Fuqua JS, Eugster EA. History of puberty: Normal and precocious. Horm Res Paediatr. 2022;95(6):568-578. https://doi.org/10.1159/000526464

[14] Ji Y, Liu P, Yuen T, Haider S, He J, Romero R, et al. Epitope-specific monoclonal antibodies to FSHβ increase bone mass. Proc Natl Acad Sci. 2018;115(9):2192-2197. https://doi.org/10.1073/pnas.1718144115

[15] Gupta PK, Sheoran A, Gupta P, Kumar Mahto S, Jain P, Varshney A, et al. Association of sex hormones and androgens with disease activity in premenopausal females with rheumatoid arthritis. Mediterr J Rheumatol. 2023;34(2):152-158. https://doi.org/10.31138/mjr.34.2.152

[16] Mansell JP, Bailey AJ, Yarram SJ. Could bone tissue be a target for luteinizing hormone/chorionic gonadotropin? Mol Cell Endocrinol. 2007;269. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.06.016

[17] Wu XY, Wu XP, Luo XH, Xie H, Xhang H, Peng YQ, et al. The relationship between the levels of gonadotropic hormones and OPG, leptin, TGF-β1 and TGF-β2 in

Chinese adult women. Clinica Chimica Acta. 2010;411 (17-18):1296-1305. https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.006

[18] Wu M, Wu S, Chen W, Li YP. The roles and regulatory mechanisms of TGF-β and BMP signaling in bone and cartilage development, homeostasis and disease. Cell Res. 2024;34(2):101-123. https://doi.org/10.1038/s41422-023-00918-9

[19] Erlebacher A, Derynck R. Increased expression of TGF-β2 in osteoblasts results in an osteoporosis-like phenotype. J Cell Biol. 1996;132(1):195-210. https://doi.org/10.1083/jcb.132.1.195

[20] Fu S, Ping P, Li Y, Li B, Zhao Y, Yao Y, et al. Centenarian longevity had inverse relationships with nutritional status and abdominal obesity and positive relationships with sex hormones and bone turnover in the oldest females. J Transl Med. 2021;19(1):436. https://doi.org/10.1186/s12967-021-03115-7

[21] Sun L, Peng Y, Sharrow AC, Iqbal J, Zhang Z, Papachristou DJ, et al. FSH Directly regulates bone mass. Cell. 2006;125(2):247-260. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.051

[22] Iqbal J, Sun L, Kumar TR, Blair HC, Zaidi M. Follicle-stimulating hormone stimulates TNF production from immune cells to enhance osteoblast and osteoclast formation. Proc Natl Acad Sci. 2006;103(40):14925-14930. https://doi.org/10.1073/pnas.0606805103

[23] Sowers MR, Greendale GA, Bondarenko I, Kinkelstein JS, Cauley JS, Neer RM, et al. Endogenous hormones and bone turnover markers in pre- and perimenopausal women: SWAN. Osteoporos Int. 2003;14(3):191-197. https://doi.org/10.1007/s00198-002-1329-4

[24] Sowers MFR, Jannausch M, McConnell D, Little R, Greendale GA, Finkelstein JS, et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1261-1267. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1836

[25] Devleta B, Adem B, Senada S. Hypergonadotropic amenorrhea and bone density: New approach to an old problem. J Bone Miner Metab. 2004;22(4):360-364. https://doi.org/10.1007/s00774-004-0495-1

[26] Chrusciel M, Ponikwicka-Tyszko D, Wolczynski S, Huhtaniemi I, Rahman NA. Extragonadal FSHR expression and function-is it real? Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:32. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00032

[27] Wu KC, Ewing SK, Li X, Sigurosson S, Guanason V, Kado DM, et al. FSH Level and changes in bone mass and body composition in older women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(10):2876-2889. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab481

[28] Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: An overview. Cells. 2021;10(11):2857. https://doi.org/10.3390/cells10112857

[29] Kåss AS, Lea TE, Torjesen PA, Gulseth HC, Førre T. The association of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone with cytokines and markers of disease activity in rheumatoid arthritis: A casecontrol study. Scand J Rheumatol. 2010;39(2):109-117. https://doi.org/10.3109/03009740903270607

[30] Takeuchi T, Tanaka Y, Higashitani C, Iwai M, Komatsu K, Akazawa R, et al. A phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, ASP1707, in postmenopausal female patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate. Mod Rheumatol. 2021;31(1):53-60. https://doi.org/10.1080/14397595.2020.1733214

[31] Kyaw MT, Sakthiswary R, Ani Amelia Z, Rahana AR, Munirah MM. Effects of methotrexate therapy on the levels of gonadotropic hormones in rheumatoid arthritis patients of reproductive age. Cureus. 2020;12(4):e7632. https://doi.org/10.7759/cureus.7632

[32] Turmuhambetova BT, Kozlova LK, Dzhulamanova AB, Nikonova EN. The features of reproductive function in women with rheumatoid arthritis. Vrach. 2020;31(5):18-22. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-04

[33] Kong D, Guan Q, Li G, Xin W, Qi X, Guo Y, et al. Expression of FSHR in chondrocytes and the effect of FSH on chondrocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2018;495(1):587-593. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.11.053

[34] Wang Y, Zhang M, Huan Z, Shao S, Zhang X, Kong D, et al. FSH directly regulates chondrocyte dedifferentiation and cartilage development. J Endocrinol. 2021;248(2):193-206. https://doi.org/10.1530/JOE-20-0390

[35] Zhang M, Wang Y, Huan Z, Liu Y, Zhang W, Kong D, et al. FSH modulated cartilage ECM metabolism by targeting the PKA/CREB/SOX9 pathway. J Bone Miner Metab. 2021;39(5):769-779. https://doi.org/10.1007/s00774-021-01232-3

[36] Zhang X, Qiao P, Guo Q, Liang Z, Pan J, Wu F, et al. High follicle-stimulating hormone level associated with risk of rheumatoid arthritis and disease activity. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:862849. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.862849

[37] Belenska-Todorova L, Zhivkova R, Markova M, Ivanovska N. Follicle stimulating hormone and estradiol alter immune response in osteoarthritic mice in an opposite manner. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021;35. https://doi.org/10.1177/20587384211016198

[38] Wu D, Cline-Smith A, Shashkova E, Perla A, Katyal A, Aurora R. T-cell mediated inflammation in postmenopausal osteoporosis. Front Immunol. 2021;12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.687551

[39] Yarram SJ, Perry MJ, Christopher TJ, Westby K, Brown NL, Lamminen T, et al. Luteinizing hormone receptor knockout (LuRKO) mice and transgenic human chorionic gonadotropin (hCG)-overexpressing mice (hCG αβ+) have bone phenotypes. Endocrinology. 2003;144(8):3555-3564. https://doi.org/10.1210/en.2003-0036

[40] Xu ZR, Wang AH, Wu XP, Zhang H, Sheng ZF, Wu XY, et al. Relationship of age-related concentrations of serum FSH and LH with bone mineral density, prevalence of osteoporosis in native Chinese women. Clinica Chimica Acta. 2009;400(1-2). https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.09.027

[41] Lkhagvasuren U, Jav S, Zagdsuren B. Correlation between reproductive hormonal level and osteoporosis among women in Mongolia. Cent Asian J Glob Health. 2016;4(2). https://doi.org/10.5195/cajgh.2015.239

[42] Hsu B, Cumming RG, Seibel MJ, Naganathan V, Blyth FM, Bleicher K, et al. Reproductive hormones and longitudinal change in bone mineral density and incident fracture risk in older men: The concord health and aging in men project. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1701-1708. https://doi.org/10.1002/jbmr.2493

[43] Peters JL, Fairney A, Kyd P, Patel A, Rogers S, Webster JJ, et al. Bone loss associated with the use of LHRH agonists in prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2001;4(3):161-166. https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500520

[44] Zaidi M, New MI, Blair HC, Zallone A, Baliram R, Davies TF, et al. Actions of pituitary hormones beyond traditional targets. J Endocrinol. 2018;237(3):R83-R98. https://doi.org/10.1530/JOE-17-0680

[45] Rendina D, Gianfrancesco F, De Filippo G, Merlotti D, Esposito T, Mingione A, et al. FSHR gene polymorphisms influence bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. Eur J Endocrinol. 2010;163(1):165-172. https://doi.org/10.1530/EJE-10-0043

[46] Gera S, Kuo TC, Gumerova AA, Korkmaz F, Sant D, DeMambro V, et al. FSH-blocking therapeutic for osteoporosis. Elife. 2022;11:e78022. https://doi.org/10.7554/eLife.78022

[47] Liu P, Ji Y, Yuen T, Rendina-Ruedy E, DeMambro VE, Dhawan S, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. Nature. 2017;546(7656):107-112. https://doi.org/10.1038/nature22342

[48] Gera S, Sant D, Haider S, Korkmaz F, Kuo TC, Mathew M, et al. First-in-class humanized FSH blocking antibody targets bone and fat. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(46):28971-28979. https://doi.org/10.1073/pnas.2014588117

[49] Zhu LL, Blair H, Cao J, Yuen T, Latif R, Guo L, et al. Blocking antibody to the β-subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(36):14574-14579. https://doi.org/10.1073/pnas.1212806109

[50] Jayarangaiah A, Kemp AK, Theetha Kariyanna P. Bone Metastasis. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507911/

[51] Min GE, Ahn H. Conversion to monotherapy with luteinizing-hormone releasing hormone agonist or orchiectomy after reaching PSA nadir following maximal androgen blockade is able to prolong progression-free survival in patients with metastatic prostate cancer: A propensity score matching analysis. Oncol Lett. 2017;13(6):4832-4836. https://doi.org/10.3892/ol.2017.6056

[52] Nishimura R, Anan K, Yamamoto Y, Higaki K, Tanaka M, Shibuta K, et al. Efficacy of goserelin plus anastrozole in premenopausal women with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: Results of the JMTO BC08-01 phase II trial. Oncol Rep. 2013;29(5):1707-1713. https://doi.org/10.3892/or.2013.2312

[53] Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchteau L, Sylvester R, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. J Clin Oncol. 2001;19(2):343-353. https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343

[54] Schubert A, Hawighorst T, Emons G, Gründker C. Agonists and antagonists of GnRH-I and -II reduce metastasis formation by triple-negative human breast cancer cells in vivo. Breast Cancer Res Treat. 2011;130(3):783-790. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1358-9

[55] Schally AV, Comaru-Schally AM. Mode of action of LHRH analogs. In: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.

[56] Crawford ED, Schally AV, Pinthus JH, Block NL, Rick FG, Garnick MB, et al. The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. Urol Oncol. 2017;35(5):183-191. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.01.025

[57] Cannon JG, Kraj B, Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. Cytokine. 2011;53(2):141-144. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.11.011

[58] Zheng Y, Basel D, Chow SO, Fong-Yee C, Kim S, Buttgereit F, et al. Targeting IL-6 and RANKL signaling inhibits prostate cancer growth in bone. Clin Exp Metastasis. 2014;31(8):921-933. https://doi.org/10.1007/s10585-014-9680-3

[59] Schröder FH, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Shore ND, Crawford ED, et al. Changes in alkaline phosphatase levels in patients with prostate cancer receiving degarelix or leuprolide: Results from a 12-month, comparative, phase III study. BJU Int. 2010;106(2):182-187. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08981.x

[60] Siraj A, Desestret V, Antoine M, Fromont G, Huerre M, Sanson M, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor by the vascular endothelium in tumor metastases. BMC Cancer. 2013;13:246. https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-246

[61] Deivaraju C, Temple HT, Block N, Robinson P, Schally AV. LHRH receptor expression in sarcomas of bone and soft tissue. Horm Mol Biol Clin Investig. 2016;28(2):105-111. https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0001

[62] Trindade D, Carvalho R, Machado V, Chambrone L, Mendes JJ, Botelho J. Prevalence of periodontitis in dentate people between 2011 and 2020: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Clin Periodontol. 2023;50(5):604-626. https://doi.org/10.1111/jcpe.13769

[63] Hu D, Zhang F, Li H, Xu X, Wen P, Zheng Z, et al. Polycystic ovary syndrome is positively correlated with periodontitis: A prospective study. J South Med Univ. 2024;44(1):36-44. https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2024.01.05

[64] Liu S, Cheng Y, Xu W, Bian Z. Protective effects of follicle-stimulating hormone inhibitor on alveolar bone loss resulting from experimental periapical lesions in ovariectomized rats. J Endod. 2010;36(4):658-663. https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.01.011

[65] Mills EG, Yang L, Nielsen MF, Kassem M, Dhillo WS, Comninos AN. The relationship between bone and reproductive hormones beyond estrogens and androgens. Endocr Rev. 2021;42(6):691-719. https://doi.org/10.1210/endrev/bnab015

[66] Liu S, Cheng Y, Fan M, Chen D, Bian Z. FSH aggravates periodontitis-related bone loss in ovariectomized rats. J Dent Res. 2010;89(4):366-371. https://doi.org/10.1177/0022034509358822

[67] Qian H, Guan X, Bian Z. FSH aggravates bone loss in ovariectomised rats with experimental periapical periodontitis. Mol Med Rep. 2016;14(4):2997-3006. https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5613

[68] Zhu C, Ji Y, Liu S, Bian Z. Follicle-stimulating hormone enhances alveolar bone resorption via upregulation of cyclooxygenase-2. Am J Transl Res. 2016;8(9):3861-3871.

[69] Qian H, Jia J, Yang Y, Bian Z, Ji Y. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue. Inflammation. 2020;43(4):1572-1585. https://doi.org/10.1007/s10753-020-01234-9

[70] Haytaç MC, Cetin T, Seydaoglu G. The effects of ovulation induction during infertility treatment on gingival inflammation. J Periodontol. 2004;75(6):805-810. https://doi.org/10.1902/jop.2004.75.6.805

Prolevo®

LEVOTIROXINA SÓDICA

Eficacia sin restricciones

Única **Levotiroxina** en **CBG** con Tecnología gelcore[5]

Eficacia terapéutica garantizada aún con la ingesta de alimentos.[1,2]

Sin las restricciones de ayuno el **66%** de los pacientes mejoraron su calidad de vida.[6]



CBG mayor control de la TSH vs tableta [3,4]

Para todo tipo de pacientes nuevos y tratados[1-3,-6-13]



Con empaque **Alu-Alu**

60 DÍAS de tratamiento

11 CONCENTRACIONES DISPONIBLES

25mcg · 50mcg · 75mcg · 88mcg · 100mcg · 112mcg · 125mcg · 137mcg · 150mcg · 175mcg · 200mcg

REFERENCIAS: **1.**Trimboli P, Scappaticcio L, De Bellis A, Maiorino MI, Knappe L, Esposito K, Bellastella G, Giovanella 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, Biricotti 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.** Pabla, 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 pharmaceutics and biopharmaceutics, 72(1), 105-110 **4.** Guglielmi R, Grimaldi F, Negro R, Frasoldati A, Misischi I, Graziano F, Cipri C, Guastamacchia E, Triggiani V, Papini E. Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(3):235-240. doi: 10.2174/1871530318666180125155348. PMID: 29376496; PMCID: PMC5997842 **5.** Data on file **6.** Trimboli P, Virili C, Centanni M, Giovanella 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, Sceusa 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 Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. Drugs R D. 2017 Mar;17(1):103-115. doi: 10.1007/s40268-016-0150-z. PMID: 27943146; PMCID: PMC5318319 **11.** Sachmechi 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.

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.997

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Revisión

Índice de masa corporal y hemoglobina glucada en el síndrome metabólico: estrategias alternativas para la predicción del riesgo cardiovascular

Anna Gabriela Di Berardinis Hanna[1], María Alejandra Nieto Rojas[1], Isabela Álvarez Rivas[1], Isabella Peña Rendón[1], Laura González Cabrera[1], Paula Gómez Jaramillo[1], Natalia Avellaneda Perdigón[1], Lucy Amparo Russi[2], Luis Gustavo Celis Regalado[1]

[1]Universidad de la Sabana, Chía, Colombia
[2]Asociación Colombiana de Dietistas y Nutricionistas (ACODIN), Bogotá, Colombia

Cómo citar: Di Berardinis Hanna AG, Nieto Rojas MA, Álvarez Rivas I, Peña Rendón I, González Cabrera L, Gómez Jaramillo P, *et al.* Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e997. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.997

Recibido: 01/Octubre/2025 **Aceptado:** 18/Febrero/2026 **Publicado:** 20/Agosto/2026

Resumen

Contexto: el síndrome metabólico (SM) constituye un importante problema de salud pública por su alta prevalencia y asociación con enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2. La obesidad representa su principal componente, y el índice de masa corporal (IMC) se ha empleado tradicionalmente como medida diagnóstica, pese a sus limitaciones. Paralelamente, la hemoglobina glucada (HbA1c) es ampliamente utilizada en la evaluación metabólica, aunque su interpretación aislada puede ser insuficiente.

Objetivo: analizar y comparar la evidencia sobre el índice de masa corporal y la hemoglobina glucada como parámetros diagnósticos y de seguimiento del síndrome metabólico, identificando sus limitaciones y explorando alternativas precisas y aplicables en la práctica clínica.

Metodología: se realizó una revisión narrativa de la literatura publicada entre 2015 y 2025 en PubMed, ScienceDirect, SpringerNature y Google Scholar, empleando términos MeSH relacionados con "Body Mass Index", "Glycosylated Hemoglobin" y "Metabolic Syndrome". Se incluyeron artículos originales y revisiones en inglés y español, enfocados en adultos y en la evaluación diagnóstica del síndrome metabólico. Se excluyeron publicaciones en otros idiomas, estudios pediátricos y publicaciones no relacionadas con el objetivo de la revisión. En total, se incluyeron 82 artículos. No se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo ni análisis cuantitativo de la evidencia.

Resultados: el índice de masa corporal y la hemoglobina glucada, aunque accesibles y ampliamente utilizados, presentan limitaciones en la evaluación del síndrome metabólico.

Destacados

- El índice de masa corporal y la hemoglobina glucada son herramientas ampliamente utilizadas en la evaluación del síndrome metabólico, aunque presentan limitaciones importantes.
- El índice de masa corporal no distingue entre masa grasa y masa muscular ni evalúa la distribución del tejido adiposo, lo que puede resultar en estimaciones erróneas del riesgo cardiometabólico.
- La hemoglobina glucada continúa siendo el principal biomarcador glucémico y no puede ser sustituido; sin embargo, el monitoreo continuo de glucosa (MCG) ofrece métricas dinámicas que complementan su interpretación y permiten un control más individualizado.

Correspondencia: Anna Gabriela Di Berardinis Hanna, Universidad de la Sabana, Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía (Cundinamarca), Colombia. Correo-e: annadiha@unisabana.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

Se describen alternativas antropométricas y biomarcadores complementarios que podrían mejorar la estratificación del riesgo cardiometabólico.

Conclusiones: el índice de masa corporal y la hemoglobina glucada continúan siendo útiles, pero no deben emplearse como herramientas únicas en la evaluación del síndrome metabólico.

Palabras clave: síndrome metabólico, índice de masa corporal, hemoglobina glucada, antropometría, biomarcadores, monitoreo continuo de glucosa, obesidad, medición de riesgo.

- Se requiere reevaluar el uso del índice de masa corporal y la hemoglobina glucada como herramientas únicas, incorporando parámetros complementarios que mejoren la prevención y el diagnóstico temprano del síndrome metabólico.

Validity of body mass index and glycated hemoglobin in the evaluation of metabolic syndrome: Alternative strategies for cardiovascular risk prediction

Abstract

Context: Metabolic syndrome (MS) is a major public health problem due to its high prevalence and association with cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Obesity is its main component, and body mass index (BMI) has traditionally been used as a diagnostic measure, despite its limitations. Additionally, glycated hemoglobin (HbA1c) is widely used in metabolic assessment, although its interpretation in isolation may be insufficient.

Objective: To analyze and compare the evidence on body mass index and glycated hemoglobin as diagnostic and monitoring parameters for metabolic syndrome, identifying their limitations and exploring accurate, clinically applicable alternatives for clinical practice.

Methodology: A narrative review of the literature published between 2015 and 2025 was conducted in PubMed, ScienceDirect, SpringerNature, and Google Scholar, using MeSH terms related to "Body Mass Index", "Glycosylated Hemoglobin", and "Metabolic Syndrome". Original articles and reviews in English and Spanish were included, focusing on adults and the diagnostic evaluation of metabolic syndrome. Publications in other languages, pediatric studies, and publications unrelated to the objective of the review were excluded. A total of 82 articles were included. No formal risk of bias assessment or quantitative analysis of the evidence was performed.

Results: Body mass index and glycated hemoglobin, although accessible and widely used, have limitations in the assessment of metabolic syndrome. Complementary anthropometric alternatives and biomarkers that could improve cardiometabolic risk stratification are described.

Conclusions: body mass index and glycated hemoglobin remain useful, but they should not be used as the sole tools in the assessment of metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome, body mass index, glycated hemoglobin, anthropometry, biomarkers, continuous glucose monitoring, obesity, risk assessment.

Highlights

- Body mass index and glycated hemoglobin are widely used tools in the assessment of metabolic syndrome, although they present important limitations.
- Body mass index does not distinguish between fat mass and muscle mass, nor does it evaluate adipose tissue distribution, which can result in inaccurate estimates of cardiometabolic risk.
- Glycated hemoglobin remains the main glycemic biomarker and cannot be replaced; however, continuous glucose monitoring (CGM) provides dynamic metrics that complement its interpretation and allow for more individualized glucose control.
- It is necessary to reevaluate the use of body mass index and glycated hemoglobin as sole tools, incorporating complementary parameters to improve the prevention and early diagnosis of metabolic syndrome.

Introducción

El síndrome metabólico (SM), definido por la combinación de varios trastornos de origen metabólico, ambiental o genético interrelacionados (1), constituye un importante problema de salud pública por su alta prevalencia mundial, estimada en un 25 % de la población adulta. En América Latina, esta prevalencia sigue en aumento, especialmente en personas con hipertensión arterial o antecedentes de eventos cerebrovasculares (2).

En este contexto, la obesidad se posiciona como un componente clave del SM, cuya magnitud y métodos de evaluación han despertado un creciente interés en la literatura científica. Para 2024, se estima que más de mil millones de personas viven con obesidad a nivel mundial (3), y tradicionalmente se ha utilizado el índice de masa corporal (IMC) como parámetro diagnóstico (4); sin embargo, esta métrica presenta múltiples limitaciones (2, 4–5).

En paralelo, las complicaciones metabólicas de la obesidad están relacionadas con trastornos como la resistencia a la insulina y la dislipidemia, los cuales, a mediano o largo plazo, pueden dar paso a enfermedades crónicas como la diabetes (2, 6). Esta condición representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel local, con una prevalencia del 9.6 % (7). En este contexto, la hemoglobina glucada (HbA1c) ha sido un estándar para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, su uso exclusivo resulta limitado, dado que no refleja las variaciones dinámicas de la glucosa (2, 6).

Este artículo busca analizar la utilidad del IMC y la HbA1c en el SM, identificar sus limitaciones como herramientas aisladas y buscar alternativas diagnósticas que permitan una valoración más precisa del riesgo cardiometabólico.

Síndrome metabólico

El SM agrupa diferentes trastornos que son considerados factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (8–9), aumentando significativamente el riesgo de aparición: de cinco a siete veces para la DM2 y de tres veces para la ECV, así como el riesgo de mortalidad por cualquier causa (figura 1) (10).

La prevalencia del SM es variable a nivel mundial y depende en gran medida de los criterios diagnósticos empleados, así como de la región y el grupo etario evaluado, oscilando entre el 12,5 % y el 31,4 % en la población adulta (11). La mayoría de los criterios, como los propuestos por la Federación Internacional de Diabetes, exigen la presencia de al menos tres de cinco componentes: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, el uso de otras definiciones internacionales influye en estas estimaciones (8–9). A nivel regional también se observan contrastes importantes: en Estados Unidos, la prevalencia alcanza el 34,5 %, mientras que en Canadá se estima en el 19,1 %, probablemente relacionados con factores socioculturales y estilos de vida (11).

En población pediátrica y adolescente, la prevalencia es menor, y se estimó que, en 2020, aproximadamente el 5 % de los adolescentes y el 3 % de los niños presentaban SM (11–12). Aunque estas cifras son menores que en adultos, resultan clínicamente relevantes, ya que la presencia y la severidad del SM en la infancia se asocian con un mayor riesgo de desarrollar DM2 en la adultez (11–12). En población pediátrica, factores como el sexo masculino, los antecedentes familiares de obesidad, el bajo peso al nacer y la omisión de comidas incrementan el riesgo (9).

El origen de los trastornos metabólicos que confluyen para dar origen al SM implica una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y relacionados con el estilo de vida, que alteran los procesos metabólicos normales. Aunque existe susceptibilidad individual, se trata principalmente de una entidad adquirida, estrechamente vinculada con hábitos de vida que favorecen el exceso de adiposidad visceral (9–10).

Desde el punto de vista fisiopatológico, la resistencia a la insulina constituye un eje fundamental (9, 13). La alteración en su señalización favorece el aumento de la producción hepática de glucosa, la disminución de su captación periférica y la acumulación de lípidos en tejidos como el hígado y el músculo. Este desequilibrio metabólico se asocia con un estado inflamatorio crónico de bajo grado, caracterizado por la liberación de citocinas

y adipocinas derivadas del tejido adiposo, que perpetúan la disfunción metabólica y contribuyen al desarrollo de DM2 y ECV (9–10).

Los factores ambientales y conductuales, particularmente la alimentación hipercalórica y el sedentarismo, favorecen la acumulación de tejido adiposo visceral, un elemento clave en la patogénesis del SM. La obesidad central interfiere con la acción de la insulina y promueve alteraciones en el perfil lipídico y en la presión arterial, consolidando un entorno metabólico adverso que incrementa el riesgo cardiometabólico (9).



Figura 1. Ilustración del curso del síndrome metabólico

Fuente: elaboración propia.

Índice de masa corporal

El IMC se define como el peso de una persona dividido por el cuadrado de su estatura y se expresa en kg/m². Se utiliza en la práctica clínica como una herramienta para determinar el estado nutricional de una persona, clasificándolo en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad. Estas categorías se alinean con los puntos de corte recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la estratificación del riesgo de obesidad, lo que lo convierte en una herramienta fundamental dado su bajo costo y fácil reproducibilidad (14–16).

En primer lugar, el IMC tiene una alta especificidad para diagnosticar obesidad, pero baja sensibilidad para identificar la adiposidad. Por esta razón, su validez como indicador de obesidad ha sido cuestionada, dado que no permite diferenciar la masa muscular de la grasa ni considera diferencias en la constitución ósea, lo que puede causar una clasificación errónea. Asimismo, la relación que existe entre el IMC y la composición corporal también se puede ver influenciada por factores individuales como la edad, el nivel de actividad física, el origen étnico y el sexo (14, 17).

Por esta razón, en 2023, la *American Medical Association* (AMA) recomendó que los profesionales de la salud realicen evaluaciones más completas que no dependan únicamente del IMC (14), dado que factores como los ya mencionados pueden alterar la proporción entre músculo y grasa, limitando así su precisión en el diagnóstico de obesidad y en la evaluación integral del riesgo de SM (17).

Hemoglobina glucada

La hemoglobina (Hb), proteína presente en los glóbulos rojos y encargada del transporte de oxígeno a los tejidos, tiene la capacidad de unirse a la glucosa circulante en el torrente sanguíneo, proceso conocido como glicosilación; mediante la unión de la glucosa a la valina N-terminal de la cadena β de la hemoglobina se da origen a la HbA1c (18–19). Cuanto mayor es la concentración de glucosa, mayor es la cantidad que se adhiere a la hemoglobina, lo que eleva el valor de HbA1c (20).

Debido a esto, la HbA1c es dependiente de los eritrocitos circulantes, que poseen una vida media de aproximadamente 90 a 120 días; estos reflejan la concentración de glucosa de los tres a cuatro meses anteriores. No obstante, debido al constante recambio y renovación de los eritrocitos, los niveles más recientes de glucosa plasmática pueden contribuir, en mayor medida, al valor de HbA1c (3–4 semanas) (18). Es así que el valor de la HbA1c está dado por un promedio ponderado

de los últimos 120 días: el 50 % corresponde a los 30 días previos, el 40 % a los 31 a 90 días y el 10 % restante corresponde a los 91 a 120 días anteriores (21).

Para la obtención del valor de la HbA1c, se realiza la extracción de una muestra de sangre en la cual se separan las formas glucosilada y no glucosilada de la hemoglobina (mediante las diferencias en el punto isoeléctrico o por su estructura) (18), en las cuales se evalúan los niveles de glicemia de los últimos meses. Cuando una persona presenta niveles superiores a los esperados, esto es indicativo de una alteración del metabolismo de la glucosa, que puede predisponer al daño vascular de las células endoteliales y favorecer la formación de aterosclerosis (22). A esto se añade la resistencia a la insulina, derivada de un deterioro de la sensibilidad a la misma, hallazgo característico del desarrollo de DM2 (23).

Actualmente, la HbA1c es el principal biomarcador para el seguimiento y control glucémico a largo plazo y la predicción de complicaciones, y se ha convertido en la prueba estándar para el seguimiento y diagnóstico de los pacientes con diabetes, desde que la Asociación Estadounidense de Diabetes (ADA) la aprobó como prueba diagnóstica (18).

Monitoreo continuo de glucosa

La HbA1c se estandarizó como el principal parámetro utilizado para la evaluación del control glucémico a largo plazo en pacientes diabéticos (18). Además, la ADA establece que es fundamental realizar el automonitoreo glucométrico capilar (AGC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2 que requieren tratamiento con insulina (24–25), con la finalidad de monitorizar la enfermedad y evaluar la efectividad del tratamiento instaurado (26–27). Para tal fin, se desarrollaron las tiras reactivas que, a pesar de su practicidad y amplia disponibilidad, presentan limitaciones, como la dificultad para mantener el autocontrol sostenido y la incapacidad de reflejar las variaciones dinámicas de la glucemia (28–29).

En búsqueda de la optimización del monitoreo glucémico, se desarrollaron dispositivos de monitoreo continuo de glucosa (MCG), que ofrecen un registro dinámico mediante métricas como el tiempo en rango y la variabilidad glucémica, al registrar estos datos de manera continua y en tiempo real, lo que permite la toma de decisiones terapéuticas rápidas y precisas en comparación con el AGC, la glucemia en ayunas o la HbA1c (30).

Estos sistemas funcionan a través de sensores que miden la glucosa en el líquido intersticial y transmiten los datos a un dispositivo receptor. Existen modalidades en tiempo real y de escaneo intermitente; no obstante, presentan limitaciones, como un retardo en la medición ante variaciones rápidas en los niveles de glucosa, debido al tiempo que tarda esta en difundirse hasta el líquido intersticial (31–32).

Otras medidas antropométricas como alternativa al IMC

Las medidas antropométricas (MA) se refieren a la recolección sistemática y medición de las características físicas del cuerpo humano (33). Las MA más usadas en la práctica clínica son la talla, el peso, las circunferencias corporales para evaluar la adiposidad (cintura, cadera y extremidades) y el grosor de los pliegues cutáneos (34). En la práctica clínica, además del IMC convencional, existen otras alternativas para la detección de obesidad y la evaluación del riesgo de SM (tabla 1), las cuales incluyen:

La circunferencia abdominal (CA), también llamada perímetro de cintura, es una herramienta útil y de fácil aplicabilidad en escenarios de atención primaria para el diagnóstico temprano de SM (14). El aumento del perímetro abdominal se relaciona directamente con el sobrepeso y la obesidad, y constituye uno de los indicadores más importantes según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico de riesgo cardiovascular y del SM (35–36). Se establecieron valores estandarizados para determinar la obesidad central: 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres (37).

