

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Vitamina D y Covid-19
Francisco Pérez

Caso Clínico

Insuficiencia Suprarrenal secundaria al uso de Corticoides Inhalados: Reporte de caso
Diego Vallejo P., Diego Rueda R., Cristóbal Eggers, Felipe Eggers.

Macroprolactinoma clival ectópico: una forma rara de presentación de adenoma hipofisario
Paula Concejo-Iglesias, Gabriela Castillo-Carvajal, María Pilar Núñez-Valentín, Victoria Alcázar-Lázaro, Lucrecia Vergara-Fernández, Wilmar Ocampo-Toro.

Amenorrea primaria asociada a paciente con cariotipo 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Presentación de un caso
Irasel Martínez Montenegro

Carcinoma papilar de tiroides, variante de células altas. Reporte de caso
Gabriela Mintegui, Erika Del Pozo, Mendoza Beatriz.

Artículo Original

Resultados a corto plazo del tratamiento con 131I en el bocio multinodular: valor adicional de la estimulación previa con rhTSH
Pablo Orellano, Gerardo dos Santos, Miguel Kapitan, German Botto, Jenifer Silva, Elisa Seoane, Patricia Furtenbarch.

Manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides con lobectomía: experiencia de un equipo multidisciplinario
Roberto Olmos, Jorge López, Francisca Donoso, Magdalena Ruiz-Esquide, Trinidad Zegers, Lorena Mosso, Nicole Lustig, Francisco Domínguez, Nicolás Droppelmann, Hernán E. González, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Pablo H. Montero, José Miguel Domínguez.

Ética, Humanismo y Sociedad

Desembarazarse del pasado
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Rol de la vitamina D en la prevención de la infección por enfermedad por coronavirus y mortalidad
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Vitamin D and COVID-19
Francisco Pérez

Clinical Case

Adrenal insufficiency secondary to use of inhaled corticosteroids: Case report
Diego Vallejo P., Diego Rueda R., Cristóbal Eggers, Felipe Eggers.

Ectopic clival macroprolactinoma: a rare presentation of pituitary adenoma
Paula Concejo-Iglesias, Gabriela Castillo-Carvajal, María Pilar Núñez-Valentín, Victoria Alcázar-Lázaro, Lucrecia Vergara-Fernández, Wilmar Ocampo-Toro.

Primary amenorrhea associated with a patient with karyotype 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Case presentation
Irasel Martínez Montenegro

Papillary thyroid carcinoma, high cell variant. Case report
Gabriela Mintegui, Erika Del Pozo, Mendoza Beatriz.

Original Articles

Short-term results of treatment with 131I in multinodular goiter: additional value of previous stimulation with Recombinant human thyrotropin
Pablo Orellano, Gerardo dos Santos, Miguel Kapitan, German Botto, Jenifer Silva, Elisa Seoane, Patricia Furtenbarch.

Management of thyroid nodules and thyroid cancer with lobectomy: experience of a multidisciplinary team
Roberto Olmos, Jorge López, Francisca Donoso, Magdalena Ruiz-Esquide, Trinidad Zegers, Lorena Mosso, Nicole Lustig, Francisco Domínguez, Nicolás Droppelmann, Hernán E. González, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Pablo H. Montero, José Miguel Domínguez.

Ethics, Humanism and Society

Get rid of the past
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev Chil Endo Diab)

Fundada en enero de 2008 como Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en conmemoración de sus 50 años de vida.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, se publica trimestralmente y contiene trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes, en su vertiente clínica de adultos y niños, y también de Ciencias Básicas relacionadas a la disciplina.

Está incluida en la base de datos Latinex-Sistema Regional de Información en línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el título: "Instrucción para los autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl

Los trabajos enviados son sometidos al sistema de revisión de pares; esta evaluación está a cargo del Comité Editorial Asesor y de los Editores.

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia Santiago.

La Revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto sometido para su eventual publicación.

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santiago, Chile
Teléfono: (56) 2 2223 0386
(56) 2 2753 5555
Fax: (56) 2 2753 5556
Email: revendodiab@soched.cl

Producción

Editora Publimpacto
Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes
Santiago de Chile
Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286
Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.
Dra. Ethel Codner D.
Dr. Oscar Contreras O.
Dr. Carlos Fardella B.
Dra. Cecilia Jhonson P.
Dra. Gladys Larenas Y.
Dr. Claudio Liberman G.
Dr. Rodrigo Macaya P.
Dr. Alberto Maiz G.
Dra. Verónica Mericq G.
Dr. Fernando Munizaga C.
Dr. Gilberto González V.
Dr. José Luis Santos M.
Dra. María J. Serón-Ferré
Dra. Paulina Villaseca D.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V.
Dra. Vinka Gjadrosik R.
Dra. Verónica Mujica E.
Dra. Sylvia Asenjo M.
Dr. Jorge Sapunar Z.

Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas
Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Luis Mauricio Hurtado L.
Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides. Hospital
General de México. D.F. México.

Dr. Camilo Jiménez
Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna. The University of
Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.

Dr. José Alfredo Martínez
Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Rodolfo Rey
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina.

Dr. Alfredo Reza Albarrán
Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México.

Dr. Juan Francisco Santibáñez
Professor of Research Institute for Medical Research. University
of Belgrade. Belgrado, Serbia.

Dr. Manuel Serrano-Ríos
Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España.

Fundada el 4 de junio de 1958

Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio Noviembre 2018- Noviembre 2020

Presidente

Dr. Pedro Pineda B.

Past Presidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Vicepresidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Secretaria General

Dra. María Isabel Hernández C.

Tesorera

Dra. María Soledad Hidalgo V.

Directores

Dra. Francisca Brusco G. (Representante Provincia No GES)

Dr. Cristian Carvajal M. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

Dr. Félix Vásquez R. (Representante Área Occidente)

Dr. Jaime Díaz C. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. Pablo Florenzano V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Maritza Vivanco J. (Representante Pediatría)

Dra. Ximena Lioi C. (Representante Área Centro-Sur)

Dr. Iván Quevedo L. (Representante GES)

Dra. Cecilia Vargas R. (Representante Área Norte)

Invitado

Dr. Javier Vega V. (Representante Becados)

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes está estructurada en función de Comités de Trabajo, los cuales comprenden las siguientes áreas:

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Teléfono : (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556

Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago – Chile

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial	93
Vitamina D y Covid-19 <i>Francisco Pérez B.</i>	
Caso Clínico	95
Insuficiencia Suprarrenal secundaria al uso de Corticoides Inhalados: Reporte de caso <i>Diego Vallejo P., Diego Rueda R., Cristóbal Eggers, Felipe Eggers.</i>	
Macroprolactinoma clival ectópico: una forma rara de presentación de adenoma hipofisario <i>Paula Concejo-Iglesias, Gabriela Castillo-Carvajal, María Pilar Núñez-Valentín, Victoria Alcázar-Lázaro, Lucrecia Vergara-Fernández, Wilmar Ocampo-Toro.</i>	98
Amenorrea primaria asociada a paciente con cariotipo 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Presentación de un caso <i>Irasel Martínez Montenegro</i>	102
Carcinoma papilar de tiroides, variante de células altas. Reporte de caso <i>Gabriela Mintegui, Erika Del Pozo, Mendoza Beatriz.</i>	105
Artículo Original	110
Resultados a corto plazo del tratamiento con 131I en el bocio multinodular: valor adicional de la estimulación previa con rhTSH <i>Pablo Orellano, Gerardo dos Santos, Miguel Kapitan, German Botto, Jenifer Silva, Elisa Seoane, Patricia Furtenbarch.</i>	
Manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides con lobectomía: experiencia de un equipo multidisciplinario <i>Roberto Olmos, Jorge López, Francisca Donoso, Magdalena Ruiz-Esquide, Trinidad Zegers, Lorena Mosso, Nicole Lustig, Francisco Domínguez, Nicolás Droppelmann, Hernán E. González, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Pablo H. Montero, José Miguel Domínguez.</i>	118
Etica, Humanismo y Sociedad	125
Desembarazarse del pasado <i>José Carlos Bermejo</i>	
Comentario Literatura Destacada	127
Rol de la vitamina D en la prevención de la infección por enfermedad por coronavirus y mortalidad <i>Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.</i>	
Instrucciones a los autores	129

Content

Editorial	93
Vitamin d and COVID-19 <i>Francisco Pérez B.</i>	
Clinical Case	95
Adrenal insufficiency secondary to use of inhaled corticosteroids: Case report <i>Diego Vallejo P., Diego Rueda R., Cristóbal Eggers, Felipe Eggers.</i>	
Ectopic clival macroprolactinoma: a rare presentation of pituitary adenoma <i>Paula Concejo-Iglesias, Gabriela Castillo-Carvajal, María Pilar Núñez-Valentín, Victoria Alcázar-Lázaro, Lucrecia Vergara-Fernández, Wilmar Ocampo-Toro.</i>	98
Primary amenorrhea associated with a patient with karyotype 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Case presentation <i>Irasel Martínez Montenegro</i>	102
Papillary thyroid carcinoma, high cell variant. Case report <i>Gabriela Mintegui, Erika Del Pozo, Mendoza Beatriz.</i>	105
Original Articles	110
Short-term results of treatment with 131I in multinodular goiter: additional value of previous stimulation with Recombinant human thyrotropin <i>Pablo Orellano, Gerardo dos Santos, Miguel Kapitan, German Botto, Jenifer Silva, Elisa Seoane, Patricia Furtenbarch.</i>	
Management of thyroid nodules and thyroid cancer with lobectomy: experience of a multidisciplinary team <i>Roberto Olmos, Jorge López, Francisca Donoso, Magdalena Ruiz-Esquide, Trinidad Zegers, Lorena Mosso, Nicole Lustig, Francisco Domínguez, Nicolás Droppelmann, Hernán E. González, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Pablo H. Montero, José Miguel Domínguez.</i>	118
Ethics, Humanism and Society	125
Get rid of the past <i>José Carlos Bermejo</i>	
Comments Outstanding Literature	127
The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality <i>Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.</i>	
Instructions to authors	129

Vitamina D y Covid-19

VITAMIN D AND COVID-19

Durante los últimos meses y como consecuencia de la pandemia por COVID-19 a nivel mundial, uno de los aspectos más citados en la literatura científica ha sido el reforzamiento del sistema inmune como una medida efectiva en términos de contención de este virus.

Es conocido el papel de la nutrición como modulador del Sistema inmune a través de distintos nutrientes tales como las vitaminas (A, B6, B12, C, D, E y folatos), así como también ciertos elementos trazas como zinc, hierro, selenio, magnesio, cobre y ácidos grasos ω 3.

Dentro de los comentarios más citados en el mes de mayo de 2020, se encuentran aquellos vinculados a la vitamina D. En particular un estudio retrospectivo realizado en Reino Unido. El estudio muestra que los países situados en latitudes bajas con clima más soleado (España y el norte de Italia), tienen bajas concentraciones de vitamina D y altos perfiles de deficiencia de esta vitamina. Dichos resultados están en concordancia con la mayor agresividad que ha tenido esta pandemia en esta zona de Europa. Situación distinta a la observada en países del norte de Europa, donde si bien hay baja exposición solar, los niveles séricos de vitamina D determinados en estas poblaciones son mayores.

Uno de los aspectos asociados a estas características está en el ámbito nutricional, dado que estas poblaciones (Suecia, Finlandia y Noruega) incluyen en su dieta alimentos más ricos en vitamina D (pescados grasos y lácteos), además de un mayor consumo de suplementos vitamínicos (que incluyen vitamina D) para potenciar su sistema inmunológico. El estudio de asociación, mostró que en aquellos países donde se han producido más muertes por SARS-CoV-2, la característica más común de los pacientes fueron sus bajos niveles de vitamina D. Los pacientes Covid-19 pertenecientes a la zona norte de Europa, tienen mayores niveles séricos de vitamina D y eso ha correlacionado con una menor tasa de mortalidad.

Dado que la severidad de la infección por Covid19 está determinada por la presencia de neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, miocarditis, trombosis microvascular y alteración de citoquinas y que los linfocitos T reguladores (Tregs) proporcionan una defensa fundamental en los procesos inflamatorios, se ha vinculado a la vitamina D como posible agente protector, puesto que los Tregs responden a los tratamientos con vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia con un aumento de los episodios trombóticos, que se observan con frecuencia en pacientes con Covid19. Con estos antecedentes, se ha planteado que la suplementación con vitamina D podría ser una opción válida para disminuir los impactos de esta pandemia.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor Científico

Referencias

1. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North- supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 1434- 1437.
2. Weir EK, Thenappan T, Bhargava M, Chen Y. Does Vitamin D Deficiency Increase the Severity of COVID-19? *Clin Med (Lond).* 2020 Jun 5; clinmed.2020-0301. doi: 10.7861/clinmed.2020-0301. Online ahead of print.

Insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides inhalados: Reporte de caso

Diego Vallejo P.¹, Diego Rueda R.¹, Cristóbal Eggers¹, Felipe Eggers.^{2*}

Adrenal insufficiency secondary to use of inhaled corticosteroids: Case report

Resumen: La insuficiencia suprarrenal es un síndrome que se produce por la disminución de niveles séricos de glucocorticoides, la cual se clasifica en primaria o secundaria, según la etiología. El uso prolongado de corticoides exógenos a altas dosis puede producir una inhibición en el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal, y la supresión aguda de éstos produce insuficiencia suprarrenal secundaria. Los glucocorticoides inhalados, usados ampliamente como tratamiento del asma bronquial, pudieran tener un impacto a nivel del eje adrenal, principalmente en la población pediátrica. Por el momento, si bien hay reportes de casos que evidencian insuficiencia suprarrenal secundaria al uso de corticoides tanto tópicos como inhalatorios, aún es materia de discusión esta interacción a nivel sistémico, con artículos que se contraponen en sus resultados. Se presenta un caso clínico de una paciente usuaria de glucocorticoides inhalatorios por el antecedente de asma bronquial, que desarrolla una clínica de insuficiencia suprarrenal en el periodo de lactancia. **Palabras clave:** Insuficiencia suprarrenal; Glucocorticoides; Inhalación; Lactancia.