Es importante esclarecer que estos protocolos, estandarizados por las diferentes organizaciones internacionales, se centran en la importancia de una adecuada medición de la CA, ya que se considera uno de los indicadores más importantes para la identificación de obesidad central (37–39). Sin embargo, una persona de menor o mayor estatura

con la misma CA no necesariamente tiene el mismo riesgo, lo que podría llevar a clasificaciones inexactas si se usa de manera aislada (40).

El índice cintura-cadera (ICC) es otro de los parámetros utilizados para evaluar la distribución de grasa corporal y el riesgo metabólico. Se obtiene dividiendo el perímetro de cintura entre el perímetro de cadera, ambos expresados en centímetros, donde un ICC elevado corresponde a un patrón de distribución androide, mientras que un ICC disminuido corresponde a un patrón ginecoide. Se determinó que el patrón androide de adiposidad abdominal tiene una mayor correlación con el desarrollo de SM. Los puntos de corte establecidos para dicho índice son de > 0,90 en hombres y > 0,85 en mujeres (41).

Un ICC elevado se asocia fuertemente con la presencia de los componentes del SM (hipertrigliceridemia, HDL disminuido, hipertensión arterial e hiperglucemia), reflejando la acumulación de grasa visceral que contribuye al desarrollo de estas alteraciones. En términos de predicción de riesgo, el ICC ha mostrado un desempeño comparable al de otras medidas antropométricas tradicionales. El poder discriminativo del ICC para el riesgo cardiometabólico ha superado al del IMC y es similar al de la CA (37, 41).

El índice triponderal (ITP) se utiliza para estimar la masa grasa y la cantidad de adiposidad corporal asociada con el SM. Se calcula a través de la fórmula: peso (kg) / talla (m)^3. En un estudio realizado en Colombia en pacientes entre 9 y 25 años, Ramírez-Vélez *et al*. propusieron puntos de corte del ITP por edad y sexo, y observaron una sensibilidad del 80 % al 94 % y una especificidad que osciló entre el 59 % y el 70 % (42).

El ITP tiene una utilidad limitada en adultos, pero se destaca su uso en niños y adolescentes en comparación con el IMC, dado que este último asume que el peso es proporcional a la talla^2, relación que no se cumple durante el crecimiento y limita su validez en esta población (42). Según un estudio realizado en Perú en 2023 por Zeñas-Trujillo *et al.*, en adultos de ambos sexos, el ITP tiene una sensibilidad del 67,6 % y una especificidad del 64,5 %, valores inferiores a los de otras medidas antropométricas tradicionales, como el IMC y el nuevo índice de masa corporal (IMCN), lo que restringe su aplicabilidad clínica en este grupo etario (35).

El nuevo índice de masa corporal (IMCN) es una propuesta alternativa para corregir los errores que puede acarrear el uso del IMC tradicional. El IMCN fue creado con el objetivo de mejorar la estimación de la adiposidad y el riesgo cardiometabólico. Se calcula mediante la fórmula: *1,3 x (peso (kg) / talla (m))*. Sin embargo, según un estudio que comparaba su rendimiento diagnóstico, Zeñas-Trujillo *et al*. mostraron que el IMC fue el parámetro con mayor sensibilidad (sensibilidad del 78,4 % y especificidad del 67,9 %) y que el parámetro con mayor especificidad fue el IMCN (sensibilidad del 68,9 % y especificidad del 70,6 %) (35, 43).

El índice de adiposidad corporal (BAI) se propuso recientemente como un método accesible y alternativo para estimar el porcentaje de grasa corporal, basado en las medidas de la circunferencia de cadera y la altura. Este índice se utiliza para evaluar el sobrepeso y la obesidad, y constituye una herramienta para el diagnóstico de adiposidad que se correlaciona positivamente con los principales factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, es necesario recalcar que se sugiere utilizar el IMC en combinación con el BAI, ya que esta combinación es más exacta al momento de estimar la grasa corporal (44-46).

En un estudio realizado en Bogotá con 527 participantes, García *et al*. encontraron que los pacientes con un BAI elevado tenían mayores probabilidades de presentar varios marcadores de riesgo cardiovascular, obesidad central, grasa visceral, valores elevados de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos y glucemia. Asimismo, el BAI mostró ventajas para detectar riesgo en personas que probablemente no serían clasificadas de la misma manera según el IMC; por ejemplo, el BAI se asoció fuertemente con la grasa visceral y la obesidad central, que no siempre se reflejan fielmente con solo peso y talla (47).

El índice de forma corporal (ABSI) fue planteado con el objetivo de relacionar el peso y la talla directamente con la CA. Se calcula con la fórmula: *circunferencia de cintura (CC) /(IMC $^{2/3}$ x talla$^{1/2}$)* (48-49). El ABSI muestra una correlación prácticamente nula con el IMC, lo que indica que

aporta información adicional en lugar de repetir la información que ya proporcionan el peso y la talla (40, 48).

En un estudio europeo llamado EPIC, con más de 350 000 participantes y 16 años de seguimiento, se evidenció que el ABSI lograba estratificar el riesgo de mortalidad dentro de cada categoría de IMC, incluso entre personas clasificadas como "normopeso" o "sobrepeso". Las personas con valores más altos de ABSI (cuartil superior) presentaban un riesgo de muerte entre un 22 % y un 55 % mayor con respecto a quienes tenían valores bajos, independientemente del IMC. Esto lo convierte en un índice complementario al IMC, útil para mejorar la predicción del riesgo cardiometabólico y de mortalidad (40).

Es importante mencionar que también tiene limitaciones, entre las que destacan que en su validación no se incluyeron medidas de grasa visceral ni de masa muscular, que también influyen en la mortalidad (40), y que no se encontró una relación estadísticamente significativa con otros factores de riesgo cardiovascular como el IMC, la presión arterial, el colesterol, los triglicéridos o la glucosa (48).

El índice de redondez corporal (BRI) es una nueva medida antropométrica utilizada para estimar el porcentaje de grasa corporal y la cantidad de grasa visceral. Este índice toma en cuenta las medidas antropométricas tradicionales (peso, talla, CA y perímetro de cadera) y se calcula utilizando la siguiente fórmula: $364{,}2 - 365{,}5 \times \{1 - [(CA/2\pi)/(0{,}5 \times talla)]^2\}$ (40, 51). Los valores obtenidos varían en un rango entre 1 y 16 (51), y en un estudio realizado en Vietnam, se determinó que los valores superiores a 3,86 en hombres y 3,60 en mujeres eran factores predisponentes para el desarrollo de SM (52). Sin embargo, es importante mencionar que, por sí solo, no mejora la estratificación del riesgo frente al IMC (40).

El índice de masa grasa relativa (RFM) fue desarrollado para estimar con mayor precisión el porcentaje de grasa corporal total en comparación con las ecuaciones tradicionales como el IMC y el ICC (53–54). Este índice toma en cuenta las variables de altura y la CC y es específico para cada sexo (53–54). Se calcula utilizando la fórmula: $RFM = 64 - (20 \times (altura\ (m) / circunferencia\ de\ cintura\ (m)) + (12 \times sexo))$, donde el sexo es 0 para hombres y 1 para mujeres (55).

El RFM mostró una capacidad de discriminación predictiva superior al IMC y a la CC para la mortalidad relacionada con diabetes, enfermedad cardíaca y mortalidad total en hombres y mujeres, según un estudio de Woolcott *et al.* (53). De acuerdo con una revisión sistemática realizada por Palumbo *et al.*, el RFM mostró una validez alta para estimar la adiposidad corporal total, siendo útil debido a la baja carga que representa para el participante y su accesibilidad (55).

Relación del MCG con la glucosa media

El indicador de manejo de la glucosa (GMI) es una estimación derivada de los datos del MCG, calculada a partir de la glucosa media registrada durante un período de 2 a 90 días, y utilizada para aproximar el valor de HbA1c (32, 56–58). Aunque ofrece una visión dinámica del control glucémico, diversos estudios han demostrado discrepancias entre el GMI y la HbA1c medida en laboratorio, ya que el GMI no evalúa directamente la glicación de la hemoglobina ni los factores biológicos que la modifican (32, 59–60).

La HbA1c refleja no solo la glucemia promedio, sino también la propensión individual a la glicación, lo que explica las variaciones interindividuales. Condiciones como la enfermedad renal avanzada que requiere diálisis, el embarazo o las alteraciones en la vida media eritrocitaria pueden generar discordancias entre la HbA1c y la glucosa media. En este contexto, el índice de glicosilación de la hemoglobina (HGI) ha permitido evidenciar diferencias sistemáticas entre la HbA1c observada y la esperada según la glucemia media (59–62).

Además, el GMI puede variar según el tipo de sensor, las características demográficas y la población estudiada, lo que limita su estandarización. Por ello, a pesar de los avances del MCG, la HbA1c mantiene ventajas únicas que justifican su permanencia como biomarcador central para la estratificación del riesgo glucémico (59, 61, 63–67).

Tabla 1. Resumen de medidas antropométricas alternativas al *índice de masa corporal (IMC)*

ÍNDICE	UTILIDAD PRINCIPAL	LIMITACIONES
Circunferencia abdominal (CA) (14, 35-40)	Diagnóstico de obesidad central y riesgo cardiovascular.	Podría ser inexacta si se usa de forma aislada, dado que no ajusta por talla; una persona más baja o más alta con la misma CA no necesariamente tienen el mismo riesgo.
Índice cintura/cadera (ICC) (37, 41)	Predicción de patrón androide de adiposidad abdominal (más riesgo de SM).	Similar rendimiento a CA. Evidencia limitada.
Índice triponderal (ITP) (35, 42)	Estimación de masa grasa y cantidad de la adiposidad corporal asociada con el SM.	Más útil en niños y adolescentes. Bajo rendimiento en adultos.
Nuevo IMC (IMCN) (35, 43)	Corrección de errores y limitaciones del IMC en riesgo cardiometabólico. Tiene mayor especificidad que el IMC.	Similar o menor rendimiento que IMC en algunos estudios. El IMC tiene mayor sensibilidad.
Índice de Adiposidad Corporal (BAI) (44-47)	Estimación del porcentaje de grasa corporal y detección de riesgo de SM.	Evidencia limitada.
Índice de forma corporal (ABSI) (40, 48, 49)	Estratificación del riesgo de mortalidad dentro de cada categoría del IMC.	No incluye medidas de grasa visceral ni masa muscular. Débil correlación con factores de riesgo metabólicos.
Índice de redondez corporal (BRI) (40, 51, 52)	Estimación del porcentaje de grasa corporal y la cantidad de grasa visceral.	Evidencia limitada. Por sí solo no mejora la estratificación de riesgo frente al IMC.
Índice de masa grasa relativa (RFM) (53-55)	Estimación con mayor precisión del porcentaje de grasa corporal total.	Evidencia limitada.

Fuente: elaboración propia.

Ayudas diagnósticas complementarias

El SM es una entidad clínica de carácter multifactorial en la que predominan las afecciones a nivel cardiovascular, por lo que resulta indispensable considerar una gran variedad de parámetros al momento de realizar una adecuada evaluación del perfil cardiometabólico del paciente. Si bien la obesidad central es un importante marcador predictivo del desarrollo del SM, es conveniente complementar su análisis con otros estudios que permitan valorar de manera más precisa la cantidad y distribución del tejido adiposo visceral (10, 12).

De acuerdo con las alternativas propuestas por el *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III* (NCEP–ATP III), la *International Diabetes Federation* (IDF) o la OMS, además del examen físico, que incluye la medición de la CA, el seguimiento de la presión arterial y cálculo del IMC, se recomienda realizar toma de paraclínicos que incluyan glucemia en ayunas, HbA1c y perfil lipídico (39). Este último permite identificar la dislipidemia aterogénica, caracterizada por un aumento de los triglicéridos, una disminución de los niveles de HDL y la presencia de LDL (68).

Asimismo, otros exámenes de laboratorio que se pueden realizar de manera conjunta con el perfil lipídico incluyen la apolipoproteína B, que, en valores elevados, sugiere alteraciones metabólicas, dado que se asocia con resistencia a la insulina y un mayor riesgo cardiovascular. Adicionalmente, los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, junto con las

citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la interleucina 6 (IL-6), son indicadores clave de un estado proinflamatorio asociado a la obesidad, resultado del exceso de tejido adiposo (69-70).

Igualmente, es importante el uso de instrumentos clínicos como herramientas validadas por las organizaciones mencionadas anteriormente, entre los que se encuentran el FINDRISC (*Finnish Diabetes Risk Score*) y el *Framingham Risk Score* (para evaluar riesgo cardiovascular), así como la evaluación del estilo de vida del paciente, mediante la cual se indaga sobre la realización de actividad física, el consumo de alcohol, el tabaquismo y los hábitos alimenticios (71-73).

Limitaciones de la HbA1c

Una de las principales limitaciones de la HbA1c es la dependencia del ciclo de vida de los eritrocitos, que usualmente dura alrededor de 120 días. Por lo anterior, se considera que cualquier condición que acelere o ralentice su recambio puede generar sesgos diagnósticos (74-75). Las condiciones que acortan la vida de los eritrocitos, como la anemia hemolítica, la pérdida de sangre, las transfusiones recientes o la hemólisis, resultan en una subestimación de la HbA1c, ya que hay menos Hb glucada disponible (74).

Además, se ha evidenciado que la HbA1c no refleja de manera óptima el control glucémico en todas las poblaciones, y se han descrito discrepancias en los resultados, debido a que se ha descrito que varían según diferencias raciales y étnicas (76). Un ejemplo de esto es la variabilidad de resultados en individuos de ascendencia africana, en los que se han observado niveles de HbA1c elevados, dando lugar a falsos diagnósticos de diabetes (75-76).

Aunque la HbA1c ha demostrado tener ventajas significativas, como su capacidad de reflejar la glucemia promedio durante 2 a 3 meses (60), su utilidad como herramienta diagnóstica también se ve limitada en pacientes de alto riesgo que se encuentren bajo condiciones que prolongan la vida de los eritrocitos, como la insuficiencia renal crónica o el tratamiento con eritropoyetina, ya que pueden elevar falsamente la HbA1c al exponer la Hb a la glucosa por más tiempo (74).

Adicionalmente, las variantes hemoglobínicas, como la hemoglobina S (en la anemia falciforme), la hemoglobina C o las talasemias, interfieren con la medición y los resultados de la HbA1c. Estas variantes alteran la estructura de la Hb, lo que puede llevar a resultados falsamente altos o bajos, dependiendo del método de ensayo utilizado. Dichos determinantes clínicos reducen su precisión en el diagnóstico temprano y en el tratamiento oportuno (74).

Limitaciones del MCG

Como se mencionó anteriormente, el MCG es una herramienta innovadora, pero su confiabilidad se ve limitada en la práctica clínica. Dentro de los principales desafíos se encuentran la falta de consenso en las guías, la calidad variable de la evidencia disponible y la variabilidad en la precisión de los dispositivos (77).

Su precisión puede verse afectada en situaciones de hipoglucemia, deshidratación, shock, interferencias farmacológicas (como el uso de aspirina y vitamina C) y en condiciones específicas como la hiperinsulinemia congénita (77-80). Asimismo, pueden presentarse pérdidas de datos por escaneos poco frecuentes o por la compresión del sensor, y su desempeño es limitado en escenarios como la hemodiálisis o en condiciones que alteran la HbA1c, por ejemplo, las transfusiones o el uso de eritropoyetina (7).

Desde el punto de vista práctico, requiere confirmación con glucemia capilar en contextos críticos y no está indicado para el diagnóstico ni para el tamizaje de diabetes (81). En consecuencia, su papel en el diagnóstico del SM es actualmente limitado, ya que no forma parte de los criterios diagnósticos establecidos. Además, la necesidad de capacitación, el costo elevado y el acceso desigual restringen su adopción generalizada en pacientes con trastornos metabólicos (80-81).

Limitaciones del IMC frente a otras medidas

El IMC ha sido una herramienta antropométrica ampliamente utilizada para evaluar la composición corporal y el estado nutricional de una persona; sin embargo, frente a evaluaciones más detalladas, presenta limitaciones inherentes. Aunque es un

método de alta reproducibilidad, dado que se basa en mediciones simples y estandarizadas como el peso y la talla, posee baja sensibilidad y especificidad para estimar adiposidad, lo que refleja una limitación en su validez. Asimismo, como se mencionó previamente, el IMC no discrimina entre un porcentaje alto de masa muscular y un aumento del tejido adiposo, ni permite diferenciar la distribución de la grasa subcutánea y visceral (14, 54), lo que puede conducir a interpretaciones erróneas del estado nutricional de una persona (14).

Según las limitaciones expuestas, se han propuesto otras ayudas diagnósticas, entre las que se destacan la CA, el RFM y el ICC, que han demostrado ser indicadores útiles al mejorar la evaluación del riesgo cardiovascular y metabólico, al reflejar parámetros diferentes a los del IMC, como la cantidad de adiposidad visceral, que es metabólicamente activa y se asocia con un mayor riesgo de DM2 y enfermedades cardiovasculares (82).

Adicionalmente, para una evaluación más detallada, existen métodos como la bioimpedancia eléctrica, la medición de pliegues cutáneos, la absorciometría dual de rayos X (DEXA) y técnicas de imagen (tomografía computarizada y resonancia magnética), que permiten determinar el porcentaje y la distribución de la grasa corporal. Sin embargo, aunque estos métodos son más precisos, suelen ser costosos y, por lo mismo, poco accesibles en la práctica clínica (82).

Conclusiones

Es necesario destacar que el IMC sigue siendo una herramienta útil en la evaluación clínica, dada su facilidad de uso y accesibilidad para valorar el estado nutricional de los pacientes. Sin embargo, presenta limitaciones relevantes. Esto obliga a reconocer que, por sí solo, el IMC no ofrece una visión completa del riesgo cardiometabólico.

De lo anterior, surge la importancia de considerar el uso de herramientas complementarias que incorporen variables adicionales, que pueden ser muy importantes, como la masa magra, la cual puede representar una proporción significativa del peso corporal y, aunque influye en el cálculo del IMC, no se asocia de manera directa con el riesgo cardiometabólico. No obstante, actualmente no existen herramientas estandarizadas que aborden de manera adecuada estas limitaciones, por lo que el IMC aún no puede ser reemplazado.

Por lo anterior, se considera valioso explorar el uso de índices alternativos, como los destacados en esta revisión, que fortalezcan el proceso diagnóstico. Asimismo, resulta necesario promover más investigaciones que profundicen en su utilidad clínica, desempeño y aplicabilidad en diferentes contextos poblacionales, con el fin de disponer de herramientas complementarias al IMC que permitan una valoración más integral del riesgo cardiometabólico y favorezcan tanto la prevención como el diagnóstico oportuno del SM.

Por otro lado, la HbA1c continúa siendo de gran utilidad y es el principal biomarcador para el seguimiento glucémico, dada su capacidad de reflejar la glicemia promedio de los últimos 120 días, por lo que sigue siendo eficiente, a pesar de las limitaciones importantes derivadas de la vida media de los eritrocitos y de las múltiples condiciones clínicas que puedan condicionarla.

No obstante, el MCG conserva un papel relevante en el seguimiento y ajuste terapéutico de pacientes con diabetes establecida, particularmente en aquellos con riesgo de hipoglucemias o que requieren tratamiento con insulina. Sin embargo, su uso impacta de manera positiva el IMC y el perímetro de la CA, promoviendo hábitos de vida saludable en el paciente, quien, al momento de observar mejores resultados glucémicos en tiempo real, prolonga la adherencia a mejores conductas alimenticias. Su papel debe entenderse dentro del manejo integral de la diabetes y no como una herramienta diagnóstica del SM.

Contribución de los autores

Anna Di Berardinis Hanna: conceptualización, investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, visualización; María Nieto Rojas: conceptualización, investigación, redacción – borrador original; Isabela Álvarez Rivas: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición, visualización; Isabella Peña Rendón: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición; Laura

González Cabrera: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición; Paula Gómez Jaramillo: investigación, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición; Natalia Avellaneda Perdigón: conceptualización, investigación, redacción – borrador original; Amparo Russi: redacción – revisión y edición, supervisión; Luis Celis Regalado: redacción – revisión y edición, supervisión.

Implicaciones éticas

Los autores confirman que se han cumplido las políticas éticas de la revista. Dado que este artículo es una revisión narrativa de la literatura y no se involucraron humanos ni animales, no fue necesaria la aprobación de un comité de ética.

Declaración de financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría o publicación de este artículo.

Declaración de conflictos de interés

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

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores declaran que se utilizó la herramienta en línea BibGuru exclusivamente para la generación y formateo de referencias bibliográficas en estilo Vancouver. Esta herramienta no participó en la redacción del contenido científico, análisis de datos, interpretación de resultados ni en la toma de decisiones del estudio.

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] Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: Risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. Food Chem Adv. 2023;3(100335):100335. http://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335

[2] Escudero Villarroel TE, Paredes Quispe JR, Espinosa Arreaga GB, Alvarado Alvarado R de las M. Síndrome metabólico: una mirada a los factores de riesgo y su abordaje integral. Una revisión sistemática. RECIMUNDO. 2025;9(1):174-186. https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(1).enero.2025.174-186

[3] Janić M, Janež A, El-Tanani M, Rizzo M. Obesity: Recent advances and future perspectives. Biomedicines. 2025;13(2):368. https://doi.org/10.3390/biomedicines13020368

[4] Wong JC, O'Neill S, Beck BR, Forwood MR, Khoo SK. Comparison of obesity and metabolic syndrome prevalence using fat mass index, body mass index and percentage body fat. PLoS One. 2021;16(1):e0245436. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245436

[5] Potter AW, Chin GC, Looney DP, Friedl KE. Defining overweight and obesity by percent body fat instead of body mass index. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(4):e1103–1107. https://doi.org/10.1210/clinem/dgae341

[6] Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, *et al*. Glucose management indicator (GMI): A new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2018;41(11):2275–2280. http://doi.org/10.2337/dc18-1581

[7] Jaramillo Nieto A, Medina Orjuela A, Rosselli San Martin C, Rojas García W, Centeno García CD, Montoya Quesada LM. Monitoreo continuo de glucosa de seis días en pacientes diabéticos tipo 2 bajo hemodiálisis en tratamiento con insulinas en el Hospital de San José. (Bogotá). Rev Colomb Endocrinol

Diabet Metab. 2018;5(4):13–20. https://doi.org/10.53853/encr.5.4.449

[8] Pigeot I, Ahrens W. Epidemiology of metabolic syndrome. Pflugers Arch. 2025;477(5):669–680. http://doi.org/10.1007/s00424-024-03051-7

[9] Patial R, Batta I, Thakur M, Sobti RC, Agrawal DK. Etiology, pathophysiology, and treatment strategies in the prevention and management of metabolic Syndrome. Arch Intern Med Res. 2024;7(4):273–283. https://doi.org/10.26502/aimr.0184

[10] Giangregorio F, Mosconi E, Debellis MG, Provini S, Esposito C, Garolfi M, *et al*. A systematic review of metabolic syndrome: Key correlated pathologies and non-invasive diagnostic approaches. J Clin Med. 2024;13(19):5880. http://doi.org/10.3390/jcm13195880

[11] Peterseim CM, Jabbour K, Kamath Mulki A. Metabolic syndrome: An updated review on diagnosis and treatment for primary care clinicians. J Prim Care Community Health. 2024;15:1177. http://doi.org/10.1177/21501319241309168

[12] Massy ZA, Drueke TB. Combination of cardiovascular, kidney, and metabolic diseases in a syndrome named cardiovascular-kidney-metabolic, with new risk prediction equations. Kidney Int Rep. 2024;9(9):2608–2618. http://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.033

[13] Driesen K, Witters P. Understanding inborn errors of metabolism through metabolomics. Metabolites. 2022;12(5):398. http://doi.org/10.3390/metabo12050398

[14] Wu Y, Li D, Vermund SH. Advantages and limitations of the body mass index (BMI) to assess adult obesity. Int J Environ Res Public Health. 2024;21(6):757. http://doi.org/10.3390/ijerph21060757

[15] Al-Bachir M, Bakir MA. Predictive value of body mass index to metabolic syndrome risk factors in Syrian adolescents. J Med Case Rep. 2017;11(1):170. http://doi.org/10.1186/s13256-017-1315-2

[16] Weir CB, Jan A. BMI classification percentile and cut off points. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31082114. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/

[17] Shukohifar M, Mozafari Z, Rahmanian M, Mirzaei M. Performance of body mass index and body fat percentage in predicting metabolic syndrome risk factors in diabetic patients of Yazd, Iran. BMC Endocr Disord. 2022;22(1):216. http://doi.org/10.1186/s12902-022-01125-0

[18] Wang M, Hng T-M. HbA1c: More than just a number. Aust J Gen Pract. 2021;50(9):628–632. http://doi.org/10.31128/AJGP-03-21-5866

[19] Chen Z, Shao L, Jiang M, Ba X, Ma B, Zhou T. Interpretation of HbA1c lies at the intersection of analytical methodology, clinical biochemistry and hematology (Review). Exp Ther Med. 2022;24(6):707. http://doi.org/10.3892/etm.2022.11643

[20] Eyth E, Zubair M, Naik R. Hemoglobin A1C. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31747223. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/

[21] Australian Diabetes Educators Association, National Diabetes Services Scheme. Understanding HbA1c: A guide for health professionals [Internet]. Canberra: NDSS; 2025 Jul. Disponible en: https://www.ndss.com.au/wp-content/uploads/resources/understanding-hba1c-measurements.pdf

[22] Zhao L, Li C, Lv H, Zeng C, Peng Y. Association of hemoglobin glycation index with all-cause and cardio-cerebrovascular mortality among people with metabolic syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2024;15:1447184. http://doi.org/10.3389/fendo.2024.1447184

[23] Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents. Metabolism.

2021;125(154892):154892. http://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154892

[24] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S83–96. http://doi.org/10.2337/dc22-s006

[25] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: Standards of care in diabetes-2025. Diabetes Care. 2025;48(Suppl 1):S146–166. http://doi.org/10.2337/dc25-S007

[26] Litwak L, Querzoli I, Musso C, Daín A, Houssay S, Gil JC. Monitoreo contínuo de glucosa: utilidad e indicaciones. Medicina (B Aires). 2019;79(1):44–52.

[27] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 7. Diabetes technology: Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S126–44. http://doi.org/10.2337/dc24-S007

[28] Hirsch I. Introduction: History of glucose monitoring. En: Role of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Treatment [Internet]. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 2018. p. 1–1. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538968/

[29] Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, Xu Y, Merino-Torres JF. Flash glucose monitoring reduces glycemic variability and hypoglycemia: Real-world data from Spain. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e001052. http://doi.org/10.1136/bmjdrc-2019-001052

[30] Litwak L, Carreño N, Carnero R, Daín A, Grosembacher L, Musso C, *et al*. Monitoreo continuo de glucosa: indicaciones, interpretación de datos y toma de decisiones terapéuticas. Rev Soc Argent Diabetes. 2020;54(3):140-54. https://doi.org/10.47196/diab.v54i3.455

[31] Holzer R, Bloch W, Brinkmann C. Continuous glucose monitoring in healthy adults-possible applications in health care, wellness, and sports. Sensors (Basel). 2022;22(5):2030. http://doi.org/10.3390/s22052030

[32] Selvin E. The glucose management indicator: Time to change course? Diabetes Care. 2024;47(6):906–914. http://doi.org/10.2337/dci23-0086

[33] Padilla CJ, Ferreyro FA, Arnold WD. Anthropometry as a readily accessible health assessment of older adults. Exp Gerontol. 2021;153:111464. http://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111464

[34] Casadei K, Kiel J. Anthropometric measurement. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537315/

[35] Zeñas-Trujillo GZ, Vera-Ponce VJ, Trujillo-Ramírez I. Rendimiento diagnóstico de tres índices antropométricos de peso y talla para síndrome metabólico en trabajadores. Rev Cubana Med Mil. 2023;52(2):e02302556.

[36] Rodríguez-Guerrero E. Métodos mínimamente invasivos para el diagnóstico del síndrome metabólico en ancianos [tesis doctoral]. Córdoba: Universidad de Córdoba, UCOPress; 2021.

[37] Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P, *et al*. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: A consensus statement from the IAS and ICCR working group on visceral obesity. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(3):177–189. http://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7

[38] Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, *et al*. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22(Suppl 3):1–203. https://doi.org/10.4158/EP161365.GL

[39] Chen X, Zhao Y, Sun J, Jiang Y, Tang Y. Identification of metabolic syndrome using lipid accumulation product and

cardiometabolic index based on NHANES data from 2005 to 2018. Nutr Metab (Lond). 2024;21(1):96. http://doi.org/10.1186/s12986-024-00864-2

[40] Christakoudi S, Tsilidis KK, Muller DC, Freisling H, Weiderpass E, Overvad K, *et al*. A Body Shape Index (ABSI) achieves better mortality risk stratification than alternative indices of abdominal obesity: Results from a large European cohort. Sci Rep. 2020;10(1):14541. https://doi.org/10.1038/s41598-020-71302-5

[41] Darbandi M, Pasdar Y, Moradi S, Mohamed HJJ, Hamzeh B, Salimi Y. Discriminatory capacity of anthropometric indices for cardiovascular disease in adults: A systematic review and meta-analysis. Prev Chronic Dis. 2020;17:200112. https://doi.org/10.5888/pcd17.200112

[42] Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista J, Carrillo H, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J, Correa-Rodríguez M, *et al*. Tri-ponderal mass index vs. Fat Mass/Height³ as a screening tool for metabolic syndrome prediction in Colombian children and young people. Nutrients. 2018;10(4):412. https://doi.org/10.3390/nu10040412

[43] Yin M, Liu C. A NEW Body Mass Index (NBMI) [Preprint]. Research Square;2023. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2719634/v1

[44] Spinoza ED, Fonte FK, Carvalho VA, Dos Santos RA, Colleoni GWB, Cendoroglo MS. Body adiposity index as a predictor of body fat in an oldest old and independent cohort of Brazilian older adults. Ann Geriatr Med Res. 2024;28(3):284–290. https://doi.org/10.4235/agmr.24.0008

[45] Oliveira RAR, de Moreira OC, Mota Júnior RJ, Marins JCB. Association between body adiposity index and cardiovascular risk factors in teachers. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum. 2020;22:e59010. https://doi.org/10.1590/1980-0037.2020v22e59010

[46] Grams AC, Acevedo AM, Price P, Alvarez K, Nowlen M, Morton R, *et al*. Body mass index superior to body Adiposity Index in predicting adiposity in female collegiate athletes. Int J Exerc Sci. 2023;16(4):1487–1498. https://doi.org/10.70252/CJWQ8241

[47] García AI, Niño-Silva LA, González-Ruíz K, Ramírez-Vélez R. Utilidad del índice de adiposidad corporal como indicador de obesidad y predictor de riesgo cardiovascular en adultos de Bogotá, Colombia. Endocrinol Nutr. 2015;62(3):130–137. https://doi.org/10.1016/j.endonu.2014.11.007

[48] Aquino Ramírez AI. Relación entre índice de forma corporal y factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en adultos del distrito de Los Olivos-Lima 2017 [tesis de grado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2021. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/17462

[49] De la Osa Andrés G, Calderón García JF, Martín SR. Asociación de la obesidad central medida mediante un nuevo índice antropométrico con el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Arch Nurs Res. 2024;6(1):8-19.