Abstract: Adrenal insufficiency is a syndrome that is produced by the decrease in serum glucocorticoid levels, which is classified as primary or secondary, according to the etiology. Prolonged use of exogenous corticosteroids at high doses may cause inhibition in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and acute suppression of these results in secondary adrenal insufficiency. Inhaled glucocorticoids, widely used as a treatment for bronchial asthma, could have an impact at the level of the adrenal axis, mainly in the pediatric population. At the moment, although there are reports of cases that show adrenal insufficiency secondary to the use of both topical and inhalation corticosteroids, this interaction at systemic level is still a matter of discussion, with articles that contrast in their results. We present a clinical case of a patient using inhaled glucocorticoids due to a history of bronchial asthma, which develops a clinical of adrenal insufficiency in the period of breastfeeding. **Key Words:** Adrenal insufficiency; Glucocorticoids; Inhalation; Lactation.

1. Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

2. Médico cirujano. Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Felipe Eggers de Juan
pipe.eggers@gmail.com
Teléfono: (+49) 176 43207690

Financiamiento: Autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiamiento.

Recibido: 05-12-2020
Aceptado: 25-04-2020

Introducción

La insuficiencia suprarrenal (IS) es un síndrome producto de un déficit tanto en la producción como la secreción de glucocorticoides¹. A partir de la etiología, la IS se clasifica en 2 grupos: Primaria, producida por un fallo metabólico (como la hiperplasia suprarrenal congénita) o por una destrucción anatómica (en el caso de la adenitis autoinmune o secundario a tuberculosis); y secundaria, a partir de

CASO CLÍNICO

una afección hipotalámica/hipofisaria, o bien, por un bloqueo de la síntesis de la hormona ACTH².

Los corticoides exógenos tienen una potente actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, por lo que son usados en diversas enfermedades. A su vez, el uso prolongado de la corticoterapia por más de 2 semanas puede producir una inhibición del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), y su retiro brusco es una de las causas más frecuentes de IS secundaria³ y el síndrome de privación glucocorticoidea⁴. El uso de glucocorticoides inhalados (GCI) es la terapia a elección para los pacientes con antecedentes de asma bronquial⁵, cuyas dosis tienen un mínimo impacto en el eje HHA, salvo en la población pediátrica, donde se observa mayor supresión adrenal⁶. Aún es materia de discusión los efectos sistémicos que tendría esta terapia inhalatoria, puesto que hay estudios que evidencian que los GCI a dosis altas no afectarían mayormente los niveles de cortisol matutinos⁷, mientras que hay autores que han demostrado alteraciones a nivel del eje HHA por el uso prolongado de GCI en dosis altas, hay otros autores que han evidenciado un compromiso de la función suprarrenal⁸.

En cuanto a su cuadro clínico, tiende a ser inespecífico, y se puede observar astenia, letargia, cansancio, inapetencia, pérdida de peso, hipotensión, depresión, e incluso coma y la muerte⁹.

El diagnóstico se realiza inicialmente con la sospecha clínica y el antecedente de uso prolongado de corticoides en dosis altas, sea cual sea la vía de administración⁴, mientras que el diagnóstico de certeza se realiza mediante exámenes de laboratorio. Se puede comprobar el déficit de cortisol (mediante la medición de cortisol plasmático basal en la madrugada) y los niveles de ACTH, que pueden estar aumentados (en el caso de la IS primaria), o bien, disminuidos o normales (IS secundaria)¹⁰, pero el diagnóstico definitivo se realiza con la prueba de estimulación de ACTH¹¹, en la cual el cortisol debiera ascender hasta un mínimo de 18 mcg/dl a los 30 minutos desde el estímulo, o bien un incremento de 7 mcg/dl del basal, para referirnos a IS secundaria.

A continuación, se presenta un caso de una paciente que desarrolla insuficiencia suprarrenal secundaria a GCI.

Caso clínico

Paciente femenina de 29 años, con antecedentes clínicos de asma bronquial crónica desde la juventud, usuaria de Budesonida 800 mcg/día (2 puff de 200 mcg/dosis cada 12 horas). A cuatro meses de primera cesárea (en septiembre del 2018, sin complicaciones), y aún encontrándose en periodo de lactancia, presenta cuadro caracterizado por mareos, bochorno, pérdida del equilibrio intermitente asociado a progresiva sensación de debilidad muscular principalmente matutina y pérdida de peso de aproximadamente 4 kilogramos. Agrega sensación de fatiga al subir escaleras e imposibilidad de realizar ejercicios de alta exigencia. Consulta con médico internista en el Hospital Rechts der Isar (Munich, Alemania), donde se constata un examen físico y signos vitales sin hallazgos patológicos, electrocardiograma y ecografía

de tiroides normales. Se realiza exámenes de laboratorio: Hemograma, perfil bioquímico y hormonas tiroideas dentro de rango normal, destacando un cortisol basal <10 mcg/dl matutino. Derivada a Endocrinología del mismo hospital, quien le solicita nuevos exámenes de laboratorio: Cortisol basal de 2,8 mcg/dl (bajo límite inferior), Prueba de estimulación con ACTH con cortisol basal de 2,9 mcg/dl y a los 30 minutos de 13,1 mcg/dl, prolactinemia de 44,1 ng/ml (paciente aun en lactancia), glicemia en ayuno de 88 mcg/dl. Resonancia magnética contrastada de silla turca que no evidencia alteraciones en la perfusión hipofisaria ni tumoraciones. Por resultados obtenidos, con una respuesta positiva frente a la estimulación con ACTH, se postula la hipótesis diagnóstica de IS secundaria a GCI, por lo que se decide iniciar corticoterapia con hidrocortisona 20 mcg/día vía oral y se reemplaza budesonida por broncodilatadores agonistas beta-2 de acción larga (salmeterol). A las 72 horas iniciada terapia, se evidencia una evolución favorable, con remisión de sintomatología a los 14 días, a excepción de la debilidad muscular que perdura hasta aproximadamente un mes desde el inicio de la terapia con hidrocortisona.

Se controla con nuevos exámenes de laboratorio al mes, que evidencia un cortisol basal de 22 mcg/dl (dentro de rango normal), con una prueba de estimulación de ACTH normal, por lo que se decide un retiro progresivo de corticoterapia durante 3 semanas. Resuelta la sintomatología de manera total, se decide reiniciar terapia con budesonida a 200 mcg/día (1 puff en la noche). Se realiza seguimiento clínico y de laboratorio a los 3, 6 y 12 meses constatándose clínicamente una remisión completa de la sintomatología. Los exámenes de laboratorio se mantienen en niveles normales en cada control.

Discusión

La IS secundaria a uso de GCI sigue siendo un gran desafío diagnóstico en la medicina, debido principalmente a su baja frecuencia, con escasa cantidad de reportes a nivel mundial y con estudios que contraponen sus resultados. Dentro de la literatura se describen casos de IS secundarias tanto a corticoterapia tópica^{1,12,13}, inhalatoria^{6,14}, e inclusive un caso de IS secundaria al consumo de un producto natural para el manejo del dolor articular¹⁵. Por otro lado, la exposición a dosis altas y en un tiempo prolongado, si bien no son 100% determinantes, son dos de los factores más relevantes para la IS secundaria, como se observa en el estudio de Milinarsky et al.¹⁶ quienes realizaron seguimiento de 20 pacientes con asma bronquial severa en terapia con budesonida inhalada a dosis de 800 mcg/día por 6 o más meses (dosis altas en un tiempo prolongado), donde se evidenció una alteración de la respuesta del eje HHA a la estimulación con ACTH.

En nuestro caso, se adiciona la condición de lactancia materna de la paciente, a cuatro meses de la cesárea. Dicho antecedente toma relevancia, puesto que hay estudios que han demostrado que tanto la estimulación mamaria mediante la succión del lactante como el tiempo de contacto piel con piel están directamente relacionado con el alza de oxitocina que, a su vez, producen una disminución en la producción de

ACTH y cortisol¹⁷. Los niveles de cortisol se correlacionarían inversamente con la duración del contacto piel con piel antes de la succión¹⁸.

A modo de conclusión, toma relevancia el mantener un seguimiento adecuado de las patologías que requieren el uso crónico de corticoides, independiente de la vía de administración de éstos, proponiendo la menor dosis terapéutica efectiva.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias

- Rodríguez J, Cabal AA. Insuficiencia suprarrenal iatrogénica. *Semergen*. 2012; 38(7): 468-471.
- Martínez JA, Galindo M, Simó M, Majó J, Galve F, Estopiñán V. Manejo en urgencias y atención primaria de la patología hormonal no diabética. *Revista de la SEMG*. 2004; 60: 25-32.
- Alvez C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr*. 2008; 84(3): 192-202.
- Díaz C, Turcios S, Robles E, García Y. Glucocorticoid deprivation syndrome. *Rev Cubana Endocrinol*. 2014; 25(2): 198-205.
- Everitt BJ. Inhaled corticosteroids in asthma: Should I or shouldn't I? *Curr Opin Invest Drugs*. 1993; 2: 843-850.
- Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clin Pediatr*. 2012; 51(12): 1184-1190.
- Ayres JG, Bateman ED, Lundback B, Harris TA. High dose fluticasone propionate, 1 mg daily, versus fluticasone propionate, 2 mg daily, or budesonide, 1,6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *International study group. Eur Respir J*. 1995; 8(4): 579-586.
- Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test and growth in asthmatic children treated with inhaled esterooids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 652-657.
- Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3: 141-147.
- Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 1059-1067.
- Araya V. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24(5): 768-777.
- Márquez R, Pérez M, Aragoneses A, Gallego S, Martínez MB. Topical corticosteroids and secondary adrenal insufficiency: A relationship in the shade. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(9): e19-e20.
- Sobngwi E, Lubin V, Ury P, Timsit FJ, Gautier JF, Vexiau P. Adrenal insufficiency and diabetes mellitus secondary to the use of topical corticosteroids for cosmetic purpose. *Ann Endocrinol*. 2003; 64: 202-204.
- García E, López JP, Pérez J, Pérez E, Martínez A. Insuficiencia suprarrenal secundaria a dosis altas de fluticasona inhalada. *An Esp Pediatr*. 2000; 52: 476-478.
- Zuluaga-Quintero M, Ramírez A, Palacio A, Botero J, Clavijo A. Exogenous Cushing's syndrome and adrenal insufficiency related to consumption of alternative medicinal product. *Acta Med Colomb*. 2017; 42(4): 243-246.
- Milinarsky A, Fischer S, Giadrosich V, Lezana V, Torres MT. Efecto de dosis altas de budesonida y función suprarrenal en niños asmáticos severos. *Rev Med Chile* 2006; 134: 60-64.
- Chiodera P, Salvarani C, Bacchi-Modena A, Spallanzani R, Cigarini C, Alboni A, et al. Relationship between plasma profiles of oxytocin and adrenocorticotrophic hormone during suckling or breast stimulation in women. *Horm Res*. 1991; 35(3-4): 119-123.
- Handlin L, Jonas W, Petersson M, Ejdeback M, Ransjo-Arvidson AB, Nissen E, et al. Effects of sucking and skin-to-skin contact on maternal ACTH and cortisol levels during the second day postpartum-influence of epidural analgesia and oxytocin in the perinatal period. *Breastfeed Med*. 2009; 4(4): 207-220.

CASO CLÍNICO

Macroprolactinoma clival ectópico: una forma rara de presentación de adenoma hipofisario

Paula Concejo-Iglesias¹, Gabriela Castillo-Carvajal², María Pilar Núñez-Valentín¹, Victoria Alcázar-Lázaro², Lucrecia Vergara-Fernández², Wilmar Ocampo-Toro¹.

Ectopic clival macroprolactinoma: a rare presentation of pituitary adenoma

Resumen: Los adenomas pituitarios son los tumores hipofisarios más frecuentes siendo una entidad rara cuando se trata de adenomas ectópicos, es decir, sin conexión con la glándula pituitaria. Se cree que derivan de células residuales del tracto de migración embriológico desde la bolsa de Rathke. Su presentación clínica es muy variable porque depende de la producción hormonal y del efecto masa en estructuras adyacentes. Generalmente suponen un reto diagnóstico debido a su baja frecuencia, la clínica variable de presentación y que no presentan características específicas en las pruebas de imagen. Generalmente el diagnóstico se realiza de manera retrospectiva tras la resección quirúrgica. Presentamos el caso de un varón de 56 años que se presentó con unos valores de prolactina de 6647.5 ng/ml (2.2-17.7) con clínica de hipogonadismo aislada que se resolvió con tratamiento médico sin precisar resección quirúrgica, con una disminución de la densidad radiológica y estabilización del tamaño y sin clínica compresiva ni alteración visual. Palabras clave: Adenoma; Clivus; Ectópico; Hipofisario; Prolactinoma.

1. Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.
2. Departamento de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

*Correspondencia:
Paula Concejo Iglesias
paulaconcejo@gmail.com
Avda. Juan Pablo II 56, letra B. CP
28224, Pozuelo de Alarcón (Madrid,
España).

Abstract: Pituitary adenomas are the most common hypophyseal tumors being a rare entity when they are ectopic, without connection to the pituitary gland. They are thought to arise from residual cells in the migration tract from Rathke's pouch. Its clinical presentation is variable depending on the hormonal production and the pressure effect on adjacent structures. They usually are a diagnostic challenge due to their low frequency, wide range of clinical presentation and not showing specific features on imaging techniques. The diagnosis is made usually retrospectively after surgical resection. We report the case of a 56 years old male that presented with a prolactine value of 6647.5 ng/ml (2.2-17.7) and isolated hypogonadism symptoms that resolved with medical treatment without surgery, diminishing the radiological density and stabilizing the size without having compressive symptoms nor visual disturbances.

Key words: Adenoma; Clivus; Ectopic; Hypophyseal; Prolactinoma.

Recibido: 29-12-2019
Aceptado: 30-03-2020

Caso clínico

Varón de 56 años, con diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia y obesidad grado I de predominio central, en tratamiento con metformina y fenofibrato derivado al Servicio de Endocrinología por valores de 6647.5 ng/mL de prolactina (rango normal 2.2-17.7) con bajos niveles de testosterona: 0.783 ng/mL (valores normales 1.930-7.400). El resto de los ejes hormonales no mostraban alteraciones.

El paciente refería disminución del apetito sexual y disfunción eréctil de 10 años de evolución, con empeoramiento en los últimos 5 años, sin alteraciones visuales ni otra sintomatología asociada.

Ante la sospecha de prolactinoma se inició tratamiento con cabergolina 0.5 mg hasta alcanzar la dosis de 1 mg dos veces por semana y se completó el estudio con pruebas de imagen (Figuras 1 y 2) confirmándose la presencia de un macroadenoma hipofisario ectópico. Tras cuatro meses de tratamiento, el paciente refirió clara mejoría de la clínica con normalización de los niveles de hormonas (prolactina basal: 15.5 ng/mL y testosterona total: 2.630 ng/mL).

En la RM de control realizada al año de tratamiento se evidencia discreta disminución de la intensidad de la masa y estabilización del tamaño.

El paciente fue remitido al Servicio de Neurocirugía, pero dada la mejoría clínica y la evolución favorable en los métodos de imagen no se ha realizado biopsia ni intervención quirúrgica al paciente en el momento actual.

Discusión

El adenoma es el tumor hipofisario más frecuente¹⁻³ y supone el 10-20% de todos los tumores cerebrales^{1,2}. Este tipo de tumores pueden extenderse fuera de la silla turca^{6,7} (fundamentalmente a nariz, nasofaringe o seno esfenoidal)^{1,2} por infiltración contigua de estructuras, circulación sanguínea o de LCR (líquido cefalorraquídeo) y por los nervios⁴. Más raramente se han descrito adenomas ectópicos que son aquellos que no tienen conexión con la glándula hipofisaria¹⁻⁷. Se han descrito más de 100 casos de adenomas ectópicos en la literatura, la mayoría se originan en el seno esfenoidal⁽²⁾.

No se ha demostrado predominancia de sexo en este tipo de tumores y la media de edad es 50 años².

Los adenomas hipofisarios ectópicos son neoplasias benignas muy raras, aunque pueden presentar comportamiento agresivo produciendo parálisis de nervios craneales^{1,2}.

Fue descrito en 1909 por Erdheim^{1,4} y se cree que se originan en el recorrido de la migración de la bolsa de Rathke^{1-5,7} o en células pituitarias aberrantes en la pars tuberalis del tallo hipofisario^{1,3,4}.

Son más frecuentes en el seno esfenoidal^{1,3} (hasta un 60% de los casos) o en la región supraselar⁵. Un 30% de los casos se describen en el clivus, la cavidad nasal, la región paraselar y el ala del esfenoides^{1,3-5} y más raramente en la porción petrosa del hueso temporal, el tercer ventrículo y el lóbulo temporal^{5,6}.

Hasta dos tercios de los adenomas hipofisarios ectópicos

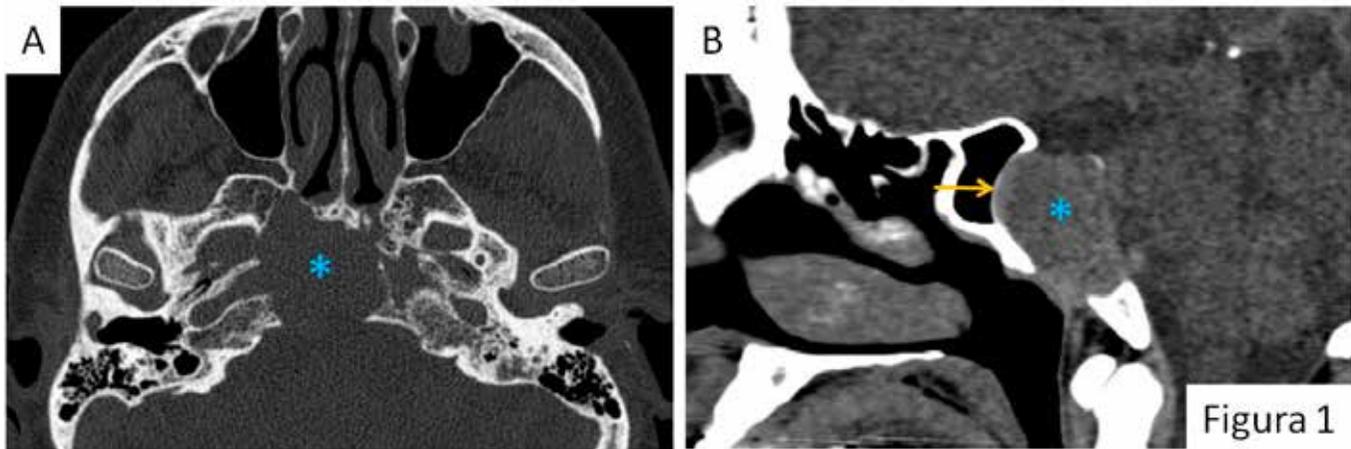


Figura 1: A) TC axial ventana hueso. B) TC sagital partes blandas: se identifica lesión expansiva en clivus (asterisco) que protuye en el seno esfenoidal (flecha) que provoca erosión y remodelación ósea. Esta masa provoca erosión de la base de la apófisis pterigoides derecha, englobando al agujero redondo y al canal vidiano, así como la pared lateral del seno cavernoso derecha (no mostrado en imagen).