[50] Zhang X, Ma N, Lin Q, Chen K, Zheng F, Wu J, *et al*. Body roundness index and all-cause mortality among US adults. JAMA Network Open. 2024;7(6):e2415051. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15051

[51] Dang AK, Truong MT, Le HT, Nguyen KC, Le MB, Nguyen LT, *et al*. Anthropometric Cut-Off values for detecting the presence of metabolic syndrome and its multiple components among adults in Vietnam: The role of novel indices. Nutrients. 2022;14(19):4024. https://doi.org/10.3390/nu14194024

[52] de Luis D, Muñoz M, Izaola O, Lopez Gomez JJ, Rico D, Primo D. Body roundness index (BRI) predicts metabolic syndrome in postmenopausal women with obesity better than insulin resistance. Diabetology (Basel). 2025;6(7):60. https://doi.org/10.3390/diabetology6070060

[53] Woolcott OO, Samarasundera E, Heath AK. Association of relative fat mass (RFM) index with diabetes-related mortality

and heart disease mortality. Sci Rep. 2024;14(1):30823. https://doi.org/10.1038/s41598-024-81497-6

[54] Suthahar N, Wang K, Zwartkruis VW, Bakker SJL, Inzucchi SE, Meems LMG, *et al*. Associations of relative fat mass, a new index of adiposity, with type-2 diabetes in the general population. Eur J Intern Med. 2023;109:73–78. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.12.024

[55] Palumbo AM, Jacob CM, Khademioore S, Sakib MN, Yoshida-Montezuma Y, Christodoulakis N, *et al*. Validity of non-traditional measures of obesity compared to total body fat across the life course: A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2025;26(6): e13894. https://doi.org/10.1111/obr.13894

[56] Morris-Murray M, Frazzitta M. Using continuous glucose monitoring to measure and improve quality metrics: Updates on the Healthcare Effectiveness Data and Information Set 2024 Glucose Management Indicator measure. J Manag Care Spec Pharm. 2024;30(Supl. 10-b):S30–S39. https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.10-b.s30

[57] Grimsmann JM, von Sengbusch S, Freff M, Ermer U, Placzek K, Danne T, *et al*. Glucose management indicator based on sensor data and laboratory HbA1c in people with type 1 diabetes from the DPV database: Differences by sensor type. Diabetes Care. 2020;43(9):e111–e112. https://doi.org/10.2337/dc20-0259

[58] Riveline JP, Prevost G, Andrieu A, Joubert M, Oriot P, Penfornis A, *et al*. 1020-P: Evolution over time of the discrepancy between HbA1c and Glucose Management Indicator—findings from a Franco-Belgian cohort of 347 patients. Diabetes. 2024;73(Supl. 1):1020. https://doi.org/10.2337/db24-1020-p

[59] Fang M, Wang D, Rooney MR, Echouffo-Tcheugui JB, Coresh J, Aurora RN, *et al*. Performance of the glucose management indicator (GMI) in type 2 diabetes. Clin Chem. 2023;69(4):422–428. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvac210

[60] Perlman JE, Gooley TA, McNulty B, Meyers J, Hirsch IB. HbA1c and glucose management indicator discordance: A real-world analysis. Diabetes Technol Ther. 2020;23(4):253–258. https://doi.org/10.1089/dia.2020.0501

[61] Yang D, Ling P, Wang C, Zheng X, Deng H, Yang X, *et al*. Pregnancy-specific Glucose Management Index predicts preterm birth and pre-eclampsia superior to HbA1c in women with type 1 diabetes mellitus. Diabetes-Metab Res. 2025;41(5):e70048. https://doi.org/10.1002/dmrr.70048

[62] Ji XL, Yin M, Deng C, Fan L, Xie YT, Huang FS, *et al*. Hemoglobin glycation index among adults with type 1 diabetes: Association with double diabetes features. World J Diabetes. 2025;16(4):100917. https://doi.org/10.4239/wjd.v16.i4.100917

[63] Oriot P, Viry C, Vandelaer A, Grigioni S, Roy M, Philips JC, *et al*. Discordance between glycated hemoglobin A1c and the glucose management indicator in people with diabetes and chronic kidney disease. J Diabetes Sci Technol. 2023;17(6):1553–1562. https://doi.org/10.1177/19322968221092050

[64] Yoo JH, Moon SJ, Park CY, Kim JH. Differences between glycated hemoglobin and glucose management indicator in real-time and intermittent scanning continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2024;20(1). https://doi.org/10.1177/19322968241262106

[65] Angellotti E, Muppavarapu S, Siegel RD, Pittas AG. The calculation of the glucose management indicator is influenced by the continuous glucose monitoring system and patient race. Diabetes Technol Ther. 2020;22(9):651–657. https://doi.org/10.1089/dia.2019.0405

[66] Jávorfi T, Kocsis G, Svébis MM, Ferencz V, Domján BA, Kézdi Á, *et al*. Glucose management indicator: Do we need device-specific equations? Diabetes

Metab. 2025;51(4):101661. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2025.101661

[67] Castañeda J, de Galan BE, van Kuijk SMJ, Arrieta A, van den Heuvel T, Cohen O. The interdependence of targets for continuous glucose monitoring outcomes in type 1 diabetes with automated insulin delivery. Diabetes Obes Metab. 2024;26(12):5836–5844. https://doi.org/10.1111/dom.15955

[68] Salton N, Kern S, Interator H, Lopez A, Moran-Lev H, Lebenthal Y, *et al*. Muscle-to-fat ratio for predicting metabolic syndrome components in children with overweight and obesity. Child Obes. 2021;18(2):132–142. https://doi.org/10.1089/chi.2021.0157

[69] Chakrabarti D, Pal PS. Estimation of proinflammatory cytokines and mediator CD40 Ligand levels in young tribal subjects of Tripura- an observational study. J Clin Diagn. 2022;16(3):BC07-BC11. https://doi.org/10.7860/jcdr/2022/51602.16119

[70] Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, Murkamilova ZA, Yusupova ZF, Yusupova T, *et al*. Assessment of inflammatory biomarkers and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obesity. Cardiovasc Ther Prev. 2024;23(3):3733. https://doi.org/10.15829/1728-8800-2024-3733

[71] Gupta MK, Dutta G, Sridevi G, Raghav P, Dhanesh Goel A, Bhardwaj P, *et al*. Application of Indian Diabetic Risk Score (IDRS) and Community Based Assessment Checklist (CBAC) as metabolic syndrome prediction tools. PloS One. 2023;18(3):e0283263. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283263

[72] Lingvay I, Deanfield J, Kahn SE, Weeke PE, Toplak H, Scirica BM, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes by baseline HbA1c and change in HbA1c in people with overweight or obesity but without diabetes in SELECT. Diabetes Care. 2024;47(8):1360–1369. https://doi.org/10.2337/dc24-0764

[73] Vassallo P, Driver SL, Stone NJ. Metabolic syndrome: An evolving clinical construct. Prog Cardiovasc Dis. 2016;59(2):172–177. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.07.012

[74] Lundholm MD, Emanuele MA, Ashraf A, Nadeem S. Applications and pitfalls of hemoglobin A1C and alternative methods of glycemic monitoring. J Diabetes Complicat. 2020;34(8);107585. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107585

[75] Rodacki M, Zajdenverg L, da Silva Júnior WS, Giacaglia L, Negrato CA, Cobas RA, *et al*. Brazilian guideline for screening and diagnosis of type 2 diabetes: A position statement from the Brazilian Diabetes Society. Diabetol Metab Syndr. 2025;17(1):78. https://doi.org/10.1186/s13098-024-01572-w

[76] Vega-Vázquez MA, Ramírez-Vick M, Muñoz-Torres FJ, González-Rodríguez LA, Joshipura K. Comparing glucose and hemoglobin A1c diagnostic tests among a high metabolic risk Hispanic population. Diabetes-Metab Res. 2016;33(4):e2874. https://doi.org/10.1002/dmrr.2874

[77] Wysham CH, Kruger DF. Practical considerations for initiating and utilizing flash continuous glucose monitoring in clinical practice. J Endocr Soc. 2021;5(9):bvab064. https://doi.org/10.1210/jendso/bvab064

[78] Dunn TC, Xu Y, Hayter G, Ajjan RA. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. Diabetes Res Clin Pract. 2018;137:37–46. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.015

[79] Mendivil CO. Nuevas métricas de control glucémico [diapositivas]. Presentado en: Simposio Controversias y Nuevos Paradigmas en Endocrinología, Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; 2025 ago 22; Bogotá, Colombia.

[80] Gugelmo G, Maines E, Boscari F, Lenzini L, Fadini GP, Burlina A, *et al*. Continuous glucose monitoring in patients with inherited

metabolic disorders at risk for hypoglycemia and nutritional implications. Rev Endocr Metab Disord. 2024;25(5):897–910. https://doi.org/10.1007/s11154-024-09903-y

[81] Bellido V, Aguilera E, Cardona-Hernandez R, Diaz-Soto G, González Pérez de Villar N, Picón-César MJ, *et al*. Expert recommendations for using time-in-range and other continuous glucose monitoring metrics to achieve patient-centered glycemic control in people with diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2022;17(5):1326–1336. https://doi.org/10.1177/19322968221088601

[82] Frost AP, Norman Giest T, Ruta AA, Snow TK, Millard-Stafford M. Limitations of body mass index for counseling individuals with unilateral lower extremity amputation. Prosthet Orthot Int. 2022;41(2):186–193. https://doi.org/10.1177/0309364616650079

PI0234

Histotal®

Colecalciferol 25.000UI en **ampolla bebible**

DISPONIBLE EN EL **PBS**

La presentación iDeal de Vitamina D en altas Dosis para prevención y tratamiento de la deficiencia de Vitamina D

Ampolla bebible en base de aceite de oliva.

Fácil y cómoda dosificación: Dosis semanal, quincenal o mensual.

Permite titular la dosis de vitamina D según la necesidad del paciente.



Caja x 4 Ampollas

INVIMA 2022M-0017880-R1

Indicaciones, contraindicaciones y advertencias

MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

SMB BÉLGICA EuroEtika

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.986

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Caso clínico

Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2

William Rojas-Garcia[1], Henry Tovar-Cortes[1], Maria Camila Gonzalez Calderon[2], María Clara Ospino Guerra[2], Ana Maria Herrera-Parra[2]

[1]Hospital de San José, Bogotá, Colombia
[2]Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Rojas-Garcia W, Tovar-Cortes H, Gonzalez Calderon MC, Ospino Guerra MC, Herrera-Parra AM. Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e986. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.986

Recibido: 04/Agosto/2025 **Aceptado:** 16/Marzo/2026 **Publicado:** 28/Agosto/2026

Resumen

Introducción: el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 (SPA-II) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la coexistencia de insuficiencia suprarrenal primaria con enfermedad tiroidea autoinmune y/o diabetes mellitus tipo 1. Puede asociarse también a otras condiciones autoinmunes endocrinas y no endocrinas.

Objetivo: reportar un caso clínico de SPA-II y destacar la importancia de su reconocimiento oportuno en la práctica clínica.

Presentación del caso: mujer de 33 años con antecedentes de hipotiroidismo autoinmune y vitiligo, quien consulta por síntomas constitucionales y alteraciones cutáneas. Durante la evaluación se documenta una crisis adrenal, hipogonadismo hipergonadotrópico, presencia de anticuerpos antitiroideos y disfunción tiroidea, hallazgos compatibles con el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Se inicia tratamiento con glucocorticoides, mineralocorticoides y terapia hormonal sustitutiva, con mejoría clínica progresiva.

Discusión: el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 es una entidad de difícil diagnóstico por su presentación heterogénea y progresiva. Su identificación requiere un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con múltiples antecedentes autoinmunes. La combinación de manifestaciones clínicas y estudios hormonales permite establecer el diagnóstico y orientar el tratamiento. El hipogonadismo hipergonadotrópico, aunque menos frecuente, puede presentarse como parte del espectro clínico.

Conclusión: este caso resalta la importancia de considerar el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 en pacientes con enfermedades autoinmunes múltiples. Su diagnóstico oportuno permite iniciar un tratamiento adecuado y prevenir complicaciones graves. Además, contribuye a visibilizar esta patología en Colombia, donde los reportes son escasos.

Palabras clave: síndrome poliglandular autoinmune, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, enfermedades autoinmunes, vitiligo, hipogonadismo, terapia de reemplazo hormonal, trastornos endocrinos.

Destacados

- El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 es una entidad poco frecuente.
- La presentación clínica puede ser heterogénea y de aparición progresiva.
- El diagnóstico oportuno permite prevenir complicaciones graves.
- Este caso aporta evidencia local sobre una condición poco documentada en Colombia.

Correspondencia: Maria Camila Gonzalez Calderon. Calle 10 N° 18-75, Hospital de San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: mcgonzale@fucsalud.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

Autoimmune polyglandular syndrome type 2

Abstract

Introduction: Autoimmune polyglandular syndrome type 2 (APS-II) is a rare disorder characterized by the coexistence of primary adrenal insufficiency with autoimmune thyroid disease and/or type 1 diabetes mellitus. It may also be associated with other endocrine and non-endocrine autoimmune conditions.

Objective: To report a clinical case of autoimmune polyglandular syndrome type 2 and highlight the importance of its timely recognition in clinical practice.

Case presentation: A 33-year-old woman with a history of autoimmune hypothyroidism and vitiligo presented with constitutional symptoms and cutaneous manifestations. Evaluation revealed adrenal crisis, hypergonadotropic hypogonadism, the presence of positive antithyroid antibodies, and thyroid dysfunction, findings consistent with APS-II. Treatment with glucocorticoids, mineralocorticoids, and hormone replacement therapy was initiated, with progressive clinical improvement.

Discussion: Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is a challenging diagnosis due to its heterogeneous and progressive presentation. A high index of suspicion is required, especially in patients with multiple autoimmune conditions. The combination of clinical manifestations and hormonal studies allows for diagnosis and guides appropriate treatment. Although less common, hypergonadotropic hypogonadism may occur as part of the clinical spectrum.

Conclusion: This case underscores the importance of considering autoimmune polyglandular syndrome type 2 in patients with multiple autoimmune diseases. Early diagnosis enables appropriate treatment and helps prevent serious complications. Additionally, it contributes to raising awareness of this condition in Colombia, where reports remain scarce.

Keywords: Autoimmune polyglandular syndrome, adrenal insufficiency, hypothyroidism, autoimmune diseases, vitiligo, hypogonadism, hormone replacement therapy, endocrine system diseases.

Highlights

- Autoimmune polyglandular syndrome type 2 is a rare clinical entity.
- Clinical presentation can be heterogeneous and progressive.
- Timely diagnosis helps prevent severe complications.
- This case provides local evidence on an underreported condition in Colombia.

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA-II) es un síndrome raro que abarca un espectro amplio de enfermedades autoinmunes, descrito por primera vez en 1926. Se caracteriza por la insuficiencia de al menos dos glándulas endocrinas debido a mecanismos autoinmunes (1), como la enfermedad de Graves (EG), la tiroiditis de Hashimoto (TH), la diabetes tipo 1 (DT1), la insuficiencia suprarrenal y el hipogonadismo prematuro.

Adicionalmente también se pueden presentar trastornos no endocrinos como la alopecia, miastenia gravis, la enfermedad celíaca, el vitiligo y la gastritis autoinmune con deficiencia de vitamina B12 (2-3).

Aunque se han hecho avances recientes en la comprensión de las bases genéticas e inmunológicas de la SPA-II, sigue siendo un desafío diagnóstico y terapéutico. El síndrome presenta cuatro tipos principales: el tipo juvenil I y los tipos adultos II a IV, cada uno con diferentes características clínicas y prevalencias. Las mujeres son afectadas tres veces más que los hombres, con el inicio de los tipos adultos mayormente entre los 40 y 60 años (1).

La prevalencia de la SPA-II varía según el tipo, siendo de 1:100,000 para el tipo I y de 1:20,000 para los tipos II a IV en los Estados Unidos. Sin embargo, debido a su presentación heterogénea, se cree que muchos casos no son diagnosticados, lo que sugiere que la incidencia real podría ser mayor (1,3).

La epidemiología en Colombia se limita a reportes de casos publicados en Cartagena (4) o Medellín (5), desconociendo la real prevalencia en nuestro país.

Este reporte de caso ofrece una visión detallada de los retos diagnósticos y clínicos asociados a la presentación en una paciente con SPA-II tipo II.

Presentación del caso

Paciente femenina de 33 años de edad, con antecedente de amenorrea secundaria desde hace 15 años previa historia de 2 embarazos y 1 pérdida gestacional, hipotiroidismo autoinmune desde los 26 años en suplencia hormonal adherente a la medicación y vitiligo desde los 30 años, también presentaba antecedente familiar de madre con Artritis Reumatoidea; consulta por cuadro clínico de 1 mes de evolución consistente en astenia, adinamia, pérdida progresiva de fuerza en extremidades, disnea de medianos esfuerzos, palpitaciones y mialgias; se documentó al examen físico hiperpigmentación de las encías, máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas en cara (región malar y frontal), manos, uñas y extremidades inferiores (figuras 1-4); Presentó inicialmente 2 criterios mayores de crisis adrenal dado por presión arterial sistólica menor de 100 mmhg e hiponatremia y hiperkalemia y un criterio menor dada la mejoría de la sintomatología tras inicio de manejo con corticoides sistémicos. Los paraclínicos de ingreso que mostraron hiperkalemia, hiponatremia y hemograma con linfopenia y anemia normocítica, normocrómica (tabla 1), considerando inicialmente insuficiencia suprarrenal con paraclínicos de tamizaje inicial en los que se evidenciaron niveles de cortisol muy bajos (con especificidad del 100%) y Hormona adrenocorticotrópica (ACTH) aumentada doblando el límite superior de lo normal (tabla 1), lo cual nos indica un daño del eje hipotálamo - hipófisis - adrenal ubicándolo en esta última glándula por lo que se consideró insuficiencia suprarrenal primaria. Se decidió no llevar a test dinámico dado el requerimiento de inicio temprano de manejo con corticoides el cual generaría un falso positivo en su resultado. Se realizó tomografía abdominal contrastada en la que no se evidenciaron alteraciones suprarrenales u ováricas, adicionalmente por historia de hipotiroidismo autoinmune de larga data se solicitaron pruebas funcionales con valores de Hormona Estimulante de Tiroides (TSH) elevada para el valor de referencia y Tiroxina (T4L) normal (tabla 1), adicionalmente fueron realizados anticuerpos para enfermedad tiroidea autoinmune con presencia de anticuerpos anti tiroperoxidasa microsomales elevados y anti tiroglobulínicos negativos, lo cual confirma la etiología autoinmune asociada. Se realizó ecografía tiroidea que reportó parénquima tiroideo en relación con tiroiditis. Densitometría ósea con densidad mineral normal para la edad con microarquitectura conservada. Por otra parte con la presencia de amenorrea secundaria ameritó estudios con niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) elevados, con estradiol en límite inferior (tabla 1) que confirma hipogonadismo hipergonadotrópico con disfunción gonadal por ecografía transvaginal que mostró ovarios de aspecto normal compatible con falla ovárica de etiología autoinmune. Aún pendiente el Anticuerpo 21 hidroxilasa. Panel genético para genes relacionados con síndrome poliglandular sin identificación de variantes patogénicas, probablemente patológicas o de significado clínico incierto en los genes analizados. Se inició manejo con reemplazo glucocorticoide primero con hidrocortisona posteriormente prednisolona oral y mineralocorticoides con mejoría significativa de la sintomatología y los signos (figuras 5-7) así como control de las cifras tensionales y de las alteraciones en los electrolitos. En cuanto a falla ovárica primaria se inició terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestágenos. Se decidió diferir ajuste de levotiroxina por presencia de insuficiencia adrenal coexistente, para evitar nuevas crisis adrenales.



Figura 1. Máculas hipercrómicas en encías superiores
Fuente: elaboración propia.



Figura 2. Hiperpigmentación en región malar y frontal del rostro
Fuente: elaboración propia.



Figura 3. Máculas hiperpigmentadas en dorso de la mano derecha
Fuente: elaboración propia.



Figura 4. Máculas hiperpigmentadas en la palma de la mano izquierda
Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Reportes de laboratorios

Paraclínico	Reporte	Unidades	Valores de referencia
ACTH	1727	pg/ml	7.2 – 63.3
Cortisol AM	0.05	µg/dl	4.82 – 19.5
Aldosterona	66.7	pg/ml	29.4 – 161.5
Renina total	22.4	pg/ml	1.68 – 23.94
Actividad renina plasmática	1.8	ng/ml/hr	—
TSH	9.8	UI/ml	0.4 – 4.0
T4l	18.2	pmol/L	10 – 28
AC tiroideos tiroglobulínicos	15.3	UI/ml	0.0 – 115
AC antiperoxidasas microsomales (anti-TPO)	422	UI/ml	Positivo > 16
Glucosa	92	mg/dl	74 – 106
Sodio	128	mmol/L	137 – 145
Potasio	6.7	mmol/L	3.5 – 5.1
Calcio	10	mg/dl	8.4 – 10.2
PTH	84.9	pg/ml	13.6 – 85.8
BUN	30	mg/dl	7 – 17
Creatinina	0.9	mg/dl	0.52 – 1.04
Prolactina	16	ng/ml	2.8 – 29.2
FSH	46.08	mIU/ml	—
LH	48.1	mIU/ml	—
Estradiol	19.2	pg/ml	—
Enolasa	3.4	ng/ml	0 – 16.3
Aldolasa	4.4	U/L	0 – 7.6
Anticuerpos antinucleares (ifi)	Negativo		—

Vitamina D 25(oh)	8.79	ng/ml	< 10 deficiencia
Vitamina B12	332	pg/ml	239 – 931
Leucocitos	4900	millones/mm³	4500 – 10000
Neutrófilos	1900	millones/mm³	2500 – 7500
Linfocitos	1900		–
Monocitos	50		–
Eosinófilos	50		–
Basófilos	0		–
Hemoglobina	13	g/dl	12 – 16
Hematocrito	38.5	%	36.1 – 44.3
VCM	93	fL	80 – 100
Plaquetas	454000	millones/mm³	150000 – 450000

Fuente: elaboración propia.



Figuras 5-7. Imágenes 3 meses después del tratamiento, mejoría de los signos clínicos
Fuente: elaboración propia.

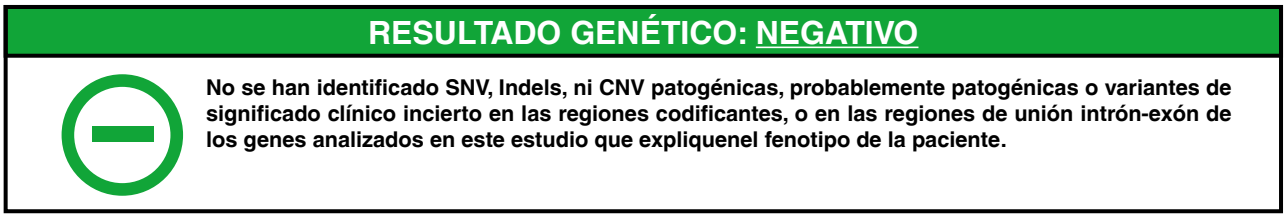


Figura 8. Resultado genético secuenciación y análisis de variación del número de copias para genes relacionados con el síndrome poliglandular

Fuente: elaboración propia.

Discusión

El síndrome poliglandular autoinmune (SPA-II) se define por el compromiso autoinmune de al menos dos glándulas endocrinas. Este tipo de síndromes se asocian también a manifestaciones autoinmunes no endocrinas. El síndrome poliglandular de tipo II se presenta en la edad adulta entre los 20 - 40 años y es de tipo poligénico. Se caracteriza por compromiso autoinmune adrenal en el 100% asociado a enfermedad autoinmune tiroideo hasta en el 65% de los casos como una enfermedad de Graves o una tiroiditis de Hashimoto o en presencia de Diabetes mellitus tipo 1 hasta en el 53-60% de los pacientes (6). En casos menos frecuentes aproximadamente el 40-50 % de los casos se presentan otras enfermedades autoinmunes endocrinas como el hipogonadismo, el hipopituitarismo, la anemia perniciosa, la gastritis crónica atrófica, el vitiligo, la alopecia, la hepatitis autoinmune, la miastenia gravis (6).

El origen autoinmune se considera multifactorial y está altamente asociado a genes del HLA (Antígeno Leucocitario Humano) Clase II, con ciertos haplotipos sobrerrepresentados principalmente el DRB1*04:04-DQA1*03:01- DQB1*03:02. Se han encontrado otras alteraciones en polimorfismos de nucleótido único (SNP) en genes como CTLA 4, PTPN22, receptor de vitamina D, IL2ra, TNFα entre otros, sin embargo, siendo el panel genético dirigido a genes de SPA-II negativo en nuestro paciente, esperable dado su multifactorialidad asociado a la pérdida de tolerancia inmune (2). Los autoanticuerpos principalmente implicados son autoanticuerpos contra la enzima 21 alfa hidroxilasa y anticuerpos corteza adrenal, éstos están presentes de forma silenciosa previo al diagnóstico, por lo cual se considera que en casos en el que exista una disfunción orgánica única de posible origen autoinmune se realice la búsqueda para otras entidades que se asocien con síndrome poliglandular autoinmune tanto glandulares como no glandulares. El tamizaje sobre todo en pacientes con diagnóstico de SPA-II tipo 2 en familiares de primer grado, puede ayudar a prevenir la ocurrencia de complicaciones agudas como la crisis adrenal o complicaciones crónicas como en la Diabetes tipo 1.

Este síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 es de baja prevalencia mundial, incidencia variable de 1:20000, siendo más afectadas las mujeres en relación 3:1. y en nuestro país Colombia aún desconocida, sin casos reportados en nuestro hospital de San José, este es el caso de una mujer joven con antecedente de hipotirodismo primario y vitiligo que cursa con un componente endocrinológico adicional poco frecuente como lo es falla ovárica primaria en solo 10 - 25% de los casos (7) siendo ignorado durante 10 años en nuestra paciente y lo cual constituyo el motivo de la consulta inicial. Resaltando su posible subdiagnóstico dado el poco conocimiento de la misma enfermedad y sus asociaciones con afectación de varias glándulas endocrinas y manifestaciones no endocrinas asociadas, lo cual llevo a un retraso en el diagnóstico y en el tratamiento oportuno que para nuestro caso causo una urgencia endocrinológica dada por una crisis adrenal con una alta tasa de morbimortalidad y efectos sistémicos asociados a la deficiencia crónica de corticoides con alto componente sistémico a nivel cardiovascular, hematológico, electrolítico, metabólico, además de deteriorar la calidad de vida del paciente. Lo cual nos resalta la importancia de conocer esta entidad.

Aun sin contar con el reporte de los anticuerpos anti 21 hidroxilasa la paciente cumple con los criterios bioquímicos y clínicos endocrinológicos dado por crisis adrenal, enfermedad tiroidea autoinmune, amenorrea secundaria y no endocrinológicos como el vitiligo que confirman el síndrome poliglandular autoinmune tipo 2. Con reporte de tomografía con protocolo para glándulas suprarrenales sin alteraciones resaltando que este hallazgo se presenta hasta en el 50% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria autoinmune. El tratamiento consiste inicialmente en el reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides, terapia sintomática y prevención de posibles complicaciones, siempre con la precaución de evitar la suplencia de hormonas tiroideas sin haber descartado antes la deficiencia adrenal o iniciado el manejo con corticoides, ya que al aumentar la actividad metabólica de las hormonas tiroideas se puede desencadenar una posible crisis adrenal. Razón por la que en nuestro caso a pesar de tener una TSH fuera de metas desde el inicio no se le ajustó la dosis de suplencia con levotiroxina hasta iniciar el adecuado reemplazo de corticoides. El seguimiento del paciente es fundamental para corroborar su mejoría clínica, evitar complicaciones futuras y eventos adversos de la terapia farmacológica a largo plazo.

Conclusión

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 es de baja prevalencia con manifestaciones autoinmunes endocrinas y no endocrinas diversas, con un componente poligénico y multifactorial. Como requisito inicial el diagnóstico de la insuficiencia adrenal y la coexistencia de enfermedad autoinmune tiroidea o diabetes mellitus tipo 1 para su diagnóstico. No está claro el uso del tamizaje con anticuerpos para la pesquisa de otras manifestaciones endocrinas y no endocrinas, tampoco el tratamiento previo a las manifestaciones clínicas a diferencia de la diabetes tipo 1. Sin embargo, deberá sospecharse en pacientes jóvenes, con compromiso de más de una glándula endocrina, con familiares en primer grado comprometidos y ante anticuerpos positivos realizar la búsqueda de otras entidades asociadas no sólo glandulares sino no glandulares para evitar la alta morbimortalidad de su diagnóstico tardío. Se recomienda la publicación de más casos de síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 en nuestro hospital San José y en nuestro país Colombia con el objetivo de brindar mayor comprensión de la historia de la enfermedad, poder estimar frecuencia de afecciones glandulares y no glandulares en nuestra población, ofreciendo beneficios en el diagnóstico y tratamiento oportuno para prevenir la progresión de la misma y el daño irreversible de múltiples órganos.

Contribución de los autores

Henry Tovar cortes: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); William Rojas: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); María Camila González Calderón: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (correcciones del arbitraje y de edición); Maria Clara Ospino Guerra: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), Ana Maria Herrera Parra: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original).

Implicaciones éticas

Al tratarse de una serie de casos donde no hubo intervención diferente al estándar de cuidado clínico se consideró mínimo riesgo y no fue sometida a comité de ética en investigaciones.

Se garantiza el derecho a la privacidad de los pacientes. Protección de personas y animales: Los autores declaran que para este reporte de caso no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales. Contribución De Los Autores Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la escritura ni publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores utilizaron herramientas de inteligencia artificial generativa (ChatGPT, OpenAI) únicamente como apoyo menor para revisión de estilo y claridad del texto. Todo el contenido científico, interpretación y conclusiones corresponden exclusivamente a 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] Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. Journal of Endocrinological Investigation. 2018;41(1):91–98. https://doi.org/10.1007/s40618-017-0740-9

[2] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2019;104(10):4769–4782. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00602

[3] Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. New England Journal of Medicine. 2018;378(12):1132–1141. https://doi.org/10.1056/NEJMra1713301

[4] Fortich Revollo AJ, Mora García G, Fortich Salvador A, et al. Síndrome poliglandular autoinmune tipo II en el Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia. Revista Ciencias Biomédicas. 2011;2(1):54–62. https://doi.org/10.32997/rcb-2011-3386

[5] Zuluaga-Sepúlveda MA, Jiménez-Tamayo SB. Síndrome poliglandular autoinmune asociado a vitiligo. CES Med. 2013;27(2):227–233. https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/2576

[6] Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? Clinical and Experimental Immunology. 2004;137(2):225–233. https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x

[7] Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Enfermedades autoinmunes en pacientes con insuficiencia ovárica prematura: nuestro estado actual del conocimiento. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(5):2594. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7961833/

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.995

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Página del residente

Caso clínico

Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada

Maria Clara Ospino Guerra[1], Carolina Andrea Herrera Perlaza[1], William Rojas García[2], Natalia Andrea González Macías[1]

[1]Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia
[2]Departamento de Endocrinología, Hospital de San José, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Ospino Guerra MC, Herrera Perlaza CA, Rojas García W, González Macías NA. Reporte de caso y revisión de la literatura: síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A/D, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e995. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.995

Recibido: 14/Septiembre/2025 **Aceptado:** 05/Mayo/2026 **Publicado:** 14/Agosto/2026

Resumen

Introducción: el síndrome poliglandular autoinmune es una entidad autoinmunitaria que se caracteriza por la presencia de dos insuficiencias glandulares en asociación con otras enfermedades inmunológicas no endocrinológicas, conociéndose cuatro subtipos de esta entidad.