CASO CLÍNICO

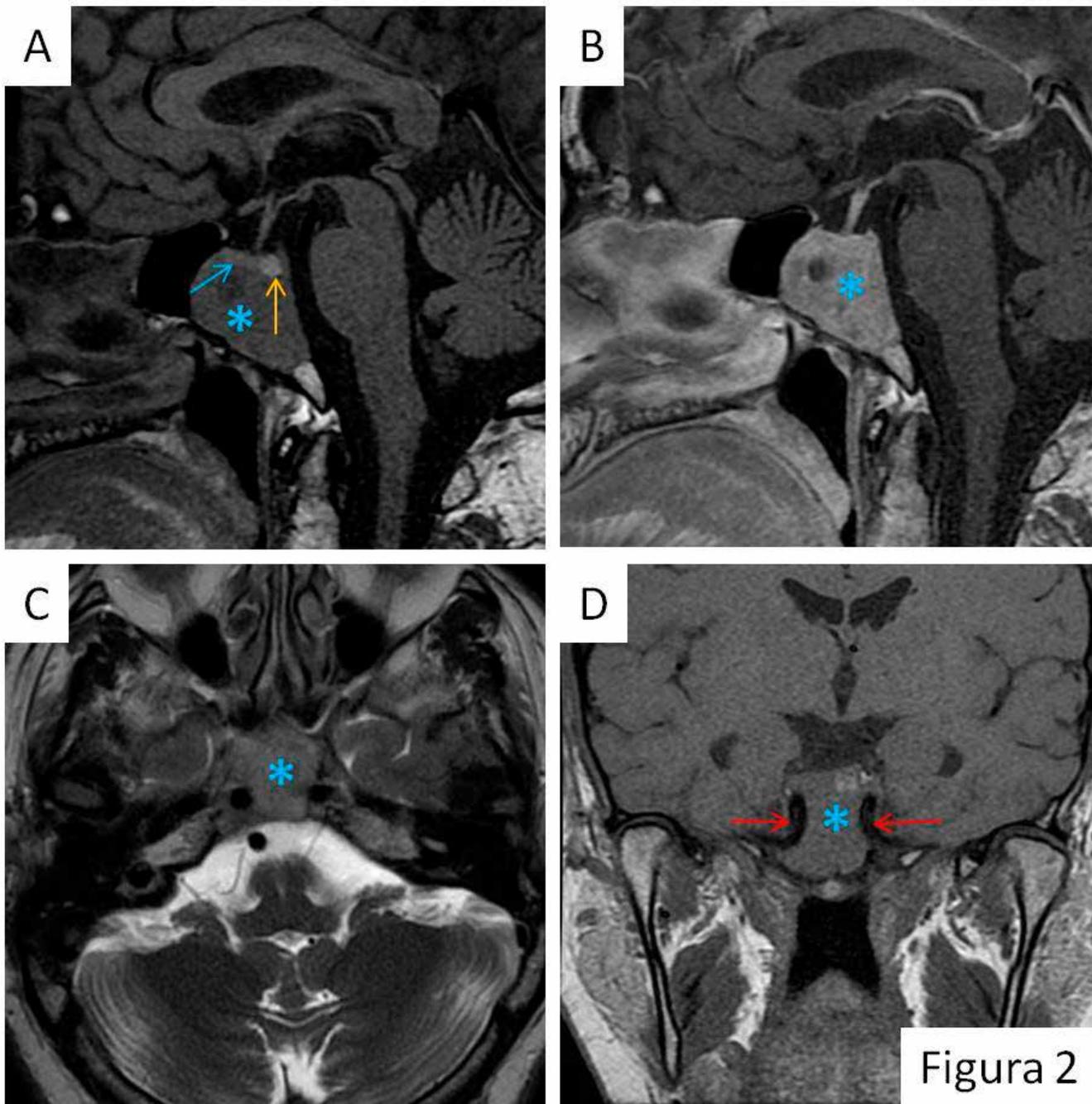


Figura 2

Figura 2: A) Sagital T1: se observa la adenohipófisis (flecha azul) y la neurohipófisis (flecha naranja) de una morfología e intensidad de señal dentro de la normalidad. Caudalmente se evidencia la masa clival de contornos bien definidos con una interfase de separación y distinta intensidad de señal (asterisco). B) Sagital T1+Gd: tras la administración de Gadolinio, la masa realza de manera heterogénea a excepción de una pequeña área quística en el seno de la lesión. C) Axial T2: la lesión es isodensa respecto al parénquima cerebral y erosiona el clivus. D) Coronal T1: no compromete la luz de las arterias carótidas.

son funcionales^{1,2} siendo la secreción de ACTH y prolactina lo más frecuente^{1,6,8,9}.

Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo de la producción hormonal y del compromiso por efecto masa de estructuras adyacentes (cefalea, obstrucción nasal...)^{5,6,13}.

La TC (tomografía computerizada) y la RM (resonancia magnética) pueden ser de utilidad en el diagnóstico preoperatorio, aunque supone un reto puesto que al ser una patología tan poco frecuente, es difícil incluir esta patología en el diagnóstico diferencial de rutina¹.

Este tipo de lesiones se ven isointensas respecto a la sustancia gris cerebral en las secuencias T1 con captación heterogénea tras la administración de contraste.

El alto índice de sospecha y la correlación de los hallazgos radiológicos, hormonales e inmunohistoquímicos son útiles para llegar al diagnóstico correcto¹.

Las masas en el clivus representan el 1% de los tumores intracraneales⁵ pudiéndose manifestar con cefalea, déficit visual o alteraciones de los pares craneales, obstrucción nasal e hipersecreción hormonal^{5,6,7}.

El diagnóstico diferencial es amplio y habría que considerar los cordomas (40%), carcinoma nasofaríngeo, meningioma, quiste epidermoide, displasia fibrosa, plasmocitoma, hemangioblastoma, melanoma, metástasis...^{1,2,4,8}.

El tratamiento más frecuente es la cirugía^{1,3,4} puesto que el diagnóstico suele ser de manera retrospectiva mediante histología². En caso de que el diagnóstico se realice de manera preoperatoria, y puesto que la mayoría de estos tumores son funcionales, los pacientes podrían ser subsidiarios de tratamiento conservador médico².

En ocasiones se administra radioterapia postoperatoria cuando la resección completa no ha sido posible¹ o tratamiento hormonal⁴. El riesgo de transformación maligna es muy bajo¹.

En nuestro caso, dada la clínica, los niveles elevados de prolactina y los hallazgos en las pruebas de imagen, se consideró la posibilidad de macroprolactinoma como primera posibilidad. Las guías clínicas recomiendan los agonistas dopaminérgicos como primera opción terapéutica en el manejo de los prolactinomas^{6,8,9}. Por esta razón, tras comprobar la ausencia de alteración campimétrica, se optó por iniciar cabergolina, con una respuesta excelente tanto a nivel clínico como analítico, confirmando así nuestra sospecha diagnóstica.