Objetivo: presentar el caso de una mujer de 18 años con síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada, resaltando que la coexistencia de estas condiciones no ha sido descrita previamente en la literatura.

Presentación del caso: se presenta el caso de una mujer de 18 años, asintomática, con alteración de la glucosa en paraclínicos de rutina, quien posteriormente desarrolló sinovitis en las manos, con documentación de artritis reumatoide y anemia persistente relacionada con estomatocitosis hereditaria deshidratada.

Discusión: el síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPG-3A) tiene una asociación significativa con la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, en esta paciente coexistió con otra condición genética rara, como la estomatocitosis hereditaria. Esta corresponde a la primera descripción en la literatura de la coexistencia de estas condiciones.

Conclusión: es poca la literatura que relaciona la asociación entre diabetes mellitus, artritis reumatoide y estomatocitosis hereditaria deshidratada, lo que resalta la importancia de este caso.

Palabras clave: poliendocrinopatías autoinmunes, síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A, síndrome de superposición inmune, síndrome de solapamiento, estomatocitosis deshidratada hereditaria, enfermedad huérfana.

Destacados

- El SPA-3 no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de combinaciones clínicas que deben conocerse para facilitar su correcto diagnóstico.
- Se considera una enfermedad rara; sin embargo, deben conocerse sus asociaciones, ya que estas impactan directamente en la calidad de vida de los pacientes.
- La comprensión de las bases moleculares de esta condición ha mejorado el diagnóstico y el asesoramiento genético, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y un mejor manejo de los pacientes afectados.

Correspondencia: Maria Clara Ospino Guerra, Cl. 10 # 18-75, Hospital San José, Bogotá, Colombia.
Correo-e: mcospino@fucsalud.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

CC BY NC ND

Case report and literature review: autoimmune polyglandular syndrome type 3A/D, rheumatoid arthritis, and hereditary dehydrated stomatocytosis

Abstract

Introduction: Autoimmune polyglandular syndrome is an autoimmune entity characterized by the presence of two glandular insufficiencies in association with other non-endocrine immunological diseases, with four subtypes currently recognized.

Objective: To report the case of an 18-year-old woman with autoimmune polyglandular syndrome type 3A, rheumatoid arthritis, and dehydrated hereditary stomatocytosis, emphasizing that the coexistence of these conditions has not been previously described in the literature.

Case presentation: We present the case of an asymptomatic 18-year-old woman with altered glucose levels detected during routine laboratory testing, who subsequently developed synovitis in the hands with documented rheumatoid arthritis and persistent anemia related to hereditary dehydrated stomatocytosis.

Discussion: Autoimmune polyglandular syndrome type 3A (APS-3A) has a significant association with rheumatoid arthritis (RA). However, in this patient, it coexists with another rare genetic condition, hereditary stomatocytosis. This is the first description in the literature of the coexistence of these conditions.

Conclusion: There is limited literature addressing the association between diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and hereditary dehydrated stomatocytosis, underscoring the importance of this case.

Keywords: Autoimmune polyendocrinopathies, autoimmune polyglandular syndrome type 3A, immune overlap syndrome, overlap syndrome, hereditary dehydrated stomatocytosis, orphan disease.

Highlights

- APS-3 is not a single entity but rather a heterogeneous group of clinical combinations that must be understood to ensure accurate diagnosis.
- Although it is considered a rare disease, its associated conditions should be recognized because they directly impact patients' quality of life.
- Understanding the molecular basis of this condition has improved diagnosis and genetic counseling, allowing for better risk stratification and management of affected patients.

Introducción

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPA-3A) se caracteriza por la coexistencia de la enfermedad tiroidea autoinmune 1 con otras enfermedades autoinmunes glandulares, principalmente la diabetes mellitus tipo 1 (1). Asimismo, puede coexistir con enfermedades no glandulares, como la enfermedad celíaca, el vitíligo, la anemia perniciosa y la miastenia gravis. Esta entidad presenta mutaciones en el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente en los alelos HLA-DR3 y HLA-DR4, las cuales se asocian con una respuesta inmune adaptativa alterada, con activación de células T autorreactivas que pueden asociarse a otras patologías inmunológicas como la artritis reumatoide. Se reporta un síndrome de superposición autoinmune que se presenta junto con una enfermedad huérfana, como la estomatocitosis deshidratada hereditaria.

Presentación del caso

Paciente de 18 años, asintomática, quien asiste a consulta externa para chequeo general. Durante el interrogatorio, llama la atención el antecedente familiar de artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren y mieloma múltiple en la madre, e hipotiroidismo en el padre, sin alteraciones relevantes al examen físico. Los paraclínicos iniciales documentan elevación de los valores de glicemia pre y poscarga, así como de la HbA1C, cumpliendo criterios diagnósticos de diabetes mellitus sin descompensación aguda, por lo cual es redireccionada al servicio de endocrinología. Dada la edad de la paciente, se solicita péptido C y anticuerpos, que confirman el diagnóstico de diabetes tipo 1, con indicación de bomba de

insulina. Teniendo en cuenta los antecedentes, se indica tamizaje para otros compromisos glandulares inmunes (tabla 1), con hallazgo de un perfil bioquímico de hipertiroidismo primario autoinmune, por lo que se realiza gammagrafía tiroidea que evidencia bocio multinodular con índice de captación de 11 %. Por este motivo, inicia tratamiento antitiroideo con metimazol y posteriormente requiere yodoterapia, con hipotiroidismo subsecuente y suplencia con levotiroxina. Ante la coexistencia de diabetes mellitus tipo 1 y tiroiditis de Hashimoto que debuta con hipertiroidismo, se realiza el diagnóstico de síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A.

Durante el seguimiento, a la edad de 33 años, la paciente manifiesta poliartralgias metacarpofalángicas (MCF), de predominio en primer dedo derecho, con progresión a quinta MCF izquierda, además de dolor con limitación funcional a nivel del hombro izquierdo posterior a infección leve por SARS-CoV-2. Se realiza diagnóstico inicial de sinovitis migratoria; sin embargo, ante la persistencia de los síntomas, es valorada por reumatología, quienes solicitan un perfil inmunoserológico completo, el cual es positivo para factor reumatoide y anti péptido citrulinado (tabla 2). Con estos hallazgos, se diagnostica artritis reumatoide seropositiva no erosiva de baja actividad según DAS28. Se inicia tratamiento con metotrexato y ácido fólico, y se plantea la infección viral como probable factor detonante. En el contexto de la paciente, se considera este nuevo compromiso inmune como un componente del síndrome poliglandular dentro del espectro de autoinmunidad endocrinológica y reumatológica, clasificándose como un síndrome tipo 3A/D.

Ante la anemia microcítica persistente, se realizó un perfil ferrocinético y carencial (tabla 3), el cual se encontró dentro del rango normal. En búsqueda de la etiología de la anemia, la paciente fue valorada por hematología a los 35 años de edad por sospecha de talasemia, se realizó electroforesis de hemoglobina, que descartó dicho diagnóstico, y electroforesis de proteínas, que descartó gammapatía monoclonal (figura 1).

Ante estos hallazgos, la paciente fue valorada por genética clínica para la secuenciación del gen de la globina, la cual reportó estomatocitosis hereditaria deshidratada, confirmada a través de exoma trío (figura 2a) y secuenciación genómica completa (figura 2b), con variante heterocigota probablemente patogénica en el gen PIEZO1 (16q24.3), la cual produce una ganancia de función del canal iónico mecanosensible. Esta alteración lleva a un aumento en la permeabilidad de la membrana eritrocitaria de los cationes, con depleción de los mismos, deshidratación y disminución de la supervivencia de los hematíes en la circulación con subsecuente hemólisis. Se realiza prueba de fragilidad osmótica (figura 3), la cual resultó positiva, confirmando enfermedad huérfana.

Tabla 1. Paraclínicos iniciales

Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	0,005 mUI/L	0,37-4,7 mUI/L
T3 total	2,45 ng/mL	0,84-1,72 ng/mL
T4 libre	3,88 ng/mL	0,80-1,90 ng/dL
Anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG)	60 UI/mL, positivo	< 4 UI/mL
Anticuerpos antimicrosomales	38 UI/mL	Negativos: < 35 UI/mL Zona gris: 35-50 UI/mL Positivos: > 50 U/mL

Anticuerpos glutámico decarboxilasa (anti-GAD)	< 1,0 U/mL	< 1,5 U/mL
Péptido C	2,24 ng/mL	1,1-4,4 ng/mL
Anticuerpos contra insulina	0,6 U Kronus/mL	< 1,0 U Kronus/mL
Anticuerpos anticélulas de islotes IgG	10 U JDF, positivo (Fundación diabetes juvenil)	< 5,0 U JDF
Glicemia en ayunas	145 mg/dL	70 - 99 mg/dL
Glicemia 2 horas post carga 75 gr de glucosa	212 mg/dL	< 140 mg/dL
HbA1C	8,4 %	4,7 % y 5,6 %
Colesterol total	112 mg/dL	< 200 mg/dL
Triglicéridos	72 mg/dL	< 150 mg/dL
LDL	47 mg/dL	< 100 mg/dL
Calcio	9,2 mg/dL	8 – 10 mg/dL
Hormona paratiroidea (PTH)	58 pg/mL	10 - 65 pg/mL
Sodio	142 mEq/L	135 – 145 mEq/L
Cortisol am	17,1 µg/dL	5-23 µg/dL
Potasio	3,8 mEq/L	3,5 – 5,5 mEq/L

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Perfil inmunológico

Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
Factor reumatoide	23,9 UI/mL (positivo)	< 14 UI/mL
Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP)	792,4 U/mL (positivo)	< 20 UI/mL
Ácido úrico	2,2 mg/dL	2,4-5,7 mg/dL
VSG	5 mm/h	2-20 mm/h
Proteína C reactiva (PCR)	0,59 mg/dL (positivo)	0-0,19 mg/dL
ANAS IFI en células HEp-2	Negativo AC-0	Negativo AC-0
C3	116,55 mg/dL	90-180 mg/dL
C4	17,92 mg/dL	10-40 mg/dL

CPK	67 U/L	20–180 U/L
Anti-Ro	0,6 U/mL	Negativo: < 15 U/mL Indeterminado: 12–25 U/mL Positivo: > 25 U/mL
Anti-La (SSB)	< 0,1 U/mL	Negativo: < 15 U/mL Indeterminado: 12–25 U/mL Positivo: > 25 U/mL
Anti-Sm	< 0,1 U/mL	Negativo: < 15 UI/mL Indeterminado: 12–25 U/mL Positivo >25 UI/ml
Anti-RNP	0,5 UI/mL	Negativo: < 15 UI/mL Indeterminado: 12–25 UI/mL Positivo: >25 UI/mL

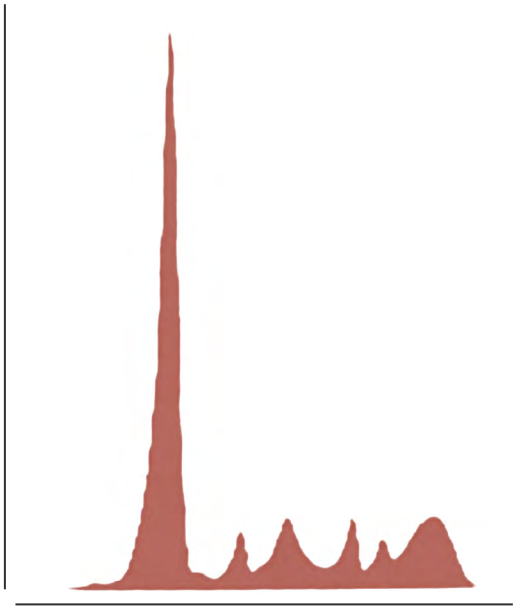
Fuente: elaboración propia

Tabla 3. Perfil hematológico

Paraclínico	Resultado	Valor de referencia
Hemograma: leucocitos	4940 células/mm3	4500–10 000 células/mm3
Hemograma: neutrófilos	3230 células/mm3	1,8–7,8 células/mm3
Hemograma: linfocitos	1270 células/mm3	1–3 células/mm3
Hemograma: monocitos	360 células/mm3	0,3–1 células/mm3
Hemograma: eosinófilos	50 células/mm3	0–0,5 células/mm3
Hemograma: basófilos	30 células/mm3	0–0,1 células/mm3
Hemoglobina	9,2 g/dL	12–16 g/dL
Hematocrito	29,6 %	36,1– 44,3 %
Ancho de distribución eritrocitaria RDW	15,4 %	14,5–15 %
Volumen corpuscular medio	77 fL	80–100 fL
Plaquetas	309 000 células/mm3	150 000–450 000 células/mm3
Ferritina	150 ng/dL	20–400 ng/mL
Saturación de transferrina	29,7 %	Mujeres 15–50 %

Capacidad de combinación de hierro TIBC	250 µg/dL	250-425 µg/dL
Haptoglobina	119 mg/dL	Mujeres entre 12-60 años: 35-250 mg/dL
Ácido fólico	13,6 ng/mL	3,89-26,8 ng/mL
Vitamina B12	572 pg/mL	197-771 pg/mL
Electroforesis de hemoglobina	Fracción HbA: 97,4 % Fracción A2: 2,6 % Fracción F: 0% Fracción HbS: ausente Fracción HbC: ausente	Fracción HbA: 95-98 % Fracción HbA2: 1,5-3,5 % Fracción F: 0-2 % Fracción HbS: ausente Fracción HbC: ausente

Fuente: elaboración propia.



Fracciones	Porcentaje %	Rango de normalidad
Albúmina	59,2 %	55-65 %
Alfa 1	3 %	1-3 %
Alfa 2	7 %	6-10 %
Beta 1	6,0 %	8-14 %
Beta 2	4,3 %	8-14 %
Gamma	14,5 %	12-20 %

Figura 1. Electroforesis de proteínas

Fuente: elaboración propia con resultado aportado por paciente.

RESULTADO GENÉTICO: **POSITIVO**

Se ha identificado una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen *PIEZO1*, asociada a estomatocitosis hereditaria deshidratada.

No se han identificado CNV (variantes en número de copia), patogénicas o probablemente patogénicas que puedan estar relacionados con el fenotipo descrito en esta paciente.

RESULTADOS

Se ha identificado la siguiente variante descrita en la siguiente tabla:

Gen	Variante	Radio alélico (VAF)	Tipo de variante	Cigosidad			Patogenicidad	Referencia
				Caso	Madre	Padre		
PIEZO1 (NM_001142864.4)	c.4050_4051insT (p.Lys1351Ter)	0.5	*nonsense*	Het	Het	-	Probablemente patogénica	-

Se ha empleado la nomenclatura sugerida por HGVS

Figura 2a. Exoma trio

Fuente: resultado aportado por paciente.

RESULTADO GENÉTICO: **POSITIVO**

Se ha identificado una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen *PIEZO1* *(previamente reportada)*, asociada a estomatocitosis hereditaria deshidratada de herencia autosómica dominante.

RESULTADOS

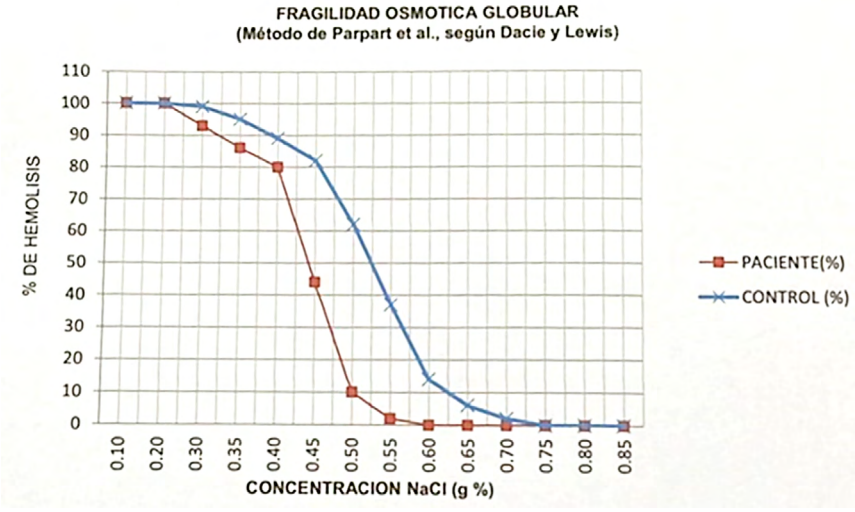
Se ha identificado la siguiente variante en los genes analizados:

Gen	Variante	Tipo de variante	Radio alélico (VAF)	Cigosis	Significado Clínico	Referencia
PIEZO1 (NM_001142864.4)	c.4050_4051insT p.Lys1351Ter	*nonsense*	0.41	Heterocigota	Probablemente patogénica	-

Se ha empleado la nomenclatura sugerida por HGVS

Figura 2b. Secuenciación genómica completa

Fuente: resultado aportado por paciente.



FRAGILIDAD OSMOTICA GLOBULAR

(Método de Parpart et al., según Dacie y Lewis)

% NaCl	PACIENTE(%)	CONTROL (%)	% HEMOLISIS
0.10	100	100	100
0.20	100	100	95 - 100
0.30	93	99	85 - 100
0.35	86	95	75 - 100
0.40	80	89	65 - 100
0.45	44	82	50 - 100
0.50	10	62	40 - 95
0.55	2	37	15- 70
0.60	0	14	0 - 40
0.65	0	6	0 - 10
0.70	0	2	0 - 5
0.75	0	0	0
0.80	0	0	0
0.85	0	0	0

Figura 3. Prueba de fragilidad osmótica

Fuente: resultado aportado por paciente.

Discusión

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A (SPA-3A) es una condición caracterizada por la coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune en asociación con otra enfermedad glandular inmune, excluyendo la enfermedad de Addison y el hipoparatiroidismo, pudiendo incluir otras enfermedades autoinmunes no glandulares (2). Este síndrome forma parte de un grupo amplio de síndromes poliglandulares autoinmunes, que se definen por la combinación de al menos dos enfermedades autoinmunes endocrinas (tabla 4).

En el caso del SPA tipo 3, la enfermedad tiroidea autoinmune puede incluir la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves y se asocia con otras enfermedades autoinmunes no tiroideas (3-4). El SPA-3 no es una entidad única, sino un grupo heterogéneo de combinaciones clínicas; por ello, se han propuesto subtipos o variantes según la segunda enfermedad autoinmune asociada (tabla 5). La identificación de autoanticuerpos específicos puede ser útil para predecir el riesgo de manifestación de la enfermedad y confirmar el diagnóstico de enfermedades autoinmunes sincrónicas (2).

En cuanto a las diferencias clínicas y genéticas entre los subtipos de SPA-3, se han descrito algunas particularidades:

- El subtipo con diabetes tipo 1 (SPA-3A) suele asociarse con un inicio más tardío y un curso más lento de la diabetes, una mayor prevalencia de autoanticuerpos contra GAD65 y un claro predominio femenino (5).
- El subtipo con gastritis autoinmune (SPA-3B) puede requerir dosis más altas de levotiroxina debido a la malabsorción y presenta una mayor frecuencia de anticuerpos contra hormonas tiroideas (6).
- Las variantes con enfermedad celíaca (SPA-3D) también pueden requerir ajustes en la terapia tiroidea a alteraciones en la absorción intestinal (4).

Tabla 4. Síndromes poliglandulares autoinmunes

Característica	SPA tipo 1 (APS-1 / APECED)	SPA tipo 2	SPA tipo 3
Edad de inicio	Infancia o adolescencia	Adolescencia o adultez temprana	Adultez
Genética	Autosómico recesivo (mutación en el gen AIRE)	Poligénico (asociado a HLA-DR3 y DR4)	Poligénico (también asociado a HLA)
Sexo más afectado	Ambos sexos	Predomina en mujeres	Predomina en mujeres
Tríada clásica	1. Candidiasis mucocutánea crónica 2. Hipoparatiroidismo 3. Enfermedad de Addison	1. Enfermedad de Addison 2. Tiroiditis autoinmune 3. Diabetes tipo 1	Tiroiditis autoinmune + otra enfermedad autoinmune no adrenal
Enfermedades endocrinas asociadas	Hipoparatiroidismo Enfermedad de Addison Hipogonadismo DM tipo 1	Enfermedad de Addison DM tipo 1 Tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves	Tiroiditis autoinmune Diabetes tipo 1 Falla ovárica prematura

Enfermedades no endocrinas asociadas	Hepatitis autoinmune Anemia perniciosa Alopecia Vitíligo	Vitíligo Anemia perniciosa Enfermedad celíaca	Igual que SPA tipo 2, pero sin compromiso suprarrenal
Causa endocrinológica clave	Fallo inmune primario (defecto en la tolerancia central)	Desregulación inmune adquirida	Similar al tipo 2, pero con diferentes combinaciones
Prevalencia	Muy raro	Más común que el tipo 1	Poco frecuente, pero más que tipo 1
Diagnóstico	Clínico + genético (mutación en AIRE)	Clínico + autoinmunidad + HLA	Clínico (exclusión de enfermedad de Addison y presencia de tiroiditis)
Tratamiento	Hormonal sustitutivo + antifúngicos	Hormonal sustitutivo según la glándula afectada	Hormonal sustitutivo según la enfermedad

Fuente: elaboración propia adaptado de (3).

Tabla 5. Variantes clínicas del síndrome poliglandular tipo 3

Subtipo SPA tipo 3	Tiroiditis autoinmune (Hashimoto o Graves) +	Otras enfermedades autoinmunes asociadas
Tipo 3A		Diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Hirata, insuficiencia ovárica, hipofisitis linfocítica
Tipo 3B		Anemia perniciosa (gastritis atrófica autoinmune con deficiencia de vitamina B12), enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal
Tipo 3C		Vitiligo y/o alopecia areata y/o otras dermatosis autoinmunes
Tipo 3D		Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, miastenia gravis u otra enfermedad inmunológica sistémica

Fuente: elaboración propia adaptado de (6).

La literatura médica disponible no proporciona datos específicos sobre la incidencia y la prevalencia exactas del SPA-3A en la población general. Sin embargo, Katarzyna *et al.* (1) mencionan que la prevalencia del SPA-3, definido en este estudio como la coexistencia de tiroiditis autoinmune con insuficiencia ovárica primaria (POI), es del 33,7 % en pacientes con POI espontánea con cariotipo 46 XX.

El SPA-3 tiene una asociación significativa con la artritis reumatoide (AR). En la literatura se describe una interacción bidireccional entre la enfermedad tiroidea autoinmune (AITD) y la AR, lo que sugiere que estas condiciones pueden influirse mutuamente en términos de actividad de la enfermedad y manifestaciones clínicas (7).

Los estudios genéticos han demostrado una correlación genética significativa entre la AR y los desórdenes tiroideos autoinmunes, lo que sugiere que ambos pueden compartir vías patogénicas comunes (8). Esta asociación se ha relacionado con mutaciones del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), especialmente de los alelos HLA-DR3 y HLA-DR4, asociados a una respuesta inmune adaptativa alterada, con activación de células T autorreactivas que pueden asociarse a otras patologías inmunológicas, como la AR. Asimismo, se ha descrito que la presencia de desórdenes tiroideos autoinmunes en pacientes con AR puede exacerbar la actividad de la enfermedad y aumentar el riesgo de otras complicaciones, como enfermedades cardiovasculares y dolor crónico generalizado (9).

La coexistencia de estas enfermedades también se ha asociado con una mayor prevalencia de anticuerpos no órgano-específicos, como el factor reumatoide y los anticuerpos anti-CCP, que pueden servir como marcadores predictivos para el desarrollo de enfermedades reumáticas en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (10). Por lo tanto, es importante considerar la evaluación y el monitoreo de la función tiroidea en pacientes con AR para optimizar su manejo clínico (11).

Con respecto a la asociación genética entre estas dos entidades, la literatura describe ciertos polimorfismos de nucleótido único (SNP) y genes que están implicados en la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR y los síndromes poliglandulares autoinmunes. Uno de los genes clave es PTPN22, el cual codifica una proteína tirosina fosfatasa que regula la activación de células T, y cuyo polimorfismo rs2476601 ha mostrado aumentar el riesgo de desarrollar estas enfermedades (SPA y AR). También se menciona el gen CTLA-4, implicado en la regulación de la respuesta inmune, presenta polimorfismos que se asocian con el SPA y la AR, sugiriendo un papel en la pérdida de la tolerancia inmunológica (12).

La vía de señalización del receptor de células T (TCR) también es relevante, ya que se ha identificado que variantes en genes relacionados con esta vía, como PTPRC (CD45) y LCK, están presentes en familias con agregación de enfermedades autoinmunes, incluyendo la AR (13). Estos genes son cruciales para la activación y función de las células T, lo que subraya su papel en la patogénesis de enfermedades autoinmunes.

El influjo de calcio es crucial en el proceso de activación de las células T, pues dirige la cascada de señales que, en última instancia, conduce a la proliferación y diferenciación celular, además de la secreción de citoquinas. Por lo tanto, la respuesta disregulada del calcio en las células T ha sido relacionada con autoinmunidad (14). Algunos estudios, como el realizado por Jairaman *et al*. exploraron el papel de PIEZO1 en la respuesta de los linfocitos T en modelos murinos con enfermedad autoinmune, concluyendo que PIEZO1 restringe selectivamente las células T reguladoras, sin influir en los eventos de activación ni en las funciones de las células T efectoras (15).

Además, el gen AFF3, que facilita la recombinación de cambio de clase de inmunoglobulinas, ha sido identificado como un factor de susceptibilidad para la AR y otras enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que puede influir en la respuesta inmune adaptativa (16).

En conjunto, estos hallazgos resaltan la complejidad de las interacciones genéticas que contribuyen a la asociación entre SPA-3A y AR (SPA3A/D), implicando vías de señalización inmunológica y genes que regulan la activación y función de células T. Estos descubrimientos ofrecen potenciales dianas terapéuticas para el manejo de estas condiciones autoinmunes (17).

La deshidratación hereditaria por estomatocitosis, también conocida como xerocitosis hereditaria, es un trastorno genético raro que afecta la permeabilidad de la membrana de los glóbulos rojos, lo que resulta en anemia hemolítica no inmune. Esta condición se caracteriza por una fuga catiónica no específica en la membrana de los glóbulos rojos, lo que lleva a un aumento del

contenido de sodio, una disminución del contenido de potasio, un aumento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) y del volumen corpuscular medio (MCV), así como una disminución de la fragilidad osmótica. Sin embargo, en algunos casos, la deshidratación eritrocitaria es tan marcada que el VCM disminuye, generando microcitosis. Esto se ha descrito en variantes más severas de la DHS o en situaciones de hemólisis crónica con reticulocitosis compensatoria (18).

La deshidratación hereditaria por estomatocitosis es causada principalmente por mutaciones de ganancia de función en el gen PIEZO1, que codifica un canal iónico mecanosensible (19). Estas mutaciones alteran la regulación del canal, lo que lleva a un aumento del transporte de cationes en las células eritroides (20). Además, se han identificado mutaciones en el gen KCNN4, que codifica el canal de Gardos, como causantes de esta condición en un subconjunto más pequeño de individuos (21).

Clínicamente, la estomatocitosis hereditaria deshidratada se presenta como una anemia hemolítica usualmente compensada con macrocitosis y glóbulos rojos de forma anormal evidentes en el extendido de sangre periférica. También puede estar asociada con pseudohiperpotasemia y edema perinatal transitorio (21). La enfermedad se transmite de manera autosómica dominante y puede variar en severidad, desde anemia leve a moderada, en ocasiones acompañada de ictericia, esplenomegalia y colelitiasis (22).

El diagnóstico se basa en la identificación de las características clínicas y de laboratorio, junto con pruebas genéticas para detectar mutaciones en los genes PIEZO1 y KCNN4 (23). La comprensión de las bases moleculares de esta condición ha mejorado el diagnóstico y el asesoramiento genético, permitiendo una mejor estratificación del riesgo y manejo de los pacientes afectados (24). No se encuentra en la literatura correlación de esta entidad hereditaria con el síndrome de superposición autoinmune, por lo que el presente artículo se distingue por presentar la coexistencia de estas entidades.

Conclusiones

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 3A es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia no están definidas, aparentemente poco frecuente, caracterizada por el compromiso autoinmune tiroideo y pancreático, con subsecuente desarrollo de diabetes mellitus tipo 1, y que se encuentra relacionado con la presentación de otras enfermedades inmunológicas como la artritis reumatoidea, con correlación genética impactando en mayor actividad y complicaciones. No se documenta literatura médica que reporte relación directa entre la estomatocitosis hereditaria deshidratada y el síndrome poliglandular autoinmune, por lo que este reporte de caso es el primero en documentarlo.

Contribuciones de los autores

Natalia González: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); Carolina Herrera: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original); María Clara Ospino: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original); William Rojas: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (revisión y correcciones del borrador).

Implicaciones éticas

Para la escritura de este artículo, se cuenta con el consentimiento informado del paciente.

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la escritura ni publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Uso de inteligencia artificial (IA)

Los autores deben declarar no haber hecho uso de herramientas de inteligencia artificial para la elaboración del manuscrito.

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] Szlendak-Sauer K, Jakubik D, Kunicki M, Skórska J, Smolarczyk R. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 (APS-3) among patients with premature ovarian insufficiency (POI). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;203:61–65. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.023

[2] Fernández Miró M, Colom Comí C, Godoy Lorenzo R. Síndromes pluriglandulares autoinmunes. Med Clin (Barc). 2021;157(5):241–246. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.02.004

[3] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(10):4769–4782. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00602

[4] Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): An expanding galaxy. J Endocrinol Invest. 2023;46:643–665. https://doi.org/10.1007/s40618-022-01994-1

[5] Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, et al. Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese population. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(6):E1043–1050. https://doi.org/10.1210/jc.2011-3109

[6] Vita R, Santaguida MG, Virili C, Segni M, Galletti M, Mandolfino M, et al. Serum thyroid hormone antibodies are frequent in patients with polyglandular autoimmune syndrome type 3, particularly in those who require thyroxine treatment. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:00212. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00212

[7] Conigliaro P, D'Antonio A, Pinto S, Chimenti MS, Triggianese P, Rotondi M, et al. Autoimmune thyroid disorders and rheumatoid arthritis: A bidirectional interplay. Autoimmun Rev. 2020;19:102529. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102529

[8] Liu X, Yuan J, Wang X, Tang M, Meng X, Zhang L, et al. Association between rheumatoid arthritis and autoimmune thyroid disease: evidence from complementary genetic methods. Endocrine. 2023;84:171–178. https://doi.org/10.1007/s12020-023-03571-9

[9] Lichtiger A, Fadaei G, Tagoe CE. Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: Where the twain meet. Clin Rheumatol. 2024;43:895–905. https://doi.org/10.1007/s10067-024-06888-6

[10] Elnady BM, Kamal NM, Shaker RHM, Soliman AF, Hasan WA, Alghamdi HA, et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. Medicine (Baltimore). 2016;95(38):e4336. https://doi.org/10.1097/md.0000000000004336

[11] Emamifar A, Jensen Hansen IM. The influence of thyroid diseases, diabetes mellitus, primary hyperparathyroidism, vitamin B12 deficiency and other comorbid autoimmune diseases on treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: An exploratory cohort study. Medicine (Baltimore). 2018;97(21):e10865. https://doi.org/10.1097/md.0000000000010865

[12] Houcken J, Degenhart C, Bender K, König J, Frommer L, Kahaly GJ. PTPN22 and CTLA-4 polymorphisms are associated with polyglandular autoimmunity. J Clin

Endocrinol Metab. 2018;103(5):1977–1984. https://doi.org/10.1210/jc.2017-02577

[13] Wang Y, Chen S, Chen J, Xie X, Gao S, Zhang C, et al. Germline genetic patterns underlying familial rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome highlight T cell–initiated autoimmunity. Ann Rheum Dis. 2020;79(2):268–275. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215533

[14] Choi SH, Santin A, Myers JT, Kim B-G, Eid S, Tomchuck SL, et al. Piezo1 restrains proinflammatory response but is essential in T-cell–mediated immunopathology. J Leukoc Biol. 2025;117(3):qiae242. https://doi.org/10.1093/jleuko/qiae242

[15] Jairaman A, Othy S, Dynes JL, Yeromin AV, Zavala A, Greenberg ML, et al. Piezo1 channels restrain regulatory T cells but are dispensable for effector CD4+ T cell responses. Sci Adv. 2021;7(28):eabg5859. https://doi.org/10.1126/sciadv.abg5859

[16] Tsukumo S-I, Subramani PG, Seija N, Tabata M, Maekawa Y, Mori Y, et al. AFF3, a susceptibility factor for autoimmune diseases, is a molecular facilitator of immunoglobulin class switch recombination. Sci Adv. 2022;8(34):abq0008. https://doi.org/10.1126/sciadv.abq0008

[17] Orsini EM, Perelas A, Southern BD, Grove LM, Olman MA, Scheraga RG. Stretching the function of innate immune cells. Front Immunol. 2021;12:767319. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767319

[18] Andolfo I, Iolascon A, Russo R. The evolving landscape of hereditary stomatocytosis. Blood. 2025;145(26):3089–3100. https://doi.org/10.1182/blood.2024024294

[19] Andolfo I, Alper SL, De Franceschi L, Auriemma C, Russo R, De Falco L, et al. Multiple clinical forms of dehydrated hereditary stomatocytosis arise from mutations in PIEZO1. Blood. 2013;121(19):3925–3935. https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-482489

[20] Albuisson J, Murthy SE, Bandell M, Coste B, Louis-dit-Picard H, Mathur J, et al. Dehydrated hereditary stomatocytosis linked to gain-of-function mutations in mechanically activated PIEZO1 ion channels. Nat Commun. 2013;4:1884. https://doi.org/10.1038/ncomms2899

[21] Ghesh L, Besnard T, Joubert M, Picard V, Le Vaillant C, Beneteau C. A Gardos channelopathy associated with nonimmune hydrops and fetal loss. Clin Genet. 2022;102(6):543–547. https://doi.org/10.1111/cge.14217

[22] Andolfo I, Russo R, Gambale A, Iolascon A. Hereditary stomatocytosis: An underdiagnosed condition. Am J Hematol. 2018;93(1):107–121. https://doi.org/10.1002/ajh.24929

[23] Carella M, Stewart G, Ajetunmobi JF, Perrotta S, Grootenboer S, Tchernia G, et al. Genomewide search for dehydrated hereditary stomatocytosis (hereditary xerocytosis): Mapping of locus to chromosome 16 (16q23-qter). Am J Hum Genet. 1998;63(3):810–816. https://doi.org/10.1086/302024

[24] Andolfo I, Russo R, Rosato BE, Manna F, Gambale A, Brugnara C, et al. Genotype-phenotype correlation and risk stratification in a cohort of 123 hereditary stomatocytosis patients. Am J Hematol. 2018;93(12):1509–1517. https://doi.org/10.1002/ajh.25276

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1117

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Historia de la Endocrinología

Matilde Mizrachi de Bernal: mujer pionera en investigación de las hormonas en Colombia

Luz Ángela Casas Figueroa[1, 2]

[1]Fundación Valle del Lili, Cali, Valle del Cauca, Colombia.
[2]Universidad ICESI, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

Cómo citar: Casas Figueroa LA. Mujer protagónica pionera en investigación de las hormonas en Colombia: Matilde Mizrachi de Bernal. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026; 13(3):e1117. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.1117

Recibido: 27/Septiembre/2026 **Aceptado:** 30/Septiembre/2026 **Publicado:** 05/Octubre/2026

Resumen

Introducción. Este artículo reconstruye la trayectoria profesional y académica de Matilde Mizrachi de Bernal, médica e investigadora colombiana pionera en endocrinología y en la investigación hormonal en el país. Se destacan sus contribuciones a la investigación científica, la formación médica y el desarrollo de la endocrinología clínica en Colombia.

Contenidos. Tras completar su formación en Medicina Interna en la Universidad del Valle, la doctora Mizrachi realizó entrenamiento científico en Cornell Medical College, donde participó en investigaciones sobre cuantificación hormonal. A su regreso a Colombia, introdujo e implementó técnicas de medición hormonal y se convirtió en una figura central del Laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario del Valle. Sus investigaciones abarcaron alteraciones tiroideas, hipófisis, suprarrenales, infertilidad, prolactina, diabetes y otras condiciones endocrinas. Formó varias generaciones de médicos y especialistas y promovió la atención integral de la diabetes mediante la Fundación Clínica de Diabetes H.U.V. Amanecer.

Conclusiones. El legado de la doctora Mizrachi trasciende sus contribuciones científicas. Contribuyó a institucionalizar la endocrinología clínica y la investigación hormonal en Colombia, fortaleció la formación médica especializada y abrió importantes espacios para las mujeres en la medicina académica.

Palabras clave: Historia de la endocrinología, Endocrinología, Investigación hormonal, Educación médica, Mujeres en la medicina, Colombia.

Destacados

- La doctora Matilde Mizrachi de Bernal fue pionera de la investigación hormonal en Colombia, al introducir y desarrollar técnicas de medición hormonal y contribuir a la consolidación del Laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario del Valle.
- La doctora Mizrachi integró investigación, docencia y atención clínica, formando generaciones de médicos y especialistas y fortaleciendo la endocrinología académica en el suroccidente colombiano.
- El legado de la doctora Mizrachi trascendió la investigación científica: contribuyó a consolidar la endocrinología clínica en Colombia y a ampliar la participación de las mujeres en la medicina académica.

Correspondencia: Luz Ángela Casas Figueroa, Fundación Valle del Lili, Av. Simón Bolívar, Cra. 98 #18-49, Cali, Colombia. Correo-e: luzangelacasas@hotmail.com

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

Matilde Mizrachi de Bernal: A pioneer in hormone research in Colombia

Abstract

Introduction. This article reconstructs the professional and academic trajectory of Matilde Mizrachi de Bernal, a Colombian physician and researcher who pioneered endocrinology and hormone research in the country. It highlights her contributions to scientific research, medical education, and the development of clinical endocrinology in Colombia.

Contents. After completing her training in Internal Medicine at Universidad del Valle, Dr. Mizrachi pursued scientific training at Cornell Medical College, where she conducted research on hormone quantification. Upon returning to Colombia, she introduced and implemented hormone measurement techniques and became a leading figure in the Endocrinology Laboratory at Hospital Universitario del Valle. Her research addressed thyroid disorders, pituitary and adrenal diseases, infertility, prolactin, diabetes, and other endocrine conditions. She trained multiple generations of physicians and specialists and promoted comprehensive diabetes care through the Fundación Clínica de Diabetes H.U.V. Amanecer.

Conclusions. Dr. Mizrachi's legacy extends beyond her scientific contributions. She helped institutionalize clinical endocrinology and hormone research in Colombia, strengthened specialized medical education, and opened important paths for women in academic medicine.

Keywords: History of endocrinology, Endocrinology, Hormone research, Medical education, Women in medicine, Colombia.

Highlights

- Dr. Matilde Mizrachi de Bernal was a pioneer of hormone research in Colombia, introducing and developing hormone measurement techniques and helping establish the Endocrinology Laboratory at Hospital Universitario del Valle.
- Dr. Mizrachi integrated research, teaching, and clinical care, training generations of physicians and specialists while strengthening academic endocrinology in southwestern Colombia.
- Dr. Mizrachi's legacy extended beyond scientific research: she helped consolidate clinical endocrinology in Colombia and contributed to expanding the role of women in academic medicine.

En 1936 en Cali, Colombia, nació Matilde Mizrachi Arrocha, en el seno de una familia que valoraba fuertemente la educación de origen judío. Durante un periodo de su niñez vivió en Argentina, donde asistió a la escuela Carlos Pellegrini; continuó estudiando en Cali, donde terminó con honores su bachillerato en el Liceo Benalcázar. Durante esa formación, tuvo contacto temprano con las plantas y los cultivos, lo cual influyó en su aprecio por la naturaleza y contribuyó a su interés por la investigación y la biología. Al mismo tiempo, se formó con disciplina intelectual y gran sensibilidad cultural.

Ingresó a estudiar medicina en la Universidad del Valle, donde tuvo un desempeño sobresaliente y ocupó siempre los primeros puestos. Durante la etapa universitaria mostró una clara vocación por la investigación, al colaborar en la recolección de plantas para estudios en farmacología y participar activamente en las prácticas hospitalarias y el internado. Se destacó entre las mejores estudiantes de su promoción y se graduó como la única mujer de su cohorte en la Facultad de Medicina de la Universidad del Valle en la década de los años cincuenta, un hecho muy significativo en el contexto de la medicina colombiana (figura 1).

Estudió Medicina Interna en la misma universidad y, con la convicción y la visión de lo que podría aportar en investigación a nuestro país, Matilde viajó a Nueva York para realizar durante tres años su formación científica en la reconocida Cornell Medical College. Allí trabajó en el laboratorio del endocrinólogo Dr. Ralph Peterson y colaboró con Dr. Melvin Horowitz, con quienes desarrolló investigaciones sobre cuantificación hormonal, en particular sobre progesterona. Ese entrenamiento fue fundamental porque, según los textos familiares, las técnicas aprendidas allí fueron posteriormente introducidas y aplicadas en el Laboratorio de Endocrinología de la Universidad del Valle, del que más tarde sería figura central.

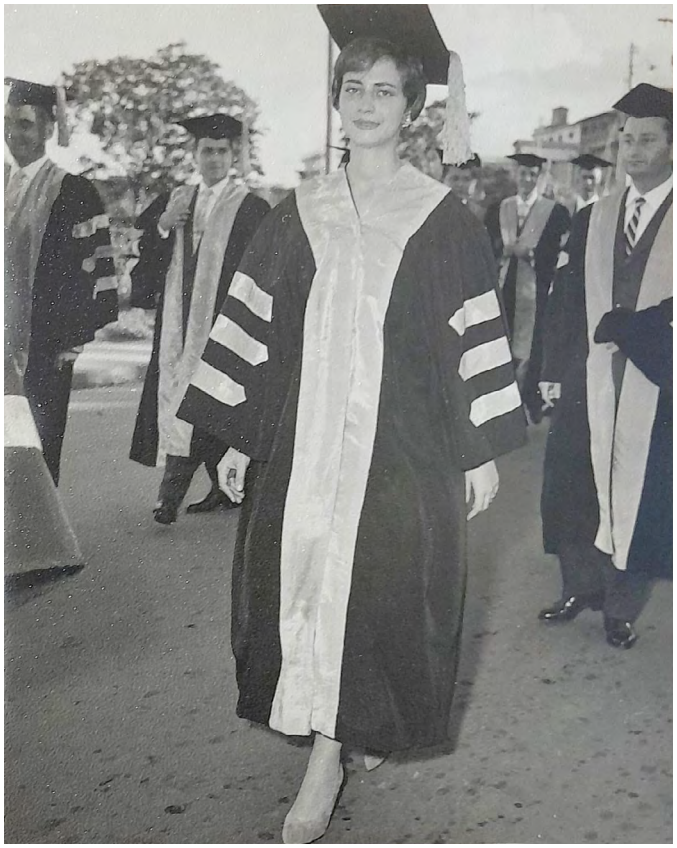


Figura 1. DraMatildeMizrachi

El laboratorio hormonal que inició en el Hospital Universitario del Valle comenzó a convertirse en un referente para los estudios de investigación y fue referenciado para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (INH). Sus montajes en el laboratorio empezaron desde el RIA y continuaron hasta las técnicas más recientes disponibles para la medición de hormonas. Se trabajaba con hormonas marcadas con yodo y se contaba con los instrumentos utilizados en la época para su cuantificación, tanto mediante radiación beta como gamma. Se formaron múltiples personas bajo su orientación, a quienes enseñó las técnicas utilizadas en el laboratorio en ese momento, ya que solo se contaba con dos o tres laboratorios dirigidos por hombres endocrinólogos a nivel nacional, ubicados en Bogotá. Matilde fue una pionera como mujer en este campo y tuvo un papel protagónico en la enseñanza de las técnicas de medición hormonal y su implementación (1).

Se vinculó a la Universidad del Valle como docente de Endocrinología en el Departamento de Medicina Interna en 1966 y asumió la jefatura del laboratorio de endocrinología. Además, colaboró con la asistencia de pacientes de bajos recursos en el Hospital Universitario del Valle. La academia era muy importante para ella y la consideraba un eje central de su enseñanza, así como la disciplina y la responsabilidad que transmitía a sus alumnos, tanto de pregrado, como residentes o estudiantes de especialidad en medicina interna y ginecoobstetricia, y de segunda especialidad en endocrinología y rotantes externos.

Consolidó una plataforma de investigación clínica endocrina con diferentes investigadores reconocidos en el ámbito de las patologías endocrinas, como las alteraciones tiroideas, la infertilidad, la prolactina, la hipófisis, la suprarrenal y la diabetes. Entre ellos, destaco al doctor Eduardo Gaitán, endocrinólogo reconocido mundialmente

por sus investigaciones sobre bociógenos, quien fue motivo de un escrito en esta revista (2); el doctor Edgar Cobo, ginecoobstetra del área reproductiva, entre otros.

Igualmente, creó en 1986 la Fundación Clínica de Diabetes H.U.V Amanecer (Hospital Universitario del Valle), con el objetivo de prevenir y controlar la diabetes en el suroccidente del país, atendiendo a este tipo de población y con carácter social. Además, consideró en su filosofía que la educación en el diabético era un pilar fundamental para mejorar su condición y minimizar las complicaciones tanto agudas como crónicas, así como para brindar una atención integral. Esto se acompañó con la creación de una página web, que fue muy innovadora para ese momento, y la publicación del libro Manual del diabético.

De la misma manera, es importante la frase de Matilde, publicada en una de las entrevistas realizadas en el periódico El País en los años noventa, y que debería formar parte de las políticas de salud: "es necesario realizar esfuerzos coordinados para prevenir la obesidad y el sobrepeso especialmente en los niños". También expresó que "no solo se requiere de una mejor planeación ambiental de los espacios públicos para caminar y de sitios para la recreación, sino también de estrategias legales para modificar la industria de alimentos, pues las intervenciones puntuales de los problemas multifactoriales resuelven solo una parte del problema" (3).

Su trabajo recibió reconocimientos importantes, como el Premio Beneficencia del Valle a la Investigación Científica "Hernán Saavedra Racines", en 1984; el Premio Nacional de la Ciencia de la Fundación Alejandro Ángel Escobar, en 1987, por el trabajo Hiperprolactinemia: estudios clínicos, endocrinológicos, radiológicos y terapéuticos; y el reconocimiento por Radionización de las hormonas tiroideas en yodo 125 para uso en radioinmunoensayo. Fue distinguida como profesora emérita de la Universidad del Valle en 1988. A estos se suman, entre otros, el reconocimiento del Colegio Médico del Valle por su obra Inmunología básica y su aplicación clínica; el de la Alcaldía de Santiago de Cali, en 2003; el otorgado a grupos registrados en Colciencias, en 2006; el homenaje a 100 mujeres destacadas del siglo XX en el Valle en el ámbito científico, de la Consejería Presidencial para la Equidad de la Mujer, en 2010; el reconocimiento "A toda una vida", de la Asociación Colombiana de Endocrinología, en 2020, y otros otorgados por diferentes instancias de la propia Universidad del Valle.

La Asociación Colombiana de Endocrinología inició la creación de los diferentes capítulos a nivel nacional en 1992, comenzando por el capítulo del Caribe (4). En 1993, la doctora Matilde fue la primera presidenta del naciente capítulo Suroccidental.

La documentación pública disponible en línea confirma, además, que Matilde mantuvo una actividad académica prolongada en la Universidad del Valle, un liderazgo en el área de investigación y un vínculo académico, incluso en etapas posteriores a su jubilación. PubMed registra publicaciones con su afiliación al Departamento de Medicina Interna y Endocrinología de la Universidad del Valle, concretamente en revistas como el Journal of Clinical Investigation, el American Journal of Obstetrics and Gynecology, así como capítulos en libros editados por la Universidad del Valle y la editorial Manual Moderno (5). Estas publicaciones abordan temas relacionados con la secreción de oxitocina y vasopresina en humanos, estudios en la secreción de hormonas neurohipofisiarias y suprarrenales, urgencias endocrinas, diabetes, autoinmunidad tiroidea y tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, que fue incluido en el 2004 como parte del tamizaje por parte del Ministerio de Salud colombiano (6).

Se retiró después de la pandemia del Covid-19, dejando un legado en muchos aspectos importantes: pionera de la endocrinología clínica y académica en Cali y Colombia; médica brillante, líder e investigadora; fundadora del laboratorio de hormonas, con reconocimiento internacional; docente que influyó positivamente en sus alumnos y fomentó la academia y la investigación; y analítica, con liderazgo feminista en una época en la que la participación de las mujeres en la medicina académica todavía era excepcional. Esta reconstrucción sugiere que su legado no fue solamente científico, sino también formativo e institucional, al haber contribuido a consolidar una tradición de endocrinología clínica, investigación hormonal y docencia especializada en el suroccidente colombiano y en Colombia.

Implicaciones éticas

La autora no tiene implicaciones éticas por declarar.

Financiación

La autora no recibió financiación para la escritura o publicación de este artículo.

Conflicto de interés

La autora no tiene conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Uso de inteligencia artificial (IA)

No se usó inteligencia artificial en la escritura o publicación de este artículo.

Declaración de datos

No hay datos que se hayan publicado previamente en acceso abierto. Para cualquier consulta relacionada con los contenidos de este artículo, se sugiere contactar a la autora de correspondencia.

Referencias

[1] Forero Caballero H. Especialidades clínicas, medicina interna, salud pública y social. En: Forero Caballero H. Momentos históricos de la medicina colombiana. Bogotá: Prismagraf; 2011. p. 466–551. https://repositorio.unal.edu.co/bitstreams/19180529-15c6-44e5-9504-c3aece3767f9/download

[2] Jubiz Hazbún W. Semblanza de Eduardo Gaitán Marulanda y sus estudios sobre el bocio endémico. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2025;12(4):e1014. https://doi.org/10.53853/encr.12.4.1014

[3] Mizrachi de Bernal M. ¿Dulce verdad? El País [Internet]. 2011 abr 21 [citado 2026 oct 2]. https://www.asocana.org/modules/documentos/vistadocumento.aspx?id=9308

[4] Páez-Talero A, Tovar H. Historia de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2022;9(3):e766. https://doi.org/10.53853/encr.9.3.766

[5] Jácome Roca A, editor; Ardila Ardila E, Casas Figueroa LA, editores asociados. Fisiología endocrina. 4a ed. Bogotá: Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo; Editorial Manual Moderno; 2017. Biblioteca USCO

[6] Bermúdez AJ, Hernández de Calderón LS, González NE. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito: vigilancia por el laboratorio [Internet]. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Subdirección de Red Nacional de Laboratorios, Grupo de Genética; 2004 [citado 2026 oct 2]. https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/tamizaje-neonatal-hipotiroidismo-congenito.pdf

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes



minimed | Medtronic

Sistema de bomba de insulina

MiniMed™ 780G

con tecnología SmartGuard™

Más control. Menos esfuerzo.

El único sistema con **tecnología de detección de comidas*** que proporciona ajustes y correcciones automáticos† basado en los niveles de glucosa del sensor **cada 5 minutos§**



El 94% de los usuarios están satisfechos con el impacto que el sistema **MiniMed™ 780G tiene en su calidad de vida**[1]

Ayuda a alcanzar un 80% del Tiempo en Rango[2]

Diseñado para la vida real, cuando los conteos de carbohidratos **no siempre son exactos.**

Conozca más de nuestro Sistema Minimed™ 780G

Visíte: **www.rlm.medtronicacademy.com/diabetes**

* La administración de un bolus 15 o 20 minutos antes de una comida permite mejorar significativamente el control posterior a la comida. Recomendamos administrar bolus antes de las comidas.
† Se hace referencia a la función Autocorrección que brinda asistencia con los bolus. Puede administrar todas las dosis de corrección automáticamente sin interacción del usuario. Esta función se puede activar y desactivar.
§ Se hace referencia a la función SmartGuardTM. Los resultados pueden variar según la persona.
** Para acceder a la función SmartGuardTM, se necesita una lectura
de glucosa en sangre (GS). Si las alertas de glucosa y las lecturas del sistema de MCG no coinciden con los síntomas, use un medidor de GS para tomar decisiones sobre el tratamiento de la diabetes.
1. Datos de archivo de Medtronic: encuesta a usuarios de MiniMedTM 780G realizada entre abril y mayo de 2021 en Reino Unido, Suecia, Italia, Países Bajos y Bélgica. N = 789.
2. Arrieta A. et al, Diabetes Obes Metab. 2022;24(7):1370-1379

©2026 Medtronic. Reservados todos los derechos. Medtronic, el logo de Medtronic y Otros, son en conjunto, marcas registradas de Medtronic.

Volumen 13, número 3 de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3.988

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Consensus

Clinical management of homozygous familial hypercholesterolemia: Perspectives from an expert panel

Álvaro J Ruiz[1], Rafael Campo-Torrenegra[2], Claudia Monsalve-Arango[3], Mauricio Coll-Barrios[4], Julián Gil-Forero[5], Juan E. Gómez-Mesa[6], Harry Pachajoa[6, 7], Carolina Rivera[8], Alejandro Roman-Gonzalez[9], Martha L. Tamayo[1], Hernando Vargas-Uricoechea[10]

[1]Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
[2]Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga, Colombia
[3]Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
[4]Colegio Sociedad Colombiana de Endocrinología Pediátrica, Bogotá, Colombia
[5]Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
[6]Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia
[7] Universidad Icesi, Cali, Colombia
[8]Fundación Cardioinfantil, Bogotá, Colombia
[9]Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
[10]Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

How to cite this article: Ruiz AJ, Campo-Torrenegra R, Monsalve-Arango C, Coll-Barrios M, Gil-Forero J, Gómez-Mesa JE, et al. Clinical management of homozygous familial hypercholesterolemia: Perspectives from an expert panel. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(3):e988. https://doi.org/10.53853/encr.13.3.988

Submitted: 01/Septiembre/2025 **Accepted:** 23/Enero/2026 **Published:** 21/Septiembre/2026

Abstract

Introduction: Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare but severe genetic disorder characterized by extremely elevated LDL-C levels from birth, leading to accelerated atherosclerosis and premature cardiovascular disease. Despite advances in lipid-lowering therapies, the evidence guiding clinical practice remains heterogeneous, highlighting the need for an expert consensus to synthesize available data and provide practical recommendations.

Objective: This narrative review aims to unify current medical evidence to guide the management of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH). Through a multidisciplinary expert consensus, the panel seeks to synthesize the available scientific information on HoFH. The main objective is to provide the medical community with practical, clear recommendations to optimize patient care, emphasizing three fundamental areas:

Highlights

- HoFH is a rare, life-threatening disorder requiring early diagnosis and intervention.
- This review integrates expert consensus with evidence on diagnostic and therapeutic strategies.
- It provides practical recommendations for clinicians managing HoFH in both adult and paediatric populations.

Correspondence: Álvaro J Ruiz, Carrera 7 # 40-62, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
E-mail: aruiz@javeriana.edu.co

E-ISSN: 2805-5853 | L-ISSN: 2389-9786

improving the accuracy of early diagnosis, structuring comprehensive clinical management, and evaluating the effectiveness of emerging therapies. Ultimately, the panel's goal is to support actions to reduce the risk of premature cardiovascular disease, as well as to standardize the care of HoFH.

Methodology: This narrative review was developed through a multidisciplinary consensus process. Experts in internal medicine, cardiology, endocrinology, paediatrics, and medical genetics defined key topics, drafted sections according to their expertise, and iteratively refined the content through collaborative discussions. Evidence was selected pragmatically, based on clinical relevance and applicability, to inform diagnosis, management, and emerging therapies for HoFH.

Results: The review addresses major domains in the care of HoFH, including clinical and genetic diagnosis, differential diagnosis, cascade screening, cardiovascular risk assessment, and therapeutic approaches. Both non-pharmacological and pharmacological interventions are discussed, from statins and ezetimibe to lomitapide, evinacumab, and novel emerging therapies. Special populations such as paediatric patients and pregnant women are also considered. Additionally, the review highlights the social and public health impact of HoFH, emphasizing the importance of early detection and equitable access to advanced therapies.

Conclusions: HoFH is more prevalent than previously recognised and requires early diagnosis and comprehensive management. This consensus synthesizes expert experience and current evidence to provide practical guidance for clinicians. By integrating pharmacological, non-pharmacological, and genetic strategies, it aims to improve outcomes and reduce the cardiovascular burden of HoFH.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, Cascade screening, Lipid-lowering therapy, Lomitapide, Evinacumab.

Manejo clínico de la hipercolesterolemia familiar homocigótica: perspectivas de un panel de expertos

Resumen

Introducción: la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) es un trastorno genético raro pero grave, caracterizado por niveles extremadamente elevados de cLDL desde el nacimiento, lo que conduce a aterosclerosis acelerada y enfermedad cardiovascular prematura. A pesar de los avances en las terapias hipolipemiantes, la evidencia que guía la práctica clínica sigue siendo heterogénea, lo que resalta la necesidad de un consenso de expertos que sintetice la información disponible y ofrezca recomendaciones prácticas.

Objetivo: esta revisión narrativa tiene como fin unificar la evidencia médica actual para guiar el manejo de la hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). Mediante un consenso multidisciplinario de expertos, el panel busca sintetizar la información científica disponible sobre la HFHo. El objetivo principal es ofrecer a la comunidad médica recomendaciones prácticas y claras que optimicen el cuidado de los pacientes, con énfasis en tres áreas fundamentales: mejorar la precisión del diagnóstico temprano, estructurar un manejo clínico integral y evaluar la efectividad de las nuevas terapias emergentes. El panel aspira a apoyar acciones para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura, así como a estandarizar la atención de la HFHo.

Métodos: esta revisión narrativa se desarrolló mediante un proceso de consenso multidisciplinario. Expertos en medicina interna, cardiología, endocrinología, pediatría y genética médica definieron los temas clave, elaboraron secciones de acuerdo con su experiencia y refinaron el contenido de manera iterativa a través de discusiones colaborativas. La selección de evidencia se basó en la relevancia clínica y su aplicabilidad para informar el diagnóstico, el manejo y las terapias emergentes de la HFHo.

Destacados

- La HFHo es un trastorno raro y potencialmente letal que requiere diagnóstico temprano.
- Esta revisión integra el consenso de expertos y la evidencia actual sobre diagnóstico y tratamiento.
- Proporciona recomendaciones prácticas para el manejo de la HFHo en adultos y la población pediátrica.

Resultados: la revisión aborda los principales aspectos del manejo de la HFHo, incluyendo el diagnóstico clínico y genético, el diagnóstico diferencial, la detección en cascada, la evaluación del riesgo cardiovascular y las estrategias terapéuticas. Se discuten intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, desde estatinas y ezetimiba hasta lomitapide, evinacumab y nuevas terapias en investigación. También se consideran poblaciones especiales como niños y mujeres embarazadas. Además, se destaca el impacto social y en salud pública de la HFHo, subrayando la importancia de la detección temprana y del acceso equitativo a terapias avanzadas.

Conclusiones: la HFHo es más prevalente de lo previamente estimado y requiere diagnóstico temprano y manejo integral. Este consenso sintetiza la experiencia clínica y la evidencia actual para ofrecer orientaciones prácticas a los profesionales de la salud. Al integrar estrategias farmacológicas, no farmacológicas y genéticas, busca mejorar los desenlaces y reducir la carga cardiovascular de la HFHo.

Palabras clave: hipercolesterolemia familiar, colesterol LDL, detección en cascada, terapia hipolipemiante, lomitapide, evinacumab.

Introduction

Dyslipidemias are metabolic disorders characterised by abnormalities in the levels of cholesterol, triglycerides, or both, and represent a major risk factor for cardiovascular disease and overall health (1). From a genetic perspective, they can be classified into two broad categories: polygenic dyslipidemias, which result from the combined effect of multiple common DNA variants, and monogenic dyslipidemias, which are caused by rare pathogenic variants that disrupt the function of key proteins, thereby producing distinct clinical phenotypes (2). To date, 25 forms of monogenic dyslipidemias have been described, each associated with characteristic alterations in plasma lipid fractions, including elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides, or other lipid parameters.

Among these, familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most prevalent and clinically significant. FH is a genetic disorder defined by persistently elevated LDL-C levels that lead to a 20-fold increase in cardiovascular risk compared with the general population. Patients frequently develop premature atherosclerosis, sometimes manifesting before the age of 20 (3-4). FH exists in two main forms: heterozygous FH (HeFH), with an estimated prevalence of 1 in 300 individuals, typically caused by a pathogenic variant in one allele of an FH-related gene; and the rarer homozygous FH (HoFH), affecting fewer than 1 in 300.000 individuals, in which both alleles harbour pathogenic variants. HoFH is associated with a markedly severe phenotype, LDL-C levels often exceeding 500 mg/dL, and dramatically increased risk of premature cardiovascular disease compared with HeFH (3, 5).

Given the severity and complexity of HoFH, its early recognition and aggressive management are essential to reduce morbidity and mortality. However, major challenges remain, including underdiagnosis, delayed initiation of therapy, limited access to advanced treatments, and significant regional disparities in care. This review provides an updated and comprehensive synthesis of the genetic basis, clinical features, diagnostic approaches, and current therapeutic strategies for HoFH, with a particular focus on evidence relevant to Latin America. By integrating clinical, molecular, and therapeutic perspectives, we aim to support clinicians in improving the detection, management, and long-term outcomes of patients affected by this life-threatening condition.

Methodology

This narrative review was developed through a structured, multidisciplinary expert consensus process with a specific focus on its applicability to Latin American healthcare settings. The author group included specialists in internal medicine,

cardiology, endocrinology, paediatrics, and medical genetics, all with extensive experience in the diagnosis and management of familial hypercholesterolemia in the region.

An initial consensus meeting defined the scope, key clinical questions, and thematic structure of the manuscript. Subsequently, relevant literature was identified through targeted searches of major biomedical databases (including PubMed/MEDLINE and Scopus), complemented by a manual review of reference lists from key guidelines, consensus statements, and landmark clinical trials. No formal date or language restrictions were applied.

Evidence was selected pragmatically based on methodological quality, clinical relevance, and potential applicability to Latin American contexts. Given the rarity of homozygous familial hypercholesterolemia and the limited number of region-specific studies, international evidence was prioritized when robust and was critically interpreted in consideration of regional factors such as healthcare system heterogeneity, access to advanced therapies, diagnostic availability, and socioeconomic constraints.

Draft sections were prepared by expert subgroups according to their areas of expertise and were subsequently reviewed in iterative rounds by the full author panel. Discrepancies were resolved through discussion until consensus was achieved. This approach allowed the integration of global evidence with expert clinical experience from Latin America to generate context-sensitive recommendations.