Aunque no se evidencia un claro plano de separación con la hipófisis, la cual es de morfología y tamaño normales, existen diferencias en la intensidad de señal y debido al patrón de crecimiento en sentido caudal (en condiciones normales los macroadenomas tienden a crecer hacia la

región supraselar que es donde existe menos resistencia), así como por su localización clival, a pesar del tamaño y de no tener la anatomía patológica se ha diagnosticado de macroprolactinoma clival ectópico.

El hipogonadismo hipogonadotropo se resolvió tras la normalización de la prolactina encontrándose el paciente en la actualidad asintomático desde el punto de vista hormonal y sin alteraciones visuales ni cefalea.

Dada la buena evolución no se ha planteado tratamiento quirúrgico.

Conclusión

Los prolactinomas ectópicos en el clivus son una entidad rara, por lo que no existen guías específicas para su manejo. El diagnóstico diferencial de los tumores en el clivus es amplio, sin embargo, la clínica y alteraciones hormonales pueden ayudar a esclarecer el diagnóstico.

El tratamiento de primera línea de los prolactinomas son los agonistas dopaminérgicos, reservando la cirugía para casos de alteración campimétrica o neurológica y ausencia de respuesta a dichos fármacos.

Referencias

1. Quitaral R., Contreras J.M. Adenoma ectópico hipofisario: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2008; 68(3): 295-300.
2. Karras C.L., Abecassis I.J., Abecassis Z.A., Adel J.G., Bit-Ivan E.N., Chandra R. K., Bendok B.R. Clival ectopic pituitary adenoma mimicking a chordoma: case report and review of the literature. *Case reports in neurological medicine*, 2016.
3. Altafulla J.J., Prickett J.T., Dupont G., Tubbs R.S., Litvack Z. Ectopic Pituitary Adenoma Presenting as a Clival Mass. *Cureus*. 2019; 11(2).
4. Ibarra-de la Torre A., Trujillo-Ojeda H. M., Silva-Morales F., Ceballos-Arellano I., Acha-Herrera, R.E., Rivera-Salgado I., Pasquel-García P. Adenoma invasor en seno esfenoidal y clivus. *Archivos de neurociencias (México, DF)*. 2005; 10(3): 191-195.
5. Agely A, Okromelidze L, Vilanilam GK, Chaichana KL, Middlebrooks EH, Gupta V. Ectopic pituitary adenomas: common presentations of a rare entity. *Pituitary*. 2019 Aug; 22(4): 339-343. doi: 10.1007/s11102-019-00954-y
6. Tajudeen BA, Kuan EC, Adappa ND, Han JK, Chandra RK, Palmer JN, et al. Ectopic Pituitary Adenomas Presenting as Sphenoid or Clival Lesions: Case Series and Management Recommendations. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2017 Apr; 78(2): 120-124. doi: 10.1055/s-0036-1592081
7. Pérez Ferre N, García De La Torre N, Lecumberri Pascual E. Prolactinoma ectópico del seno cavernoso. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Endocrinol Nutr*. 2007 May 1; 54(5): 275-278. doi: 10.1016/S1575-0922(07)71448-1
8. Brandon G. et al. Symptomatic hyperprolactinemia from an ectopic pituitary adenoma located in the clivus. *Endocrine Practice*. 2009 March; 15(2).
9. Ajler P, Bendersky D, Hem S, Campero A. Ectopic prolactinoma within the sphenoidal sinus associated with empty sella. *Surg Neurol Int*. 2012 May 14; 3. (accessed 2 Dec 2019) Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356983/>

CASO CLÍNICO

Amenorrea primaria asociada a paciente con cariotipo 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Presentación de un caso

Irasel Martínez Montenegro^{1*}

Primary amenorrhea associated with a patient with karyotype 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10). Case presentation

Resumen: La función ovárica depende de la expresión de múltiples genes, por lo que las anomalías del cromosoma X y los autosomas revisten gran importancia en la etiología de la insuficiencia ovárica primaria (IOP). Las translocaciones de autosomas en mujeres con IOP son muy raras y solo se han detectado tres casos: dos translocaciones entre los cromosomas 2 y 15 en dos mujeres con cariotipo 46, XX, t (2, 15) (q32.3, q13.3)²; una translocación entre los cromosomas 13 y 14 en una mujer con cariotipo 45, XX, t (13; 14)³; por lo que nuestro caso sería el cuarto reporte de mujeres con translocaciones de autosomas e IOP.
Palabras clave: Amenorrea primaria; Insuficiencia ovárica primaria; Translocación de autosomas.

Abstract: Ovarian function depends on the expression of multiple genes, so X-chromosome abnormalities and autosomes are of great importance in the etiology of primary ovarian insufficiency (IOP). Autosomal translocations in women with IOP are very rare and only three cases have been detected: two translocations between chromosomes 2 and 15 in two women with karyotype 46, XX, t (2, 15) (q32.3, q13.3)²; a translocation between chromosomes 13 and 14 in a woman with karyotype 45, XX, t (13; 14)³, so our case would be the fourth report of women with autosomal translocations and IOP.
Key words: Primary amenorrhea; Primary ovarian failure; Translocation of autosomes.

1. Médico. Especialista en Endocrinología. Máster en Infectología. Profesor Instructor. Servicio Endocrinología Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

*Correspondencia:
Irasel Martínez Montenegro
irasel051283@gmail.com.
Dirección: Guayacanes, Manzana 203 Solar 1, Guayaquil, Guayas, Ecuador.
Teléfono: 0987875795.

Introducción

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) es una afección causada por la ausencia, falta de funcionalidad o el agotamiento temprano de la reserva ovárica que conduce a la infertilidad, en lugar del proceso gradual de atresia folicular, típico de las mujeres fértiles, hasta que se alcanza la menopausia. Se caracteriza por amenorrea primaria o secundaria durante al menos 4 meses en mujeres menores de 40 años, niveles séricos de FSH superiores a 40 UI / L obtenidos en dos ocasiones con al menos un mes de diferencia y niveles bajos de estradiol (inferiores a 50 pg / mL)¹.

La función ovárica depende de la expresión de múltiples genes, por lo que las anomalías del cromosoma X y los autosomas revisten gran importancia en la etiología de la IOP.

Recibido: 30-01-2020
Aceptado: 04-05-2020

Las translocaciones de autosomas en mujeres con IOP son muy raras y solo se han detectado tres casos: dos translocaciones entre los cromosomas 2 y 15 en dos mujeres con cariotipo 46, XX, t(2, 15)(q32.3, q13.3)²; una translocación entre los cromosomas 13 y 14 en una mujer con cariotipo 45, XX, t(13, 14)³.

Caso clínico

Paciente femenina de 40 años de edad, profesora de educación preescolar, que acude a consulta referida de ginecología por presentar amenorrea primaria. Previamente tratada a los 18 años con progyluton, ocasionando sangrados por privación. Hipotiroidismo primario en tratamiento con levotiroxina sódica.