Epidemiology

Early epidemiological studies, based solely on clinical and laboratory criteria, and without genetic or molecular testing, estimated the prevalence of familial hypercholesterolemia (FH) at approximately 1 in 500 individuals in the general population. Clinical diagnosis relied on elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), family history, and typical clinical manifestations (6-7).

With the introduction of molecular diagnosis, recent studies have demonstrated higher prevalence rates. For heterozygous FH (HeFH), prevalence has been reported at around 1 in 208 individuals (8-9). A meta-analysis including over 11 million participants found, based on genetic criteria, a prevalence of 1 in 300 in the general population (10). Diagnosis based solely on clinical features shows low sensitivity, as tendon or cutaneous xanthomata, highly specific signs, are present in only 5–60% of patients depending on age. This discrepancy accounts for the differences between clinically and genetically derived prevalence estimates (table 1), with genetic testing revealing cases even in individuals without typical phenotypic features (8-9, 11).

Genetic testing for FH has an estimated sensitivity of 60–80%, suggesting that the true prevalence may be even higher. Globally, the prevalence of HeFH and homozygous FH (HoFH) has been estimated at 1:300 and 1:360.000, respectively, with higher frequencies in populations with founder effects, such as French Canadians, Afrikaners in South Africa, and Lebanese Christians (12-13).

The true prevalence of HoFH varies according to the diagnostic approach, given the wide phenotypic spectrum. Molecular criteria may increase case detection, including individuals with milder phenotypes. Notably, the absence of pathogenic variants does not exclude the diagnosis when clinical features are compatible (13-14). Assuming a prevalence of 1 in 300.000 in a global population of 7 billion, approximately 23.000 cases would be expected worldwide; most are likely concentrated in less affluent regions with high rates of consanguinity or founder effects, where the disease remains largely underdiagnosed or untreated (15-16).

The updated *European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Statement* on HoFH estimated that about 30.000 people worldwide were living with the condition in 2020, with a prevalence ranging from 1:250.000 to 1:360.000. For Latin America and the Caribbean, estimates range between 1.818 and 2.615 patients (17). Major challenges include: (i) underdiagnosis, with recognition of fewer than 5% of cases; (ii) delayed diagnosis, with a mean age of 12 years; (iii) cardiovascular or valvular involvement already present in about 10% of patients at the time of detection; and (iv) insufficient treatment,

with LDL-C targets achieved in fewer than 5% of cases. In light of this scenario, the EAS has emphasised the urgent need to strengthen detection, recognition, and treatment strategies through clinical guidelines and comprehensive care models (17).

Table 1. Estimated prevalence of familial hypercholesterolemia according to diagnostic criteria

Diagnostic approach	Population studied	Estimated prevalence	Comments
Clinical (biochemical and family history criteria)	General population	1:500	Underestimates prevalence; low sensitivity and depends on physical findings (xanthomata present in 5–60% of cases).
Genetic (molecular testing)	General population	1:300	Higher diagnostic accuracy and identifies individuals without a classical phenotype.
Heterozygous FH (HeFH)	General population	1:208 – 1:300	Varies by region and diagnostic criteria.
Homozygous FH (HoFH)	Global population	1:250.000 – 1:360.000	Higher frequency in founder populations (French Canadians, Afrikaners, Lebanese Christians).
Expected HoFH cases (global estimate)	~7 billion inhabitants	~23.000	Mostly concentrated in regions with high rates of consanguinity and limited access to diagnosis/ treatment.

Source: Own elaboration.

Genetic basis

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal semidominant disorder. Individuals carrying a pathogenic variant in a single allele—i.e., those with monoallelic or heterozygous FH—exhibit an abnormal biochemical phenotype and, in some cases, clinical features suggestive of the condition (17). Conversely, carriers of biallelic or homozygous variants show a more severe elevation of LDL-cholesterol (LDL-C) and earlier, more pronounced clinical manifestations (17).

To date, four genes have been confirmed as causative: *LDLR* (LDL receptor), *APOB* (apolipoprotein B), *PCSK9* (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), and *LDLRAP1* (LDL receptor adaptor protein 1). Pathogenic variants in *LDLR* account for the majority of cases (11, 18), followed by *APOB*, *PCSK9* and, less frequently, *LDLRAP1* (14) (table 2).

Table 2. Genotype–phenotype correlation in familial hypercholesterolemia

Gene	Type	Phenotype
LDLR	Heterozygous	▪ LDL-C elevation >190 mg/dL. ▪ Increased risk of premature coronary heart disease. ▪ Progressive development of xanthomas and xanthelasmata.
	Homozygous or compound heterozygous	▪ Untreated adults may exhibit LDL-C levels >500 mg/dL. ▪ Early appearance of xanthelasmata, tendon and interdigital xanthomas. ▪ Severe coronary artery disease, often manifesting during the third decade of life. ▪ Limited statin efficacy, as treatment relies on the upregulation of functional hepatic LDL receptors.
APOB	Heterozygous	▪ Associated with lower LDL-C levels and a milder phenotype than LDLR-related HeFH.
	Homozygous or compound heterozygous	▪ Clinical presentation resembles LDLR-related HeFH. ▪ Less severe phenotype than LDLR-related HoFH, with lower LDL-C levels and later onset of coronary heart disease.
PCSK9	Heterozygous	▪ Associated with lower LDL-C levels and a milder phenotype than LDLR-related HeFH. ▪ Severe, early-onset FH may occur in individuals with a whole-gene duplication.
	Homozygous or compound heterozygous	▪ Presentation is similar to LDLR-related HeFH. ▪ Less severe phenotype than LDLR-related HoFH, with lower LDL-C levels and later onset of coronary heart disease.
LDLRAP1	Homozygous or compound heterozygous	▪ Clinical features resembling LDLR-related HoFH: LDL-C >500 mg/dL, early-onset coronary heart disease, aortic valve stenosis, and childhood development of planar, tuberous or tendon xanthomas. ▪ Variable response to treatment; advanced therapies or LDL apheresis may be required.

Source: Own elaboration.

Most patients carry two pathogenic variants, either within the same gene (monogenic) or across two different genes (digenic). Based on their genetic configuration, the following categories are recognised:

- **Homozygotes:** Identical variants in both alleles of the same gene.
- **Compound heterozygotes:** Distinct variants in both alleles of the same gene.

- **Double heterozygotes:** Variants in two different FH-associated genes.

A rare form, termed autosomal recessive FH, results from biallelic variants in LDLRAP1, representing <1% of cases (13, 18-20) (table 3).

Table 3. Genetic nomenclature of familial hypercholesterolemia (FH)

Traditional clinical terminology	Precise genetic nomenclature	Comments
Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): A general term encompassing a spectrum of genetic diagnoses	**1. Biallelic semidominant monogenic FH (single gene)** (a) Defined by causal genes: · *LDLR*-related → accounts for 85–90% of variants · *APOB*-related → accounts for 5–10% of variants · *PCSK9*-related → accounts for 1–3% of variants (b) Defined by the nature of the variants: · Two identical variants → formerly "true/simple HoFH" · Two different variants in the same gene → formerly "compound heterozygous HoFH"	Represents the most frequent form of HoFH.
	2. Biallelic semidominant digenic FH (two causal genes) (a) Defined by causal genes: · *LDLR* + *APOB* → 90–95% of digenic cases · *LDLR* + *PCSK9* → 2–5% of digenic cases · *APOB* + *PCSK9* → <2% of digenic cases (b) Defined by the nature of the variants: · Two different variants in two different genes → formerly "double heterozygous FH"	Rare compared with monogenic HoFH; phenotype can vary according to gene combination.
	3. Autosomal recessive biallelic FH (single gene, recessive inheritance) Parents are true heterozygous carriers with normal biochemical and clinical phenotypes. (a) Defined by causal genes: · *LDLRAP1*-related → accounts for all cases and represents <1% of all HoFH cases (b) Defined by the nature of the variants: · Two identical variants → formerly "true/simple ARH" · Two different variants in the same gene → formerly "compound heterozygous ARH"	Extremely rare form; all patients have *LDLRAP1*-related variants.

Source: Own elaboration.

LDLR gene

The *LDLR* gene, located on chromosome 19p13.2, encodes the LDL receptor. Approximately 90% of FH cases are attributed to pathogenic variants in *LDLR*, with over 1.700 mutations identified (21-22).

Brown and Goldstein demonstrated that LDL binding to fibroblasts suppresses cholesterol synthesis through HMG-CoA reductase inhibition (23-24). They later described receptor-mediated endocytosis using *LDLR* as a prototypical model (25).

Pathogenic variants are conventionally classified according to residual receptor activity:

- **Null mutations:** <2% activity.
- **Defective mutations:** 2–25% activity (26).

Homozygous carriers of null mutations typically present with extremely high LDL-C levels and poor clinical outcomes (27). In HeFH, clinical expression depends on the type of mutation and the residual receptor activity provided by the healthy allele (27).

APOB gene

Located on 2p24.1, and comprising 12 exons, APOB encodes the main apolipoprotein of chylomicrons and LDL. Two isoforms exist: apoB48 (intestine) and apoB100 (liver) (28). Pathogenic variants in APOB account for 5–10% of FH cases (28). These mutations produce apoB molecules with impaired LDLR binding capacity, leading to reduced LDL-C clearance and hypercholesterolemia (29-30).

PCSK9 gene

Located on 1p32.3, *PCSK9* encodes a serine protease that promotes LDL receptor degradation, thereby increasing circulating LDL-C levels (31).

Overexpression of PCSK9 reduces LDLR availability, while inactivating mutations prevent receptor degradation (32).

- **Gain-of-function mutations:** Account for 1–3% of FH cases, markedly elevating LDL-C.
- **Loss-of-function mutations:** Significantly reduce LDL-C and confer cardiovascular protection (6, 33).

LDLRAP1 gene

Located on 1p36.11, *LDLRAP1* encodes the LDL receptor adaptor protein 1, required for clathrin-mediated internalisation of LDLR (36). Biallelic variants cause autosomal recessive FH, a very rare form (<1% of cases) (34).

Defective *LDLRAP1* function impairs LDLR trafficking in hepatocytes, resulting in elevated LDL-C (35).

Other genes

Occasional mutations have been described in *STAP1*, *APOE*, and *PNPLA5*, although their contribution to FH appears to be less significant (8).

Clinical presentation

The phenotype of HoFH typically manifests early in life. Clinical features can be categorised into clinical stigmata, laboratory findings, and cardiovascular complications. The classical triad consists of markedly elevated cholesterol, xanthomas, and premature cardiovascular disease (36).

Clinical stigmata: Patients may present with premature corneal arcus (generally before 45 years of age), cutaneous xanthomas, and tendon xanthomas located on extensor surfaces such as the elbows, wrists, knees, and buttocks. Compared with HeFH, xanthomas are more prevalent in HoFH. Achilles tendon hypertrophy, detectable by palpation, is highly suggestive; a thickness >9 mm on radiography is included among the diagnostic criteria of some societies. Xanthomas may regress with lipid-lowering therapy. In a Colombian study of 36 HoFH patients, tendon xanthomas were reported in 26 cases, corneal arcus in 19, and xanthelasmata in 7. Regarding cardiovascular severity, 14 patients developed coronary artery disease, followed by aortic and carotid stenosis in 9 and 8 cases, respectively, and 2 patients experienced a stroke (37) (figures 1 and 2).

Laboratory findings: HoFH is usually characterised by LDL-C >500 mg/dL. However, fasting LDL-C >370 mg/dL is considered highly suggestive and warrants further diagnostic evaluation (36).

Complications: The persistent elevation of LDL-C results in early-onset coronary artery disease and aortic valve stenosis. Additional manifestations of atherosclerosis include aortic aneurysm, peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease. According to the LDL-C accumulation hypothesis, the mean age of coronary artery disease onset in HoFH patients is approximately 11 years, with cases documented even in the first decade of life (36, 38).



Figure 1. Clinical stigmata of familial hypercholesterolemia (FH)

Note. A. Corneal arcus. B. Bilateral Achilles tendon xanthoma. C–E. Cutaneous xanthomas in different locations.

Source: Own elaboration.

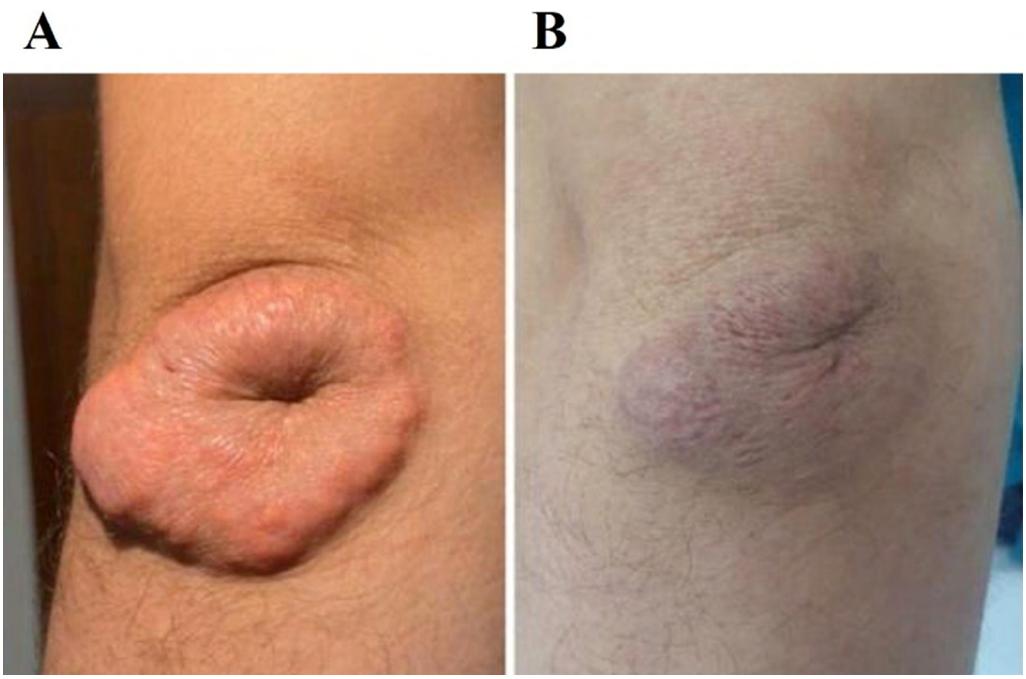


Figure 2. Clinical stigmata of familial hypercholesterolemia (FH)

Note. A. Tendinous xanthoma of the elbow. B. Regression of the xanthoma following LDL-C reduction with pharmacological therapy.

Source: Own elaboration.

Clinical diagnosis

Familial hypercholesterolemia (FH) can be diagnosed through standardised clinical scoring systems and genetic confirmation. The most widely used scoring tool is the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Criteria (36) (table 4).

This system allocates points according to:

- LDL-cholesterol (LDL-C) levels.
- Personal or family history of hypercholesterolemia or premature atherosclerotic disease.
- Physical stigmata such as tendon xanthomas or corneal arcus.

Interpretation of the score is as follows:

- 3–5 points: possible FH.
- 6–8 points: probable FH.
- >8 points: definite FH

Table 4. Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria for the clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia

Criterion	Points
Family history	
First-degree relative with premature coronary artery disease (men <55 years; women <60 years), or LDL-C above the 95th percentile.	1
First-degree relative with tendon xanthomas and/or corneal arcus, or a child <18 years with LDL-C >95th percentile.	2
Clinical history	
Patient with premature coronary artery disease (men <55 years; women <60 years).	2
Patient with premature cerebral or peripheral vascular disease.	1
Physical examination	
Tendon xantomas.	6
Corneal arcus before age 45.	4
LDL-C levels (mg/dL)	
≥330	8
250–329	5
190–249	3
155–189	1
DNA analysis	
Functional pathogenic variant in LDLR, APOB, or PCSK9	8

Source: Own elaboration based on published DLCN criteria.

Updated diagnostic criteria (EAS 2023)

The European Atherosclerosis Society (EAS) Consensus Statement on HoFH, published in 2023, proposed updated diagnostic criteria that integrate clinical and genetic findings (17) (table 5).

Clinical criteria:

- LDL-cholesterol (LDL-C): untreated LDL-C levels >400 mg/dL are suggestive of HoFH and warrant further diagnostic evaluation.
- Additional criteria: presence of cutaneous and tendon xanthomas before the age of 10 years, or untreated LDL-C levels consistent with HeFH in both parents.
- In digenic forms, one parent may exhibit normal LDL-C levels while the other may present with values consistent with HeFH.

Genetic criteria:

- Confirmation of biallelic pathogenic/likely pathogenic variants located on different chromosomes in *LDLR, APOB, PCSK9,* or *LDLRAP1*, or identification of ≥2 variants in different loci.

Table 5. Updated diagnostic criteria for homozygous familial hypercholesterolemia (EAS 2023)

Category	Criteria
Clinical criteria	▪ Untreated LDL-C >400 mg/dL (suggestive, requires confirmation). ▪ Cutaneous/tendon xanthomas before age 10. ▪ Untreated LDL-C levels consistent with HeFH in both parents. ▪ In digenic forms, one parent may have normal LDL-C levels, and the other may have LDL-C levels consistent with HeFH.
Genetic criteria	▪ Biallelic pathogenic/likely pathogenic variants in LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 on different chromosomes. ▪ Presence of ≥2 pathogenic variants at different loci.

Source: Own elaboration based on the 2023 EAS Consensus Statement.

Differential diagnosis

The marked elevation of LDL-cholesterol (LDL-C) in HoFH often facilitates clinical suspicion. Nevertheless, other conditions may present with equally high LDL-C levels, including uncontrolled hypothyroidism, primary biliary cirrhosis, anorexia, nephrotic syndrome, and the use of certain medications (17, 36).

The main differential diagnoses involve rare autosomal recessive disorders with overlapping phenotypes:

Sitosterolemia (phytosterolemia): Caused by mutations in ABCG5 or ABCG8, encoding sterol transporters that limit phytosterol absorption and promote biliary excretion. Often diagnosed in childhood, it is characterised by markedly elevated cholesterol, tendon/tuberous xanthomas, and premature cardiovascular disease. Unlike HoFH, it shows a dramatic response to dietary phytosterol restriction, ezetimibe, or bile acid sequestrants (17, 39-40).

Cerebrotendinous xanthomatosis (CTX): An autosomal recessive disorder due to mutations

in *CYP27A1*, resulting in reduced activity of mitochondrial sterol 27-hydroxylase. This leads to impaired bile acid synthesis and accumulation of cholestanol and cholesterol in the tendons, lens, and the central nervous system. Clinical manifestations include ataxia, cognitive impairment, cataracts, and tendon xanthomas, along with gastrointestinal symptoms, jaundice, and coronary artery disease (13, 17, 36, 41).

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D): Caused by *LIPA* gene mutations, impairing lysosomal lipid metabolism. It is characterised by cholesteryl ester and triglyceride accumulation in the liver, spleen, and other tissues, leading to hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and progressive liver disease. Clinical severity depends on residual enzymatic activity (36, 42-43).

Genetic diagnosis in HoFH

The introduction of nucleic acid sequencing in the late 20th century, followed by the development of next-generation sequencing (NGS), has revolutionised the diagnosis of genetic disorders, including cardiovascular, immunological, neurological, and metabolic diseases. Today, nearly 7000 diseases—representing ˜80% of rare and Mendelian conditions—can be diagnosed through genetic testing (44-46).

Genetic disorders can be classified as:

- **Monogenic:** caused by variants in a single gene.
- **Polygenic/multifactorial:** the result of multiple low-effect variants combined with environmental factors.
- **Chromosomal:** involving structural or numerical chromosomal abnormalities.

The main genetic tools include the following (47-52).

- Karyotyping (numerical/structural abnormalities).
- Sanger sequencing (up to 900 bp).
- **NGS (next-generation sequencing):** gene panels, whole exome, or whole genome sequencing.
- **MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification):** detection of copy number variations.

An international expert panel convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation concluded that genetic testing in FH (53):

1. Enables a definitive diagnosis.
2. Identifies pathogenic variants linked to higher cardiovascular risk, requiring more aggressive lipid-lowering therapy.
3. Supports earlier initiation of therapy and improved adherence.
4. Facilitates cascade screening of at-risk relatives.

Therefore, the Expert Consensus Panel recommends that genetic testing should be considered the standard of care in patients with definite or probable FH, as well as in their at-risk relatives. Core genes include *LDLR, APOB, PCSK9*, and *LDLRAP1*, with extension to other genes if the phenotype warrants.

Clinical evaluation begins with suspicion based on lipid profile, physical stigmata (tendon xanthomas, xanthelasma, corneal arcus), and premature cardiovascular disease in the patient or relatives (14). Once genetic testing is indicated, informed consent must be obtained. The approach may include:

- Targeted *LDLR* sequencing (Sanger method).
- Gene panels for dyslipidemias (e.g., LipidSeq, including 23 genes associated with monogenic and polygenic dyslipidemias) (54).
- MLPA for *LDLR* if initial testing is negative.
- Whole-exome or genome sequencing, depending on availability and clinical context.

The current consensus proposes a stepwise diagnostic algorithm, starting with gene panels or targeted sequencing, followed by MLPA, and proceeding to exome/genome sequencing if results are negative (figure 3).

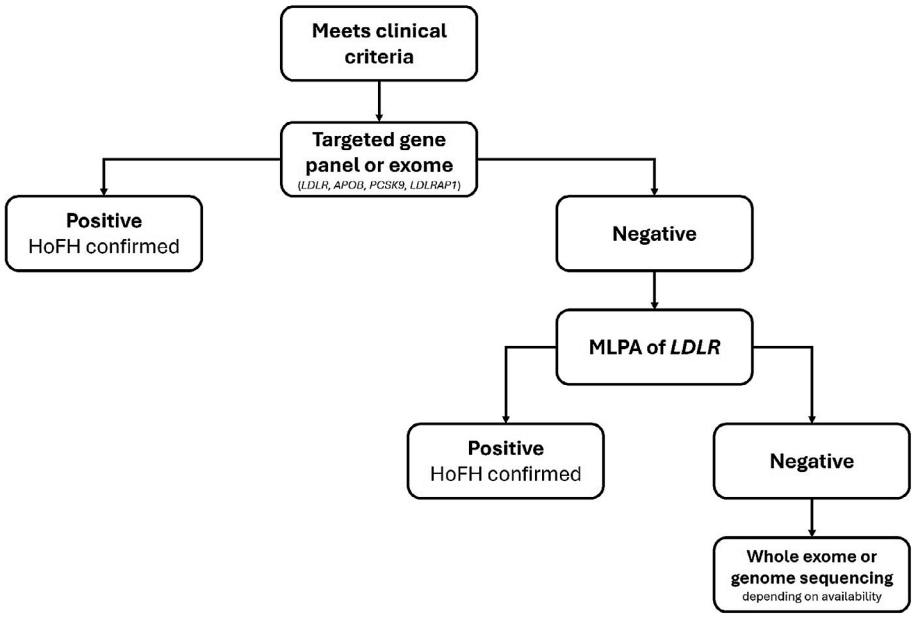


Figure 3. Genetic diagnostic algorithm for homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)

Source: Own elaboration based on international consensus recommendations.

Cascade screening in HoFH

Genetic testing for hereditary dyslipidemias, particularly FH, enables diagnostic confirmation, guides management strategies, and provides genetic counselling for patients and their relatives. Given that HoFH presents with more severe and early-onset phenotypes, including premature atherosclerotic cardiovascular disease, and considering its semidominant inheritance pattern, cascade screening of family members is essential.

Clinical guidelines from the European Atherosclerosis Society (EAS) and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recommend cascade testing in all patients diagnosed with FH, especially in homozygous cases, since parents are typically heterozygous, even when LDL levels are near normal (4, 17, 55-56).

Cascade screening involves the evaluation of first-, second-, and third-degree relatives of the index case through LDL-C measurement and/or genetic testing for the identified pathogenic variant. Relatives testing positive—either for a pathogenic variant or with an LDL-C level >190 mg/dL—become new index cases, triggering further cascade screening within their own families (17, 57-58).

Although LDL-C measurement is less costly than genetic testing, it may yield false negatives, as some carriers can present with near-normal lipid levels. Therefore, genetic testing should be included whenever possible (4, 58).

In patients with HoFH, specialised genetic counselling is essential to identify other affected individuals and heterozygous carriers. Detecting the disease in parents and other relatives enables appropriate counselling, supports informed reproductive decisions, and allows early diagnosis in neonates, thereby reducing disease burden through timely treatment (4).

Evidence shows that cascade screening in FH is cost-effective: approximately 45% of screened relatives are positive (range 30–61%), with an average of 1.65 affected relatives identified per index case (range 0.22–8) (59). On this basis, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has classified FH cascade screening as a Tier 1 genomic application, indicating a proven public health benefit supported by strong evidence and clinical guidelines (2).

Social impact of the disease

Rare diseases, including HoFH, are chronic and uncommon disorders with a profound impact on the quality of life of patients and their families (60). HoFH may cause significant disability and compromise the psychosocial, emotional, economic, educational, and occupational dimensions of life. Therefore, patient care must adopt an interdisciplinary approach, addressing both biomedical and psychosocial dimensions, to improve the quality of life of affected individuals and their families (17).

Research conducted at the Institute of Human Genetics of the Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia) has explored the social and occupational consequences of chronic rare diseases. Although not focused exclusively on FH, the findings can be extrapolated to this population. Similar findings were reported in the Study on the Situation of Health and Social Needs of People with Rare Diseases in Latin America (ENSERio LATAM), conducted by the Ibero-American Alliance for Rare Diseases. The main results are summarised in table 6:

- Educational and occupational impact: 58% of patients with advanced disease reported negative consequences in their work and academic life, including job loss and reduced opportunities, mainly due to hospitalisations and medical appointments.
- Socio-familial impact: 48% experienced deterioration in family relationships, and up to 39% reported the loss of friendships or social isolation.
- Daily activities: 28% were unable to manage finances or administrative tasks; 23% had motor and sensory difficulties; 21% faced limitations in self-care.
- Emotional and psychological impact: Patients frequently reported anxiety, stress, and depression. One-third (33%) reported being constantly unhappy, and 66% reported feeling unhappy frequently. Women were disproportionately affected, as they often assumed additional burdens, and were at higher risk of caregiver overload.

Furthermore, patients with FH face a 5- to 22-fold increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease, owing to lifelong exposure to markedly elevated LDL-C levels, which may further amplify conventional cardiovascular risk factors (61).

Table 6. Social impact of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), adapted from ENSERio LATAM and extrapolated rare disease data

Affected domain	Main findings	Reported percentage
Educational and occupational	Loss of job and academic opportunities; absenteeism due to medical care.	58%
Socio-familial	Deterioration of family relationships; social isolation and loss of friendships.	48% (family) / 39% (friendships)
Daily activities	Difficulty managing finances, administrative tasks, or personal care.	28% (finances/administration), 23% (motor and sensory limitations), 21% (self-care)
Emotional and psychological	Anxiety, depression, stress; constant or frequent unhappiness; caregiver burden (higher in women)	33% always unhappy / 66% frequently

Source: Own elaboration based on the ENSERio LATAM study and extrapolated evidence from rare disease populations.

Cardiovascular risk calculators

Commonly used cardiovascular risk calculators —the Framingham Risk Score, Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE), and the ASCVD risk estimator— have not been validated in patients with FH (61, 65).

To overcome this limitation, FH-specific risk scoring systems have been proposed, such as the Montreal-FH-SCORE and SAFEHEART-RE (62-63).

The SAFEHEART study (*The SpAnish Familial HypErcHolEsterolemiA CohoRt STudy*) is a long-term, prospective, multicentre registry initiated in 2004, involving more than 30 centres in Spain and following families with genetically confirmed FH over time. Its primary aim has been to identify prognostic factors for cardiovascular morbidity and mortality in this population.

Based on this cohort, a risk equation (SAFEHEART-RE) was developed to estimate the likelihood of fatal and non-fatal cardiovascular events at 5 and 10 years. The model incorporates eight variables: sex, age, body mass index (BMI), smoking status, blood pressure, history of atherosclerotic cardiovascular disease, LDL-C levels, and lipoprotein(a) levels. This tool has shown a predictive accuracy of approximately 85% (64-65).

Preclinical cardiovascular involvement assessment

The evaluation of preclinical cardiovascular involvement in patients with familial hypercholesterolemia (FH), particularly in HoFH, remains a major clinical challenge. A variety of imaging and laboratory tools can facilitate the early detection of subclinical atherosclerosis and valvular alterations, enabling timely interventions.

Coronary computed tomography (CT) and coronary calcium score: Coronary CT with calcium scoring is a well-established marker of subclinical atherosclerosis (66). The absence of coronary calcification in FH is associated with lower cardiovascular event rates, whereas a calcium score > 100 Agatston units is linked to a 32-fold higher risk compared to a score of 0 (67). The EAS consensus recommends coronary CT every five years, starting in early childhood (4, 17).

Carotid ultrasonography (CUS): CUS enables the detection of atherosclerotic plaques (luminal protrusion > 0.5 mm) and measurement of carotid intima–media thickness (IMT), considered abnormal when > 0.9 mm (68). Both are surrogate markers of coronary atherosclerosis and correlate with cardiovascular events, although recent evidence suggests that carotid plaque burden is a stronger predictor than IMT (64-65).

Cardiac magnetic resonance (CMR): In addition to coronary atherosclerosis, valvular and supravalvular aortic stenosis represent life-threatening complications in FH. CMR allows assessment of aortic morphology and characterisation of atheromatous plaques, aiding in the timely identification of patients requiring intervention (69-70).

Transthoracic echocardiography (TTE) and transoesophageal echocardiography (TEE): TTE is fundamental for the evaluation of valvular involvement (aortic and mitral calcification, insufficiency, stenosis) and detection of atheromatous plaques in the ascending aorta. Annual examinations are recommended (4, 61, 69-70). Speckle-tracking echocardiography provides additional sensitivity for detecting early segmental or global myocardial dysfunction (71). TEE is reserved for cases with inconclusive or suspicious findings on TTE.

Stress echocardiography and myocardial perfusion imaging: These modalities are valuable when coronary calcium scoring is unavailable or abnormal. They are particularly indicated in symptomatic patients, those with a late diagnosis or delayed treatment initiation, and in athletes undergoing intensive training, given the high prevalence of silent ischemia (4, 61, 69, 72).

Lipoprotein(a) [Lp(a)]: Even modest increases in Lp(a) confer an independent risk for cardiovascular disease in FH, justifying its inclusion in the current risk stratification approach (17, 72-73).

Coronary angiography: As an invasive procedure, coronary angiography is reserved for patients with positive ischaemia testing or with clinical features strongly suggestive of angina (74).

Table 7. Tools for the assessment of preclinical cardiovascular involvement in familial hypercholesterolemia

Tool	Key findings	Clinical recommendations / utility
Coronary CT and calcium score	Score >100 = 32-fold ↑ risk	Repeat every 5 years from childhood (EAS)
Carotid ultrasonography	Plaques (>re0.5 mm) or IMT > 0.9 mm	Plaque burden is more predictive than IMT
Cardiac magnetic resonance	Atheromatous plaques, valvular/aortic stenosis	Guides surgical intervention decisions
Transthoracic echocardiography	Valvular involvement, plaques in the ascending aorta	Annual; speckle tracking for early dysfunction
Stress echocardiography / perfusion imaging	Silent ischaemia, exercise-induced risk	For late diagnosis, adults, or athletes
Lipoprotein(a)	Small increases = independent risk	Recommended for risk stratification
Coronary angiography	Direct assessment of the coronary tree	Reserved for positive ischaemia or angina

Source: Own elaboration based on evidence from scientific literature.

Management of HoFH

Non-pharmacological treatment of HoFH

Familial hypercholesterolemia (FH) is recognized as a modifiable risk factor for atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD). Patients with FH are at high cardiovascular risk, and those with additional comorbidities are considered at very high risk (75-76). The likelihood of premature CVD is determined not only by the genetic basis of the disease but also by additional environmental and metabolic risk factors (75).

Several studies have demonstrated that male sex, older age, smoking, increased body mass index (BMI), hypertension, diabetes, low HDL-C levels, and elevated lipoprotein(a) [Lp(a)] contribute to the development and prognosis of CVD in FH patients (75, 77). Obesity, particularly visceral adiposity, promotes an altered metabolic and proinflammatory milieu that enhances the atherogenicity of LDL particles, favouring endothelial dysfunction and early atherosclerosis (78).

Although statins are the cornerstone of therapy, non-pharmacological interventions remain essential for reducing overall cardiovascular risk and are strongly recommended by international guidelines (79). These include the following strategies:

Dietary interventions

Referral to a nutrition specialist is indispensable for long-term management. General recommendations include:

- Reducing saturated fats, trans fats, and dietary cholesterol.
- Increasing fish intake (≥1 serving/week), fruits, and vegetables.
- Restricting processed meats and full-fat dairy products.

Specific recommendations:

- Total daily fat intake: 25–35%.
- Saturated fat: <7% of total calories.
- Dietary cholesterol: <200 mg/day.
- Fibre intake: 10–20 g/day.

A diet low in saturated fat reduces LDL-C by 8–10%, while restricting dietary cholesterol alone decreases LDL-C by 3–5% (75, 80-82).

Mediterranean diet: Characterised by a high intake of fruits, vegetables, monounsaturated fats (olive oil, nuts, avocado), oily fish, and complex carbohydrates, it reduces the incidence of major cardiovascular events by ˜30% compared with a low-fat diet (75, 80, 81, 83).

Phytosterols and stanols: Particularly relevant in paediatric patients, supplementation can reduce LDL-C by up to 15% (75, 79–80). A double-blind crossover trial in 41 children with FH showed reductions of 11% in total cholesterol and 14% in LDL-C after 4 weeks of sterol-enriched margarine (84). The Portfolio diet (phytosterols, soy protein, fibre, nuts) demonstrated a 13.1% LDL-C reduction compared with 3% with a low-fat diet (85). In addition, individuals with healthy lifestyle habits had up to a 50% lower risk of cardiovascular disease, even when carrying high-risk genetic variants such as those associated with FH (86).

Despite these benefits, diet alone is insufficient to halt CVD progression in most FH patients. However, it plays a vital role in controlling additional risk factors such as hypertension, diabetes, obesity, oxidative stress, and endothelial dysfunction (79-80).

Physical activity

Daily aerobic exercise is recommended for all FH patients: ≥150 minutes/week for normal-weight patients and ≥300 minutes/week for those with overweight or obesity (75). Aerobic activity (e.g., walking, cycling) should be complemented with muscle-strengthening exercises twice weekly. Experimental studies suggest that exercise protects against early endothelial dysfunction and oxidative stress (80).

A study by Pitsavos et al. found that exercise capacity <7 METs was associated with a threefold increase in cardiovascular events, while each 1-MET improvement reduced event risk by 18% (78, 87).

Pre-exercise evaluation is mandatory, including ECG, TTE, and stress testing, since most patients may develop ischaemic heart disease or aortic stenosis before age 20, with exercise-related angina, syncope, or sudden death occurring in untreated cases (17, 88).

Weight management

Weight control is another cornerstone of non-pharmacological therapy. Visceral adiposity promotes small dense LDL particles, proinflammatory adipokines, and insulin resistance, all of which contribute to increased CVD risk (80).

Waist circumference is a stronger predictor of CVD than BMI, as it reflects intra-abdominal fat and correlates with ectopic fat accumulation in the liver, muscle, heart, and pancreas (78). In FH patients, visceral fat assessed by CT has been associated with coronary stenosis severity (89), while epicardial fat volume correlates with subclinical coronary atherosclerosis (90).

Smoking cessation

Smoking accelerates atherogenesis and increases cardiovascular risk in FH patients. Smoking cessation is strongly recommended, regardless of potential weight gain (78, 80-81). In a Dutch FH cohort, excess cardiovascular risk attributable to smoking decreased linearly after 6–9 years of cessation, supporting the role of smoking as a key modifiable determinant of risk (91). Passive smoking should also be discouraged within families (75).

Alcohol moderation

Alcohol intake should be limited to ≤100 g per week. Stricter control is warranted in patients with hypertension or diabetes due to their higher baseline cardiovascular risk (75, 80-81).

Overall impact

Lifestyle interventions alone may produce modest reductions in LDL-C and should not be considered a substitute for pharmacological therapy. Patients must be counselled that these measures complement, but do not replace, lipid-lowering drugs (75). A meta-analysis by the

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration demonstrated that a reduction of 39 mg/dL in LDL-C translates into a 22% reduction in cardiovascular risk (92). This highlights the importance of combining non-pharmacological strategies with pharmacological therapy to achieve treatment goals and reduce the long-term cardiovascular risk.

Pharmacological management of HoFH

The pharmacological management of HoFH remains a major clinical challenge. Conventional lipid-lowering therapies are less effective due to impaired LDL receptor function, which limits LDL-C reduction compared with patients with polygenic or heterozygous hypercholesterolemia.

Patients with HoFH experience lifelong exposure to markedly elevated LDL-C and ApoB levels, often from birth, resulting in premature and accelerated atherosclerosis. This underscores the need for early diagnosis and aggressive therapy to reduce cumulative risk. Importantly, the high cost of advanced therapies represents a significant barrier to optimal management in many healthcare settings.

Statins

Statins remain the cornerstone of treatment. Their mechanism of action involves upregulation of LDL receptor (LDLR) expression via sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs). Therefore, their efficacy depends on residual receptor activity.

- In patients with <2% residual LDLR activity, LDL-C reduction is typically 10–25%.
- In those with partial receptor function, the response remains modest, even at maximal tolerated doses (17, 93-94)

Statins significantly reduce cardiovascular risk in FH (95). A landmark 20-year follow-up study by Luirink et al. demonstrated that early initiation of statins in childhood (age 8–18 years) was associated with fewer cardiovascular events compared with their untreated parents, highlighting the benefit of reducing lifetime LDL-C exposure (96). Similarly, Kusters et al. showed that statin therapy in children attenuated carotid intima–media thickness progression to levels comparable with those of unaffected siblings (97).

Guidelines recommend early, high-intensity statin therapy at the maximal tolerated dose, initiated as soon as possible and maintained lifelong, to improve outcomes and reduce cardiovascular morbidity and mortality.

Ezetimibe

Ezetimibe inhibits intestinal absorption of dietary and biliary cholesterol via the Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) protein. Its efficacy is independent of residual LDLR function (1).

- Provides an additional 15–20% LDL-C reduction when combined with statins (98-100).
- Approved for use from age 10 years (101-102).
- Particularly useful in sitosterolemia, where dramatic reductions in cholesterol levels with monotherapy support its diagnostic role (103).

Bile acid sequestrants

Bile acid sequestrants, such as cholestyramine, increase fecal cholesterol excretion by interrupting enterohepatic circulation (1, 104).

- LDL-C reduction of ~15% when combined with statins.
- Limited efficacy in HoFH patients without functional LDLR.
- Poor adherence due to gastrointestinal side effects and frequent dosing (every 6–8 hours).
- May reduce fat-soluble vitamin and folate absorption.

PCSK9 inhibitors

Monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) inhibit PCSK9, increasing LDLR recycling and surface availability, with the following reported effects:

- LDL-C reductions up to 60% in general populations (105-107).
- Efficacy in HoFH depends on residual LDLR function; patients with null–null mutations show minimal response (108-109).
- Statins increase PCSK9 expression, which has been proposed as one of the

mechanisms underlying the "therapeutic ceiling effect" observed in FH (110).

Evolocumab has been extensively evaluated in patients with HoFH. In the TESLA Part B trial (phase 3, 49 patients), monthly administration of evolocumab 420 mg resulted in a mean 32% reduction in LDL-C after 12 weeks of treatment (108, 111). The long-term TAUSSIG open-label study followed HoFH and severe HeFH patients for more than four years, showing a sustained 24% reduction in LDL-C at week 48, with continued efficacy at week 216. Importantly, 26% of patients were able to discontinue LDL apheresis during follow-up, and the annualised cardiovascular event rate was 2.7 per year (112). In paediatric populations, the HAUSER-OLE extension trial included 12 adolescents with HoFH (aged 10–18 years), who achieved a 14% reduction in LDL-C after 80 weeks of monthly treatment, confirming its potential role in children and adolescents, although with more modest efficacy than in adults (113).

Alirocumab has also demonstrated efficacy in HoFH. In the ODYSSEY HoFH trial (69 patients on background statin, ezetimibe, lomitapide, or apheresis therapy), biweekly injections of alirocumab 150 mg reduced LDL-C levels by a mean of 35.6% after 12 weeks (114). However, results in younger populations were less pronounced: in a paediatric study including 18 patients with a mean baseline LDL-C of 373 mg/dL, the LDL-C reduction after 12 weeks was only 4.1%, largely reflecting the heterogeneity of genetic backgrounds and residual LDLR activity (115, 154)

Taken together, these data show that PCSK9 inhibitors can substantially lower LDL-C in many patients with HoFH, but the magnitude of response depends strongly on the underlying genotype and residual LDLR function. For this reason, they should be used at the maximum recommended doses in adults with HoFH: evolocumab 420 mg monthly or alirocumab 150 mg every two weeks.

siRNA therapy (inclisiran)

Inclisiran is a small interfering RNA (siRNA) that silences hepatic PCSK9 expression and is administered twice yearly. In patients with HoFH, early proof-of-concept studies showed variable LDL-C responses ranging from −37% to +3% after 180 days of treatment (116-121).

In a proofofconcept study in HoFH (ORION2, n=4), inclisiran produced a consistent fall in circulating PCSK9 and highly variable LDLC responses at day 180, ranging from +3% to −37%; a sustained LDLC reduction was observed in three of four patients (116). The randomised ORION5 trial (n=59) compared inclisiran 284 mg with placebo in HoFH patients receiving maximal lipidlowering therapy with or without LDL apheresis. Although PCSK9 levels fell by 60.6% with inclisiran, the placeboadjusted change in LDLC at day 150 was only +1.68%, with no significant difference versus placebo (122). Taken together, these findings indicate robust target engagement but inconsistent LDLC lowering in HoFH, likely reflecting the heterogeneity of LDLR mutations and dependence on residual receptor activity.

Lomitapide

Lomitapide is an oral agent specifically approved for the treatment of HoFH. Its major advantage is that its mechanism of action is independent of residual LDLR function, making it particularly useful in patients with null–null mutations, who represent the most severe phenotype and are typically unresponsive to conventional lipid-lowering therapy (123-125).

Lomitapide acts by inhibiting microsomal triglyceride transfer protein (MTP), which is required for the assembly of ApoB-containing lipoproteins in both hepatocytes (ApoB100, VLDL) and enterocytes (ApoB48, chylomicrons). By blocking this process, lomitapide reduces VLDL secretion and consequently lowers plasma levels of VLDL-C and LDL-C (126-129).

The pivotal phase 3 HoFH Lomitapide Study (29 patients, mean dose 40 mg/day) demonstrated a 50% reduction in LDL-C at week 26, which was sustained at 38% by week 56 (130). A subsequent Japanese study (n=9) using titrated doses up to 20 mg/day reported a 42% reduction in LDL-C at week 26, with more than half of the patients achieving LDL-C <100 mg/dL (131). An extension of this cohort (n=8) confirmed a sustained 50% reduction in LDL-C after 60 weeks (132). Real-world registries, including the LOWER registry,

have confirmed lomitapide's effectiveness, showing that substantial LDL-C reductions can be achieved at lower doses (e.g., 10–20 mg) with improved tolerability compared with the pivotal trial (133-136)

Lomitapide is taken orally once daily, preferably two hours after the evening meal. Treatment should begin at 5 mg/day, followed by gradual titration to 10, 20, 40, and up to a maximum of 60 mg/day, depending on tolerance (137). Capsules are available in 5, 10, and 20 mg formulations. When treatment is initiated at 5 mg/day, slow titration is recommended, with an increase to 10 mg after at least 2 weeks and subsequent dose increases every 4 weeks (138, 139). Dose increases should be spaced at least every 2–4 weeks.

Because lomitapide undergoes extensive hepatic metabolism via CYP3A4, it is contraindicated in patients with moderate-to-severe hepatic impairment and should not exceed 40 mg/day in end-stage renal disease. Grapefruit juice and strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, ritonavir) are contraindicated; moderate inhibitors require limiting lomitapide to ≤30 mg/day.

The main adverse effects are gastrointestinal (up to 90% at treatment initiation), including diarrhoea, nausea, dyspepsia, and anorexia, which are the leading cause of treatment discontinuation (133). Hepatic steatosis and transaminase elevations are also common, related to impaired triglyceride secretion. These adverse events can be mitigated by a strict low-fat diet (<20% of total calories from fat) and slow dose titration (137-138, 140). Long-term follow-up (mean 5.1 years) did not reveal additional safety signals beyond the known risks of steatosis and transaminase elevations (133). Importantly, registry data suggest that liver fat accumulation is reversible with drug discontinuation, although long-term monitoring is required. Patients should receive supplementation with vitamin E and omega-3 fatty acids, and levels of fat-soluble vitamins should be regularly monitored.

Special populations and contraindications

- Pregnancy: Lomitapide is teratogenic and contraindicated; women of childbearing potential should use effective contraception. If combined with oral contraceptives, the maximum recommended dose is 30 mg/day.
- Paediatrics: Although approved for adults (≥18 years), increasing case series have reported safe and effective use in adolescents and children, pending more robust long-term data (138).
- Prescriber requirements: Given the complexity of dosing, monitoring, and potential toxicities, lomitapide should only be prescribed by clinicians with prior training and experience in lipid disorders.

Overall, lomitapide represents a highly effective therapy for HoFH, capable of achieving substantial LDL-C reductions even in receptor-negative patients, but its use requires strict adherence to dietary measures, careful dose escalation, and close safety monitoring.

Evinacumab

Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) is a protein that acts as a dual inhibitor of lipoprotein lipase and endothelial lipase, thereby regulating triglyceride clearance in adipose tissue. Its biological effect is to increase plasma HDL-C and, more importantly, triglyceride levels, which serve as substrates for VLDL-C and LDL-C production (132, 141). Registry data from patients with loss-of-function mutations in *ANGPTL3* show markedly reduced triglyceride, LDL-C, and HDL-C levels. Large population studies with *ANGPTL3* exon sequencing have confirmed a significantly lower cardiovascular risk in these individuals (142-143).

Evinacumab is a fully human monoclonal antibody against ANGPTL3, developed for the treatment of HoFH and severe hypertriglyceridemia (144). The pivotal ELIPSE HoFH trial, a phase 3, placebo-controlled study, included 65 patients with HoFH receiving maximal lipid-lowering therapy. Patients treated with evinacumab 15 mg/kg intravenously every four weeks achieved a 47% reduction in LDL-C at 24 weeks, irrespective of genotype (null vs. defective alleles) (145).

An open-label extension study enrolled 116 patients (14 adolescents ≥12 years; mean age 39 years), comprising two cohorts: treatment-naïve patients (n=46) and rollover participants from prior trials (n=70). Concomitant lomitapide was used

in 19% and LDL apheresis in 39%. At 24 weeks, evinacumab produced a 43.6% reduction in LDL-C, with an acceptable safety profile despite a higher rate of treatment-emergent adverse events (146).

More recently, an open-label paediatric study evaluated 14 children aged 5–11 years with genetically confirmed HoFH. Inclusion required LDL-C ≥130 mg/dL despite maximal therapy including lomitapide and apheresis. Evinacumab achieved a 48% LDL-C reduction at 24 weeks, with a rapid decline from week 1 that was sustained over time. The treatment was generally well tolerated, with gastrointestinal symptoms being the most common adverse events; immunogenicity was minimal (147).

Evinacumab has been approved by the FDA and EMA since 2021 for patients aged ≥12 years, with the indication expanded to children ≥5 years in 2023. It is administered intravenously every four weeks (148).

Mipomersen

Mipomersen is an antisense oligonucleotide targeting ApoB-100 mRNA, thereby reducing ApoB-containing lipoproteins (VLDL and LDL). It is administered subcutaneously and has shown significant LDL-C and VLDL-C reductions in HoFH patients. However, its clinical use is limited due to hepatotoxicity, including hepatic steatosis and transaminase elevations (149). Although approved for HoFH in some regions, mipomersen is not widely available and is not marketed in Colombia.

Emerging therapies

Several innovative therapeutic approaches are under investigation for HoFH. These include:

- Gene therapy and CRISPR-based genome editing, targeting PCSK9 (Verve-101, Verve-102) or *ANGPTL3* (Verve-201). Given that PCSK9 inhibition still depends on residual LDLR function, *ANGPTL3*-directed therapies (e.g., Verve-201) may be more promising for null–null patients (150).
- Antisense oligonucleotides targeting *ANGPTL3*: vupanorsen development was halted due to hepatic enzyme elevations in the TRANSLATE trial (151).
- Monoclonal antibodies against *ANGPTL3*, such as SHR-1918, are currently being evaluated in phase 2 studies for efficacy and safety in patients with dyslipidemia.
- siRNA therapies targeting *ANGPTL3*: zodasiran, solbinsiran, and ALN-ANG3. In an open-label trial, zodasiran reduced LDL-C by up to 48% in 18 HoFH patients; however, its phase 3 program was discontinued for commercial reasons (150, 157).

Another promising agent is lerodalcibep, a recombinant fusion protein consisting of a PCSK9-binding adnectin linked to human albumin. The LIBerate-HoFH trial (phase 3, randomized, open-label) evaluated monthly subcutaneous lerodalcibep (300 mg) versus evolocumab (420 mg) in 66 genetically confirmed HoFH patients aged ≥10 years (30% of whom were paediatric). Lerodalcibep was non-inferior to evolocumab, with LDL-C lowering largely determined by residual LDLR function (152-153).

LDL Apheresis

LDL apheresis remains the cornerstone of non-pharmacological therapy for HoFH, offering efficacy independent of LDLR function, making it essential in null–null patients. Per session, LDL-C can be reduced by 73–80%, with additional benefits including regression of xanthomas, improved exercise tolerance, reduced angina, decreased inflammatory markers, and enhanced response to pharmacological therapy (154).

Typically performed every two weeks, apheresis should be initiated as early as possible—ideally between the ages of 3 and 8 years. However, the therapy has major limitations: it requires vascular access, specialized lipid clinics, and trained personnel, and availability is uneven across regions, often restricted by healthcare coverage. Moreover, LDL-C levels rebound progressively after each session, and non-selective removal affects other lipoproteins, including ApoE, HDL, and pre-β1 HDL (146). Adverse events include allergic reactions, hypotension, and catheter-related complications.

Liver transplantation

Liver transplantation offers a potential metabolic cure for HoFH by introducing a donor

liver with functional LDLR activity. However, it is reserved for a small subset of refractory patients, particularly those with biallelic null mutations or progressive coronary disease despite maximal therapy (LDL-C >500 mg/dL) (17).

Special considerations include perioperative risks, donor organ scarcity, lifelong immunosuppression, and competition for organs with patients suffering from acute or advanced primary liver disease. In some cases, combined liver–heart transplantation may be indicated for patients with severe cardiopathy requiring surgical intervention.

Reported outcomes vary:

- A Chinese cohort (2014–2022) of six paediatric HoFH patients reported 100% survival at a mean follow-up of 37.4 months, with marked LDL-C reduction and clinical improvement (155).
- A European–Middle Eastern consortium (n=9 patients; mean age 10.8 years, youngest patient aged 2 years) reported survival up to 28 years, though 33% mortality was related to perioperative complications, and several patients required ongoing lipid-lowering therapy or repeat transplantation (156).

In conclusion, while liver transplantation is not curative, it may be considered in carefully selected HoFH patients with refractory disease, progressive ASCVD, or uncontrolled LDL-C, particularly when performed in experienced centres (figure 4).

Special populations

HoFH in children and adolescents: HoFH is a rare condition in the general population, with its prevalence varying depending on the population studied. Its clinical importance lies in the early onset of atherosclerosis and premature cardiovascular disease, which can become life-threatening in the first decades of life (149, 157-161).

Diagnosis in children should be suspected when there is a family history of premature cardiovascular disease, parents with total cholesterol >240 mg/dL, or when the patient presents with extravascular cholesterol deposits such as tendon xanthomas, tuberous xanthomas, and xanthelasma, particularly after the age of 5. The most frequent sites are the Achilles tendon, popliteal fossa, antecubital region, gluteal area, and interdigital spaces. Polyarthralgia and supravalvular aortic stenosis may also occur, the latter being responsible for chest pain and early myocardial infarction. Some patients are identified through universal lipid screening, currently recommended at ages 9–11 and again at 17–21, or earlier in children with a family history of hypercholesterolemia or other risk factors such as hypertension, obesity, or diabetes. Early identification of children with homozygous variants is crucial to ensure the prompt initiation of therapy (93, 162-164). Table 8 shows reference lipid values in the pediatric population.

For diagnostic confirmation, the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria are applied: >8 points indicate definite FH, 5–8 points probable FH, and 3–5 points possible diagnosis, with good sensitivity and specificity in pediatric cohorts (36). Molecular studies should be considered in all suspected cases, after obtaining informed consent. Cascade testing is essential, as parents are frequently heterozygous carriers and siblings may also carry the same variants, potentially resulting in HoFH.

Non-pharmacological therapy should begin from age 2, including a diet with <30% total fat, 7–10% saturated fat, <200 mg/day of cholesterol, and high dietary fiber intake (4–5 servings of fruits and vegetables daily).

While statin therapy in heterozygous FH is usually recommended only after age 8, HoFH is an exception. Pharmacological therapy should start as soon as the diagnosis is established, although the response is often limited due to its dependence on residual LDLR function (17, 149, 158).

Statin use in children with FH has been associated with a decline in the cumulative incidence of cardiovascular disease from 26% to 1%, as well as regression of carotid intima-media thickness compared with untreated individuals (96). LDL-C treatment goals in children and adolescents are <115 mg/dL, ideally achieved before age 18, though they may be re-evaluated in cases of documented atherosclerosis.

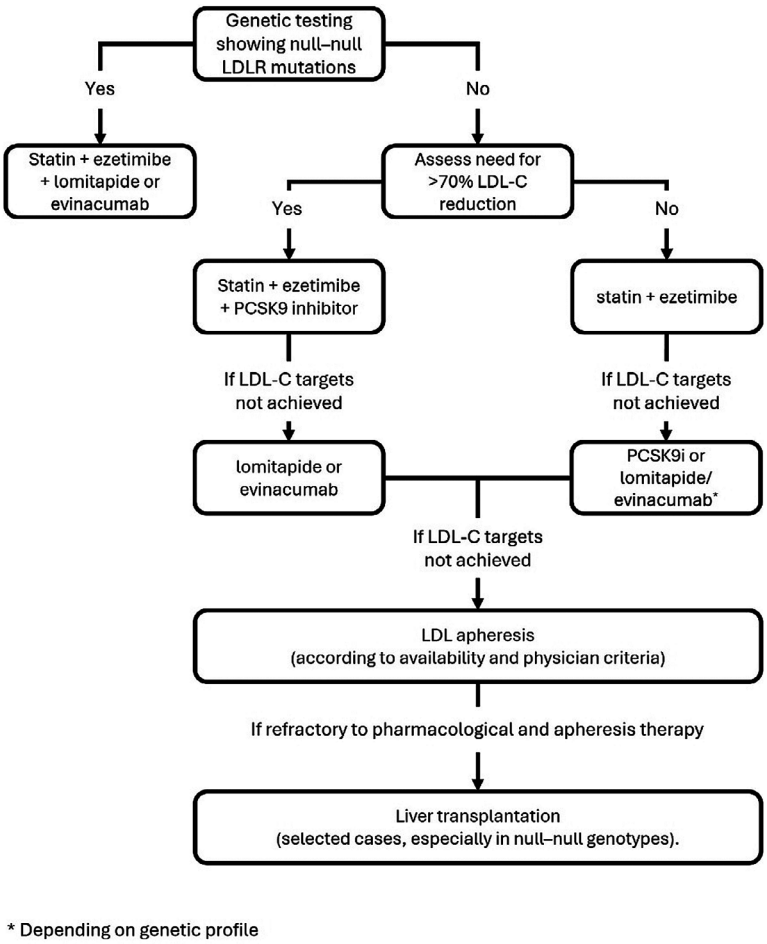


Figure 4. Proposed management algorithm for homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)

Note. The algorithm emphasizes treatment stratification according to genetic profile (null–null mutations vs. other variants), required LDL-C reduction, and therapeutic response.

LDL-C targets: <55 mg/dL in adults; <115 mg/dL in children. PCSK9 inhibitors: Evolocumab 420 mg SC monthly or Alirocumab 150 mg SC every 2 weeks. PCSK9 response: Defined as >15% LDL-C reduction; discontinue if not achieved. Lifestyle measures: Strict low-fat diet, adherence, and persistence should be implemented in all patients. *Mandatory notification as a rare disease to the national health surveillance registry (e.g., SIVIGILA in Colombia).*

Source: Own elaboration.

Table 8. Reference values for lipid fractions in children and adolescents

Parameter	Ideal (mg/dL)	Borderline (mg/dL)	Elevated/Low (mg/dL)
Total cholesterol	<170	170–199	≥200
LDL-C	<110	110–129	≥130
Non–HDL-C	<120	120–144	≥145

Triglycerides (0–9 years)	<75	75–99	≥100
Triglycerides (10–19 years)	<90	90–129	≥130
HDL-C	>45	40–45	<40

Source: Own elaboration.

These goals usually require combination therapy or LDL apheresis, which remains the cornerstone of treatment in paediatric HoFH, especially given the limited access to novel therapies in low- and middle-income countries. Apheresis should be initiated as early as possible, ideally before age 8 (17).

Liver transplantation is an invasive alternative requiring lifelong immunosuppression and associated with surgical risks, with additional challenges related to organ availability for pediatric patients (165-169). It should be performed only in experienced pediatric transplant centers.

Lomitapide has been increasingly studied in paediatric populations. An international multi-center cohort of 11 patients (mean age 11.6 years) reported a mean baseline LDL-C of 422 mg/dL. Initiated at 2.5 mg daily, lomitapide reduced LDL-C by 56.7% ± 21.7%, allowing for longer apheresis intervals. Gastrointestinal adverse events were common, mostly at treatment initiation, with a safety profile similar to that seen in adults (170). More recently, the APH-19 phase 3 open-label multicenter trial enrolled 43 patients aged 5–17 years across 12 centers in Europe and the Middle East. At 24 weeks, LDL-C was reduced by 53.5%, with continued safety follow-up for 70 weeks. Adverse events were mostly mild, with 12% of patients experiencing gastrointestinal or hepatic complications (171).

Evinacumab has provided robust evidence in pediatric HoFH. Initially approved for patients aged ≥12 years, an expanded-use study included 14 patients aged 5–11 years with genetically confirmed HoFH. At week 24, evinacumab reduced LDL-C by −48.3%, ApoB by −41.3%, non-HDL cholesterol by −48.9%, and total cholesterol by −49.1% (145, 147).

Pregnancy: Genetic counseling is recommended for all women with HoFH considering pregnancy, as affected individuals will invariably transmit one defective allele.

Pregnancy itself increases multiple lipid fractions, including ApoB, LDL-C, and triglycerides. In heterozygous FH, percentage increases are similar to those of unaffected pregnant women, although absolute cholesterol values are much higher (172).

Women with HoFH should discontinue potentially teratogenic lipid-lowering drugs (statins, ezetimibe, lomitapide) at least four weeks before conception, or immediately upon recognition of pregnancy if unplanned. The safety of monoclonal antibodies during pregnancy remains unknown; therefore, their use is not recommended.

Bile acid sequestrants represent the safest pharmacological option during pregnancy (160, 173). LDL apheresis is another effective intervention and, when necessary, may be performed weekly (174-175).

Pregnancy in HoFH is associated with increased cardio-obstetric risk, due to elevated ApoB and a pro-coagulant state, which together exacerbate cardiovascular risk. Careful pre-pregnancy risk assessment is essential, particularly in women with coronary disease or moderate-to-severe aortic stenosis.

Importantly, the FDA recently revised its contraindication for statins in pregnancy, now allowing an individualized risk–benefit assessment in select cases of HoFH, particularly when apheresis is not feasible (see FDA safety communication).

Conclusions

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is more prevalent than previously believed. Clinical suspicion must be raised early in life to mitigate the substantial cardiovascular risk inherent to this condition. Once HoFH is suspected, molecular studies are essential to confirm the diagnosis and to enable cascade screening of family members. However, initiation of treatment should not be delayed while awaiting genetic confirmation, particularly when access to testing is limited or delayed.

Therapy must begin as early as possible, ideally before the age of 8 years. Both pharmacological and non-pharmacological strategies are required, tailored to the individual patient. Statins and ezetimibe should generally be prescribed, even though their efficacy is limited in patients with null variants, as they may still contribute to the reduction of vascular inflammation. LDL apheresis remains an important therapeutic tool in settings where it is available, and its combination with pharmacological therapy and dietary measures may further enhance clinical outcomes. Finally, liver transplantation represents a last-resort intervention for patients with refractory disease, uncontrolled LDL-C, or progressive cardiovascular involvement despite maximal therapy.

In summary, early identification and aggressive management of HoFH—through a combination of lifestyle measures, pharmacological therapies, apheresis, and, in selected cases, transplantation—are essential to improve survival and quality of life in this high-risk population.

Authors' contributions

Álvaro J Ruiz: conceptualization, writing – original draft, writing – review & editing; Rafael Campo-Torrenegra: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Claudia Monsalve-Arango: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Mauricio Coll-Barrios: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Julián Gil-Forero: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Juan E. Gómez-Mesa: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Harry Pachajoa: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Carolina Rivera: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Alejandro Roman-Gonzalez: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Martha L. Tamayo: investigation, writing – original draft, writing – review & editing; Hernando Vargas-Uricoechea: investigation, writing – original draft, writing – review & editing.

Ethical statement

The authors declare that the present manuscript does not have any significant ethical implications, due to its nature as an expert panel perspective. Therefore, neither informed consent nor approval by ethics committees were required.

Funding

Festina Lente support were funded by the Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo. This work was funded by the Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo and Asociación Colomiana de Medicina Interna, thanks to unrestricted educational grants from Valentech Pharma and Chiesi Colombia.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest regarding the subject of this work.

Artificial intelligence (AI) disclosure statement

The authors declare that no AI tools were used at any stage of the article's production.

Data availability statement

The authors declare that there are no available data published in open access repositories. For any inquiry or request related to the article, the corresponding author should be contacted.

References

[1] Berberich AJ, Hegele RA. A modern approach to dyslipidemia. Endocr Rev.

2022;43(4):611–653. https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037

[2] Brown EE, Sturm AC, Cuchel M, Braun LT, Duell PB, Underberg JA, et al. Genetic testing in dyslipidemia: A scientific statement from the National Lipid Association. J Clin Lipidol. 2020;14(4):398–413. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.04.011

[3] Varghese MJ. Familial hypercholesterolemia: A review. Ann Pediatr Cardiol. 2014;7(2):107–117. https://doi.org/10.4103/0974-2069.132478

[4] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: New insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014;35(32):2146–2157. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274

[5] Raal FJ, Bahassi EM, Stevens B, Turner TA, Stein EA. Cascade screening for familial hypercholesterolemia in South Africa: The Wits FIND–FH Program. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(11):2747–2755. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315040

[6] Abifadel M, Boileau C. Genetic and molecular architecture of familial hypercholesterolemia. J Intern Med. 2023;293(2):144–165. https://doi.org/10.1111/joim.13577

[7] Rogozik J, Główczyńska R, Grabowski M. Genetic backgrounds and diagnosis of familial hypercholesterolemia. Clin Genet. 2024;105(1):3–12. https://doi.org/10.1111/cge.14435

[8] Tokgozoglu L, Kayikcioglu M. Familial hypercholesterolemia: Global burden and approaches. Curr Cardiol Rep. 2021;23(10):151. https://doi.org/10.1007/s11886-021-01565-5

[9] Suryawanshi YN, Warbhe RA. Familial hypercholesterolemia: A literature review of the pathophysiology and current and novel treatments. Cureus. 2023;15(11):e49121. https://doi.org/10.7759/cureus.49121

[10] Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: Meta-analyses of 11 million subjects. J Am Coll Cardiol. 2020;75(20):2553–2566. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057

[11] Tada H, Kawashiri MA, Nohara A, Sekiya T, Watanabe A, Takamura M. Genetic counseling and genetic testing for familial hypercholesterolemia. Genes (Basel). 2024;15(3):297. https://doi.org/10.3390/genes15030297

[12] Sawhney JPS, Prasad SR, Sharma M, Madan K, Mohanty A, Passey R, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in premature coronary artery disease patients admitted to a tertiary care hospital in North India. Indian Heart J. 2019;71(2):118–122. https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.12.004

[13] Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric familial hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb. 2023;30(5):531–557. https://doi.org/10.5551/jat.CR006

[14] Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. Nat Rev Cardiol. 2019;16(1):9–20. https://doi.org/10.1038/s41569-018-0052-6

[15] Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. Lancet. 2022;399(10326):719–728. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8

[16] Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifsawi M, Blom DJ, Chlebus K, Cuchel M, et al. Sex differences in diagnosis, treatment, and cardiovascular outcomes in homozygous familial hypercholesterolemia. JAMA Cardiol. 2024;9(4):313–322. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.5597

[17] Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: New treatments and clinical guidance. Eur Heart J. 2023;44(25):2277-2291. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197

[18] Fularski P, Hajdys J, Majchrowicz G, Stabrawa M, Młynarska E, Rysz J, et al. Unveiling Familial hypercholesterolemia-review, cardiovascular complications, lipid-lowering treatment and its efficacy. Int J Mol Sci. 2024;25(3):1637. https://doi.org/10.3390/ijms25031637

[19] Tada H. Personalized medicine beyond low-density lipoprotein cholesterol to combat residual risk for coronary artery disease. J Atheroscler Thromb. 2021;28(11):1130-1132. https://doi.org/10.5551/jat.ED162

[20] Zubielienė K, Valterytė G, Jonaitienė N, Žaliaduonytė D, Zabiela V. Familial hypercholesterolemia and its current diagnostics and treatment possibilities: A literature analysis. Medicina (Kaunas). 2022;58(11):1665. https://doi.org/10.3390/medicina58111665

[21] Francke U, Brown MS, Goldstein JL. Assignment of the human gene for the low density lipoprotein receptor to chromosome 19: Synteny of a receptor, a ligand, and a genetic disease. Proc Natl Acad Sci USA. 1984;81(9):2826-2830. https://doi.org/10.1073/pnas.81.9.2826

[22] Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. Ann Hum Genet. 2008;72(Pt 4):485-498. https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2008.00436.x

[23] Brown MS, Goldstein JL. Analysis of a mutant strain of human fibroblasts with a defect in the internalization of receptor-bound low density lipoprotein. Cell. 1976;9(4 PT 2):663-674. https://doi.org/10.1016/0092-8674(76)90130-6

[24] Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: Defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. Proc Natl Acad Sci USA. 1974;71(3):788-792. https://doi.org/10.1073/pnas.71.3.788

[25] Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. N Engl J Med. 1976;294(25):1386-1390. https://doi.org/10.1056/NEJM197606172942509

[26] Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet. 1990;24:133-170. https://doi.org/10.1146/annurev.ge.24.120190.001025

[27] Moorjani S, Roy M, Gagné C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. Arteriosclerosis. 1989;9(2):211-216. https://doi.org/10.1161/01.ATV.9.2.211

[28] Law SW, Lackner KJ, Hospattankar AV, Anchors JM, Sakaguchi AY, Naylor SL, et al. Human apolipoprotein B-100: Cloning, analysis of liver mRNA, and assignment of the gene to chromosome 2. Proc Natl Acad Sci USA. 1985;82(24):8340-8344. https://doi.org/10.1073/pnas.82.24.8340

[29] Weisgraber KH, Innerarity TL, Newhouse YM, Young SG, Arnold KS, Krauss RM, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: Enhanced binding of monoclonal antibody MB47 to abnormal low density lipoproteins. Proc Natl Acad Sci USA. 1988;85(24):9758-9762. https://doi.org/10.1073/pnas.85.24.9758

[3] Vega GL, Grundy SM. In vivo evidence for reduced binding of low density lipoproteins to receptors as a cause of primary moderate hypercholesterolemia. J Clin Invest.

1986;78(5):1410–1414. https://doi.org/10.1172/JCI112729

[31] Schmidt RJ, Beyer TP, Bensch WR, Qian YW, Lin A, Kowala M, et al. Secreted proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces both hepatic and extrahepatic low-density lipoprotein receptors in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 2008;370(4):634–640. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.04.004

[32] Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(6):2069–2074. https://doi.org/10.1073/pnas.0409736102

[33] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003;34(2):154–156. https://doi.org/10.1038/ng1161

[34] Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001;292(5520):1394–1398. https://doi.org/10.1126/science.1060458

[35] Mishra SK, Watkins SC, Traub LM. The autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) protein interfaces directly with the clathrin-coat machinery. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(25):16099–16104. https://doi.org/10.1073/pnas.252630799

[36] Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2021;28(7):665–678. https://doi.org/10.5551/jat.RV17050

[37] Ruiz AJ, Patiño LF, Amaya K, Gómez JE, Ordóñez F, Paternina S, et al. Hipercolesterolemia familiar: serie de 36 casos con fenotipo de hipercolesterolemia familiar homocigótica. Rev Colomb Cardiol. 2020;27(6):498–507. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.10.006

[38] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144

[39] Rocha VZ, Tada MT, Chacra APM, Miname MH, Mizuta MH. Update on sitosterolemia and atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2023;25(5):181–187. https://doi.org/10.1007/s11883-023-01092-4

[40] Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K, et al. Diagnosis and management of sitosterolemia 2021. J Atheroscler Thromb. 2021;28(8):791–801. https://doi.org/10.5551/jat.RV17052

[41] Koyama S, Sekijima Y, Ogura M, Hori M, Matsuki K, Miida T, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: Molecular pathogenesis, clinical spectrum, diagnosis, and disease-modifying treatments. J Atheroscler Thromb. 2021;28(9):905–925. https://doi.org/10.5551/jat.RV17055

[42] Gómez-Duarte C, García V, Botero V, Aristizabal A, Echeverri G, Pachajoa H. Deficiencia de lipasa ácida lisosomal, una patología infrecuente. Gac Med Mex. 2019;155(3):291–297. https://doi.org/10.24875/GMM.18004024

[43] Korbelius M, Kuentzel KB, Bradić I, Vujić N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. Trends Mol Med. 2023;29(6):425–438. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.001

[44] Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. Essays Biochem. 2018;62(5):643–723. https://doi.org/10.1042/EBC20170053

[45] Lopes MT, Koch VH, Sarrubbi-Junior V, Gallo PR, Carneiro-Sampaio M. Difficulties in the

diagnosis and treatment of rare diseases according to the perceptions of patients, relatives and health care professionals. Clinics (Sao Paulo). 2018;73:e68. https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e68

[46] Angural A, Spolia A, Mahajan A, Verma V, Sharma A, Kumar P, et al. Review: Understanding rare genetic diseases in low resource regions like Jammu and Kashmir – India. Front Genet. 2020;11:415. https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00415

[47] Grody WW. The transformation of medical genetics by clinical genomics: Hubris meets humility. Genet Med. 2019;21(9):1916–1926. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0450-0

[48] Katsanis SH, Katsanis N. Molecular genetic testing and the future of clinical genomics. Nat Rev Genet. 2013;14(6):415–426. https://doi.org/10.1038/nrg3493

[49] Smith HS, Swint JM, Lalani SR, Yamal JM, de Oliveira Otto MC, Castellanos S, et al. Clinical application of genome and exome sequencing as a diagnostic tool for pediatric patients: A scoping review of the literature. Genet Med. 2019;21(1):3–16. https://doi.org/10.1038/s41436-018-0024-6

[50] Lalonde E, Rentas S, Lin F, Dulik MC, Skraban CM, Spinner NB. Genomic diagnosis for pediatric disorders: Revolution and evolution. Front Pediatr. 2020;8:373. https://doi.org/10.3389/fped.2020.00373

[51] Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation–dependent probe amplification. Nucleic Acids Res. 2002;30(12):e57. https://doi.org/10.1093/nar/gnf056

[52] Wang J, Ban MR, Hegele RA. Multiplex ligation–dependent probe amplification of LDLR enhances molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia. J Lipid Res. 2005;46(2):366–372. https://doi.org/10.1194/jlr.D400030-JLR200

[53] Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):662–680. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044

[54] Lazarte J, Hegele RA. Can genetic testing help in the management of dyslipidaemias? Curr Opin Lipidol. 2020;31(4):187–193. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000690

[55] National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Identification and management of familial hypercholesterolaemia (FH). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.

[56] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Familial hypercholesterolaemia: identification and management. NICE guideline [CG71]. London: NICE; 2019.

[57] Srinivasan S, Won NY, Dotson WD, Wright ST, Roberts MC. Barriers and facilitators for cascade testing in genetic conditions: A systematic review. Eur J Hum Genet. 2020;28(12):1631–1644. https://doi.org/10.1038/s41431-020-00725-5

[58] Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ. Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. JAMA. 2017;318(4):381–382. https://doi.org/10.1001/jama.2017.8543

[59] Lee C, Rivera-Valerio M, Bangash H, Prokop L, Kullo IJ. New case detection by cascade testing in familial hypercholesterolemia: A systematic review of the literature. Circ Genom Precis Med. 2019;12(11):e002723. https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002723

[60] Wilemon KA, Patel J, Aguilar-Salinas C, Ahmed CD, Alkhnifsawi M, Almahmeed W, et al. Reducing the clinical and public health burden of familial hypercholesterolemia: A global call to action. JAMA Cardiol. 2020;5(2):217–229. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.5173

[61] Brunham LR, Ruel I, Aljenedil S, Rivière JB, Baass A, Tu JV, et al. Canadian cardiovascular society position statement on familial hypercholesterolemia: Update 2018. Can J Cardiol. 2018;34(12):1553–1563. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.09.005

[62] Paquette M, Dufour R, Baass A. The Montreal–FH–SCORE: A new score to predict cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(1):80–86. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.10.004

[63] Mata P, Alonso R, Pérez de Isla L. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment in familial hypercholesterolemia: Does one size fit all? Curr Opin Lipidol. 2018;29(6):445–452. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000553

[64] Tada H, Kawashiri MA, Okada H, Nakahashi T, Sakata K, Nohara A, et al. Assessments of carotid artery plaque burden in patients with familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2017;120(11):1955–1960. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.08.012

[65] Bea AM, Civeira F, Jarauta E, Lamiquiz–Moneo I, Pérez–Calahorra S, Marco–Benedí V, et al. Association between the presence of carotid artery plaque and cardiovascular events in patients with genetic hypercholesterolemia. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(7):551–558. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.018

[66] Mszar R, Nasir K, Santos RD. Coronary artery calcification in familial hypercholesterolemia: An opportunity for risk assessment and shared decision making with the power of zero? Circulation. 2020;142(15):1405–1407. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049057

[67] Gallo A, Pérez de Isla L, Charrière S, Vimont A, Alonso R, Muñiz–Grijalvo O, et al. The added value of coronary calcium score in predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia. JACC Cardiovasc Imaging. 2021;14(12):2414–2424. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.06.011

[68] Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández–Ortiz A, Fuster V, León–Latre M, Jiménez–Borreguero LJ, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHS study. J Am Coll Cardiol. 2016;67(11):1263–1274. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.056

[69] Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(22):2167–2192. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000297

[70] France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. Atherosclerosis. 2016;255:128–139. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017

[71] Li R, Xie J, Jiang B, Sun Z, Wang L, Leng Z, et al. Speckle–tracking echocardiography for detecting subclinical left ventricular dysfunction in patients with familial hypercholesterolemia. Tex Heart Inst J. 2021;48(2):e186720. https://doi.org/10.14503/THIJ-18-6720

[72] Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. Heart. 2016;102(13):1003–1008. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308845

[73] Vuorio A, Raal FJ, Kovanen PT. Extension of heterozygous familial hypercholesterolemia treatment recommendations by including both low–density lipoprotein and lipoprotein(a) burden – a unique opportunity to improve patient prognosis. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(9):780–782. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae304

[74] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A

report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2010;56(25):e50–103. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001

[75] Merchán A, Ruiz ÁJ, Campo R, Prada CE, Toro JM, Sánchez R, et al. Hipercolesterolemia familiar: artículo de revisión. Rev Colomb Cardiol. 2016;23(S4):4–26. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.002

[76] Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, Medeiros AM, Jannes CE, Merchan A, et al. Phenotypical, clinical, and molecular aspects of adults and children with homozygous familial hypercholesterolemia in Iberoamerica. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(10):2508–2515. https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.313722

[77] Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muñiz O, Díaz-Díaz JL, et al. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). Circulation. 2017;135(22):2133–2144. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024541

[78] Arsenault BJ, Perrot N, Couture P. Does lifestyle contribute to disease severity in patients with inherited lipid disorders? Curr Opin Lipidol. 2017;28(2):177–185. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000387

[79] Antoniazzi L. Can non-pharmacological treatment promote additional benefit for children with familial hypercholesterolemia treated with statins? Arq Bras Cardiol. 2018;111(6):822–823. https://doi.org/10.5935/abc.20180235

[80] Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial hypercholesterolemia: New horizons for diagnosis and effective management. Front Pharmacol. 2018;9:707. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00707

[81] SEC Working Group for the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice and SEC Guidelines Committee. Comments on the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(5):364–369. https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.023

[82] Izar MCO, Giraldez VZR, Bertolami A, Santos Filho RDD, Lottenberg AM, Assad MHV, et al. Update of the Brazilian guideline for familial hypercholesterolemia – 2021. Arq Bras Cardiol. 2021;117(4):782–844. https://doi.org/10.36660/abc.20210788

[83] Antoniazzi L, Arroyo-Olivares R, Bittencourt MS, Tada MT, Lima I, Jannes CE, et al. Adherence to a Mediterranean diet, dyslipidemia and inflammation in familial hypercholesterolemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(7):2014–2022. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.04.006

[84] de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, Kastelein JJ, Stroes ES. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolaemia. J Inherit Metab Dis. 2003;26(4):343–351. https://doi.org/10.1023/A:1025155002348

[85] Jenkins DJ, Jones PJ, Lamarche B, Kendall CW, Faulkner D, Cermakova L, et al. Effect of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods given at 2 levels of intensity of dietary advice on serum lipids in hyperlipidemia: A randomized controlled trial. JAMA. 2011;306(8):831–839. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1202

[86] Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. N Engl J Med. 2016;375(24):2349–2358. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605086

[87] Pitsavos CH, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Kokkinos P, Skoumas J, Papaioannou I, et al. Exercise capacity and heart rate recovery as predictors of coronary heart disease events, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis.

2004;173(2):347–352. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2003.12.027

[88] SEC Working Group for the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias, Expert Reviewers for the 2019 ESC guidelines for the management of dyslipidaemias, SEC Guidelines Committee. Comments on the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2020;73(5):348–353. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.11.019

[89] Nakamura T, Kobayashi H, Yanagi K, Nakagawa T, Nishida M, Kihara S, et al. Importance of intra-abdominal visceral fat accumulation to coronary atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolaemia. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997;21(7):580–586. https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800445

[90] Mangili LC, Mangili OC, Bittencourt MS, Miname MH, Harada PH, Lima LM, et al. Epicardial fat is associated with severity of subclinical coronary atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2016;254:73–77. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.010

[91] Kramer A, Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Kastelein JJ, Zwinderman AH. Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6–9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. BMC Public Health. 2006;6:262. https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-262

[92] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5

[93] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013;34(45):3478–3490. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht273

[94] Humphries SE, Cooper J, Dale P, Ramaswami U, Group FPRS. The UK Paediatric familial hypercholesterolaemia register: Statin-related safety and 1-year growth data. J Clin Lipidol. 2018;12(1):25–32. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.11.005

[95] Khoury M, McCrindle BW. The rationale, indications, safety, and use of statins in the pediatric population. Can J Cardiol. 2020;36(9):1372–1383. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.041

[96] Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2019;381(16):1547–1556. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816454

[97] Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. JAMA. 2014;312(10):1055–1057. https://doi.org/10.1001/jama.2014.8892

[98] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455

[99] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000698

[101] Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease algorithm – 2020 executive summary. Endocr Pract. 2020;26(10):1196–1224. https://doi.org/10.4158/CS-2020-0490

[101] Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, Morrison CC, Nguyen M, Blasi PR, et al. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of familial hypercholesterolemia: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. 2016;316(6)645–655. https://doi.org/10.1001/jama.2016.6176

[102] Peaker B, Dideum P, Arkhipova-Jenkins I, Finlay E. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents. American Family Physician. 2024;110(3):261–274. https://doi.org/10.1001/jama.2023.8867

[103] Torres-Jiménez AR, Solís-Vallejo E, Sanchez-Jara B, Cespedes-Cruz AI, Zeferino-Cruz M. Xanthomas and macrothrombocytopenia: Sitosterolaemia is the answer. Reumatol Clin. 2016;12(3):164–166. https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.07.001

[104] Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: Focus on old and new drugs. Pharmacy (Basel). 2018;6(1):10. https://doi.org/10.3390/pharmacy6010010

[105] Liu C, Chen J, Chen H, Zhang T, He D, Luo Q, et al. PCSK9 inhibition: From current advances to evolving future. Cells. 2022;11(19):2972. https://doi.org/10.3390/cells11192972

[106] Katzmann JL, Gouni-Berthold I, Laufs U. PCSK9 inhibition: Insights from clinical trials and future prospects. Front Physiol. 2020;11:595819. https://doi.org/10.3389/fphys.2020.595819

[107] Parikh RR, Breve F, Magnusson P, Behzadi P, Pergolizzi J. The use of monoclonal antibody-based proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors in the treatment of hypercholesterolemia. Cureus. 2022;14(6):e25641. https://doi.org/10.7759/cureus.25641

[108] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):341–350. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X

[109] Tromp TR, Cuchel M. New algorithms for treating homozygous familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol. 2022;33(6):326–335. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000853

[110] Vogel RA. PCSK9 inhibition: The next statin? J Am Coll Cardiol. 2012;59(25):2354–2355. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.03.011

[111] Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2013;128(19):2113–2120. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004678

[112] Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2020;75(6):565–574. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.020

[113] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Stefanutti C, Mach F, Descamps OS, et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolocumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): A single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(10):732–740. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00221-2

[114] Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH trial. J Am Coll Cardiol. 2020;76(2):131-142. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.027

[115] Bruckert E, Caprio S, Wiegman A, Charng MJ, Zárate-Morales CA, Baccara-Dinet MT, et al. Efficacy and safety of alirocumab in children and adolescents with homozygous familial hypercholesterolemia: Phase 3, multinational open-label study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022;42(12):1447-1457. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.122.317793

[116] Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: The ORION-2 pilot study. Circulation. 2020;141(22):1829-1831. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431

[117] Khan Z, Singh A, Haseeb Ur Rasool M, Qasim N, Yafaa Naveed Chaudhary M, Syed S, et al. Efficacy and outcomes of inclisiran in the management of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond). 2025;87(3):1599-1608. https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002982

[118] Kohlman-Trigoboff D. Review of article: Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Vasc Nurs. 2023;41(1):38-39. https://doi.org/10.1016/j.jvn.2023.01.004

[119] Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382(16):1520-1530. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805

[120] Rai R, Devi P, Kumar K, Naeem K, Kumar H, Kumari K, et al. Efficacy of inclisiran in patients having familial hypercholesterolemia: Heterozygous compared to homozygous trait, a systematic review and meta-analysis. Crit Pathw Cardiol. 2024;23(2):73-80. https://doi.org/10.1097/HPC.0000000000000353

[121] Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, Koenig W, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-1193. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058

[122] Raal F, Durst R, Bi R, Talloczy Z, Maheux P, Lesogor A, et al. Efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Results From the ORION-5 randomized clinical trial. Circulation. 2024;149(5):354-362. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063460

[123] Brown WV, Rader DJ, Goldberg AC. JCL roundtable: Drug treatment of severe forms of familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2014;8(1):10-17. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2013.09.004

[124] Dixon DL, Sisson EM, Butler M, Higbea A, Muoio B, Turner B. Lomitapide and mipomersen: Novel lipid-lowering agents for the management of familial hypercholesterolemia. J Cardiovasc Nurs. 2014;29(5):E7-E12. https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000104

[125] Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: Two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2014;129(9):1022-1032. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001292

[126] Kim SH, Baek SH. Lomitapide, relief pitcher for patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(2):155-156. https://doi.org/10.1177/2047487319881240

[127] Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous

familial hypercholesterolemia. Am J Health-Syst Pharm. 2014;71(12):1001-1008. https://doi.org/10.2146/ajhp130592

[128] Perry CM. Lomitapide: A review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiovasc Drugs. 2013;13(4):285-296. https://doi.org/10.1007/s40256-013-0030-7

[129] Stefanutti C. Lomitapide-a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep. 2020;22(8):38. https://doi.org/10.1007/s11883-020-00858-4

[130] Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013;381(9860):40-46. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0

[131] Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2017;24(4):402-411. https://doi.org/10.5551/jat.38216

[132] Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, Ikewaki K, Harada-Shiba M, et al. Safety and efficacy of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. J Atheroscler Thromb. 2019;26(4):368-377. https://doi.org/10.5551/jat.45708

[133] Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). J Clin Lipidol. 2020;14(6):807-817. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.006

[134] D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): A cross-national retrospective survey. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):381. https://doi.org/10.1186/s13023-021-01999-8

[135] D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: The pan-European retrospective observational study. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(5):832-841. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab229

[136] Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(2):157-165. https://doi.org/10.1177/2047487319870007

[137] Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(12):1261-1268. https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1340941

[138] Brunham LR, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in children. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(12):866-867. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00277-8

[139] Esba LCA, Alharbi H. Lomitapide: A medication use evaluation and a formulary perspective. Glob J Qual Saf Healthc. 2024;7(2):59-62. https://doi.org/10.36401/JQSH-23-32

[140] Brahm AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia. Expert Opin Investig Drugs. 2016;25(12):1457-1463. https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1254187

[141] Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, Peloso GM, Guiducci C, Sougnez C, et al. Exome

sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. N Engl J Med. 2010;363(23):2220–2227. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002926

[142] Stitziel NO, Khera AV, Wang X, Bierhals AJ, Vourakis AC, Sperry AE, et al. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2017;69(16):2054–2063. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030

[143] Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, O'Dushlaine C, Schurmann C, Gottesman O, et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;377(3):211–221. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790

[144] Dingman R, Bihorel S, Gusarova V, Mendell J, Pordy R. Evinacumab: Mechanism of action, clinical, and translational science. Clin Transl Sci. 2024;17(6):e13836. https://doi.org/10.1111/cts.13836

[145] Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(8):711–720. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215

[146] Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: Long-term safety and efficacy. Eur Heart J. 2024;45(27):2422–2434. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325

[147] Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ, et al. Evinacumab for pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 2024;149(5):343–353. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529

[148] Toth PP. Evinacumab therapy for homozygous familial hypercholesterolemia: Driving lipoprotein clearance via the road less taken. JACC Adv. 2023;2(9):100646. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2023.100646

[149] Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(2):127–131. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1550071

[150] Cegla J, Walji S, Barton L, Neuwirth C, Thompson GR. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. JACC Adv. 2025;4(5):101708. https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101708

[151] Fu Q, Hu L, Shen T, Yang R, Jiang L. Recent advances in gene therapy for familial hypercholesterolemia: An update review. J Clin Med. 2022;11(22):6773. https://doi.org/10.3390/jcm11226773

[152] Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, et al. Long-term efficacy and safety of lerodalcibep in heterozygous familial hypercholesterolaemia: The LIBerate-HeFH trial. Eur Heart J. 2023;44(40):4272–4280. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596

[153] Raal FJ, Mehta V, Kayikcioglu M, Blom D, Gupta P, Elis A, et al. Lerodalcibep and evolocumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibition (LIBerate-HoFH): A phase 3, randomised, open-label, crossover, non-inferiority trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025;13(3):178–187. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00313-9

[154] Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA, et al. Lipoprotein apheresis: Utility, outcomes, and implementation in clinical practice: A scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(12):e304–e321. https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000177

[155] Zhan HS, Wei L, Qu W, Zeng ZG, Liu Y, Tan YL, et al. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia: A retrospective analysis from Chinese experience. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):26. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03443-z

[156] Al Dubayee M, Kayikcioglu M, van Lennep JR, Hergli N, Mata P. Is liver transplant curative in homozygous familial hypercholesterolemia? a review of nine global cases. Adv Ther. 2022;39(6):3042–3057. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02131-3

[157] Bajaj A, Cuchel M. Homozygous familial hypercholesterolemia: What treatments are on the horizon? Curr Opin Lipidol. 2020;31(3):119–124. https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000677

[158] de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. J Clin Lipidol. 2015;9(5 Suppl):S11–19. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.04.009

[159] de Ferranti SD, Shrader P, Linton MF, Knowles JW, Hudgins LC, Benuck I, et al. Children with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: Data from the Cascade Screening for Awareness and Detection–FH Registry. J Pediatr. 2021;229:70–77. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.09.042

[160] de Ferranti SD, Kazi DS, Bibbins-Domingo K, Daniels S, Howaniec B, Khera AV, et al. Perspectives on identifying and treating familial hypercholesterolemia in childhood. Clin Chem. 2021;67(10):1312–1317. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab157

[161] Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, López JAG, Bhatia AK, Wu J, et al. Evolocumab treatment in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Pooled data from three open-label studies. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2024;44(5):1156–1164. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320268

[162] Das T, Mondal S, Rawool AK, Tarafdar S, Ghosh A. Importance of genotype–phenotype correlation in the population screening of familial hypercholesterolemia. Cureus. 2025;17(2):e79252. https://doi.org/10.7759/cureus.79252

[163] Gidding SS, Blom DJ, McCrindle B, Ramaswami U, Santos RD, Watts GF, et al. Life course approach for managing familial hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 2025;14(7):e038458. https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038458

[164] Gu J, Ma X, Park J, Li Y, Sanchez RJ. High burden of disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia despite recent advances in therapies and updated guidelines: A real-world study. J Clin Lipidol. 2025;19(2):303–309. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.11.004

[165] Al-Ashwal A, Al-Mansour S, Al-Shagrani M, Al-Gofi T, Broering D, Alhuthil R. The effectiveness of liver transplantation in reducing lipid levels in Saudi children with homozygous familial hypercholesterolemia. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1454638. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1454638

[166] Lin D, Lu Y, Qiu B, Feng M, Luo Y, Xue F, et al. The therapeutic effect of liver transplantation in 14 children with homozygous familial hypercholesterolemia: A prospective cohort: Liver transplant for familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2024;18(6):e1055–e1066. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.08.008

[167] Yılmaz Dağlı H, Artan R, Civan DD, İnan Aydemir N, Yılmaz A. Is liver transplantation alone an effective treatment for homozygotic familial hypercholesterolemia in children? Pediatr Transplant. 2024;28(7):e14853. https://doi.org/10.1111/petr.14853

[168] Golbus JR, Farhat L, Fontana RJ, Rubenfire M. Rapidly progressive atherosclerosis after domino liver transplantation from a teenage donor with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2017;11(5):1284–1288. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.07.006

[169] Greco M, Robinson JD, Eltayeb O, Benuck I. Progressive aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolemia after liver transplant. Pediatrics. 2016;138(5):e20160740. https://doi.org/10.1542/peds.2016-0740

[170] Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-world outcomes with lomitapide use in paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Adv Ther. 2019;36(7):1786-1811. https://doi.org/10.1007/s12325-019-00985-8

[171] Masana L, Zambon A, Schmitt CP, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H, et al. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (APH-19): Results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(12):880-889. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00233-X

[172] Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, Ose L, Tonstad S, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2006;189(2):451-457. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.01.002

[173] Kaur G, Gulati M. Considerations for treatment of lipid disorders during pregnancy and breastfeeding. Prog Cardiovasc Dis. 2022;75:33-39. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.001

[174] Blaha M, Lanska M, Blaha V, Boudys L, Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia--Importance of LDL-apheresis. Atheroscler Suppl. 2015;18:134-139. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.024

[175] Ogura M, Makino H, Kamiya C, Yoshimatsu J, Soran H, Eatough R, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. Atherosclerosis. 2016;254:179-183. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.018

Volumen 13, número 3de 2026
https://doi.org/10.53853/encr.13.3

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

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.

Retractaciones. 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

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes

REVISTA COLOMBIANA de Endocrinología Diabetes & Metabolismo

Notas

Apuntes

Download here in English

Authors Guidelines

Libre

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.

Abbott

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 incluídas 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

Lilly
A MEDICINE COMPANY

una vez a la semana
mounjaro®
(tirzepatida)

JUNTOS, ES POSIBLE ALCANZAR LAS METAS



EL ÉXITO DE SUS PACIENTES ALLÁ AFUERA DEPENDE DE LO QUE USTED Y SU PACIENTE DECIDAN AQUÍ

Trabajar juntos para alcanzar una eficacia sin precedentes que está transformando el manejo de la diabetes tipo 2.[1-6]

Referencias: 1. Información para prescribir Mounjaro® (Tirzepatida) 2. Willard FS, Douros JD, Gabe MBN, et al. JCI Insight. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532 3. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. Diabetes Obesity and Metabolism. 2021;23(suppl 3):5-29. doi:10.1111/dom.14496 4. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, Liu B, Cui X, Brown K; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2021 Aug 5;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519 Epub 2021 Jun 25. PMID: 34170647 5. Meng Z, Yang M, Wen H, Zhou S, Xiong C, Wang Y. A systematic review of the safety of tirzepatide — a new dual GLP-1 and GIP agonist: is its safety profile acceptable? Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2023 Mar 27;14:1121387. doi:10.3389/fendo.2023.1121387 PMID: 37051199 PMCID: PMC10084319 6. Dahl D, Onishi Y, Norwood P, Huh R, Bray R, Patel H, Rodriguez A. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Feb 8;327(6):534 -545. doi:10.1001/jama.2022.0078 PMID: 35133415.

ESCANEE EL QR PARA VER LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP)

PP-TR-CO-0369 | MARZO 2026. Material exclusivo para profesionales de la salud.