Al examen físico se aprecia asimetría facial, estrabismo, aspecto eunucoide, talla baja 144 cm, brazada 150 cm, peso 58 kg, mamas (Tanner, estadio II).

En exámenes de laboratorio se obtuvieron los siguientes resultados: hormona folículo estimulante (FSH) 40,17 mUI/ml (4,70-21,70 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) 23,87 mUI/ml (2,4-12,6 mUI/ml), 17-beta estradiol 5,00 (24,5-195 pg/ml), prolactina (PRL) 6,72 (2,5-27 ng/ml), hormona estimulante del tiroides (TSH) 3,59 (0,4-4 mU/l). El informe del cariotipo: 45 XX, ROB (13; 14) (q 10; q 10), 20 metafases analizadas.

Los estudios de imagen realizados fueron: Mamografía bilateral que informa mamas pequeñas e hipodensas sin presencia de nódulos; densitometría ósea columna lumbar osteoporosis, cadera izquierda osteopenia; Ecografía pélvica útero pequeño que mide 5,9 x 0,95 x 2,6 cm en sus diámetros longitudinal, anteroposterior y transversal, cérvix mide 1,2 cm, no se identifica endometrio, ni ovarios.

Discusión

La forma más frecuente de hipogonadismo hipergonadótropo en la mujer es el síndrome de disgenesia gonadal (Síndrome de Turner y sus variantes)^{4,5}, presentan cariotipo 45,X que se asocia con fenotipo femenino, talla baja, infantilismo sexual y varias anomalías somáticas.

La disgenesia gonadal pura hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual y cariotipo 46, XX o 46, XY sin anomalías cromosómicas⁶.

Puede producirse menopausia prematura por ovaritis autoinmunitaria a cualquier edad antes del climaterio y se ha descrito incluso en adolescentes. La suspensión de la función ovárica suele manifestarse por amenorrea secundaria⁷.

La galactosemia homocigótica debida a mutaciones en el gen de la galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) se asocia habitualmente con insuficiencia ovárica primaria, desde ausencia de desarrollo de la pubertad hasta amenorrea primaria o secundaria y menopausia prematura. Los programas de restricción dietética no han prevenido la insuficiencia ovárica⁸.

Un trastorno autosómico recesivo infrecuente con displasia de los párpados e insuficiencia ovárica prematura está causado por la insuficiencia haploide del gen FOXL2, miembro de la familia de factores de transcripción hélice alada/forkhead⁹. El grado de insuficiencia ovárica varía desde amenorrea

primaria hasta menstruaciones irregulares e insuficiencia ovárica prematura, con hallazgos ecográficos que abarcan ovarios de apariencia normal y restos gonadales, con un número inconstante de folículos primordiales encontrados en las biopsias de ovario. Los estudios con animales aportan información sobre otras mutaciones genéticas causantes de insuficiencia ovárica prematura en las personas, como las mutaciones de BMP15, FMR1, POF1B y FOXO3A¹⁰.

El receptor de FSH es un miembro de la super familia de receptores ligados a la proteína G con siete dominios transmembrana. Tiene un gran dominio de unión al ligando extracelular extendido. Un trastorno autosómico recesivo debido a una mutación en el dominio extracelular de unión al ligando del receptor de FSH en mujeres afectadas de seis familias finlandesas provenientes principalmente de la región central nortea resultó en pubertad retrasada (40%) o normal con amenorrea primaria, aumento de las concentraciones de gonadotropinas y disgenesia ovárica hipergonadótropa con detención del desarrollo de los folículos ováricos en el estadio de folículo primario y atresia mantenida¹¹.

La resistencia a LH no afecta a la maduración puberal, pero sí provoca amenorrea con concentraciones séricas altas de LH y normales de FSH y estradiol¹².

La prevalencia de IOP está aumentando como consecuencia de los efectos a largo plazo de la quimioterapia citotóxica y radioterapia, ya que estas modalidades prolongan la vida de niñas y adolescentes con cáncer¹².

Las translocaciones de autosomas en mujeres con IOP son muy raras y solo se han detectado tres casos: dos translocaciones entre los cromosomas 2 y 15 en dos mujeres con cariotipo 46, XX, t(2, 15)(q32.3, q13.3)²; una translocación entre los cromosomas 13 y 14 en una mujer con cariotipo 45, XX, t(13, 14)³; por lo que nuestro caso sería el cuarto reporte de mujeres con translocaciones de autosomas e IOP.

Referencias

1. Nelson LM. *Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med.* 2009; 360: 606-614.
2. Hens L, Devroey P, Van Waesberghe L, Bonduelle M, Van Steirteghem AC, Liebaers I. *Chromosome studies and fertility treatment in women with ovarian failure. Clin Genet.* 1989; 36: 81-91.
3. Kawano Y, Narahara H, Matsui N, Miyakawa I. *Premature ovarian failure associated with a Robertsonian translocation. Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77: 467-469.
4. Theodoropoulou A, Markou KB, Vagenakis GA, et al. *Delayed but normally progressed puberty is more pronounced in artistic compared with rhythmic elite gymnasts due to inthensity of training. J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11): 6022-6027.
5. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, et al. *Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 25(1-2): 3-11.
6. Achermann JC, Hughes IA. *Disorders of sex development. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2011: 868-934.*
7. Welt CK. *Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(4): 499-509.
8. Rubio-Gozalbo ME, Gubbels CS, Bakker JA, et al. *Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia. Hum Reprod Update.* 2010; 16(2): 177-188.
9. Crisponi L, Deiana M, Loi A, et al. *The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome. Nat Genet.* 2001; 27(2): 159-166.

CASO CLÍNICO

10. Skillern A, Rajkovic A. Recent developments in identifying genetic determinants of premature ovarian failure. *Sex Dev.* 2008; 2(4-5): 228-243.
11. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(4): 561-576.
12. Dennis M, Styne Melvin M, Grumbach. Puberty disorders. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia, PA: WB Saunders; 2011: 1127-1156.

Carcinoma papilar de tiroides, variante de células altas. Reporte de caso

Gabriela Mintegui¹, Erika Del Pozo², Mendoza Beatriz³.

Papillary thyroid carcinoma, high cell variant. Case report

Resumen: El carcinoma papilar de tiroides variante de células altas, descrito en 1976 por Hawk y Hazard, representa el 1% de los carcinomas diferenciados, siendo más agresivo e invasivo que la forma clásica y 80% de los casos se asocia con mutación B-RAF. Se presenta el caso de una mujer de 49 años con tumoración dolorosa en cara anterolateral de cuello, que tuvo un crecimiento rápido, disfonía y lateralización del cuello a izquierda. En la ecografía de tiroides se vio en el lóbulo derecho un voluminoso nódulo mixto, predominantemente sólido, hipoecogénico, con micro calcificaciones, sin separación del plano graso con los músculos infra hioideos. Se realizó punción con aguja fina que resultó Bethesda VI. En valoración pre quirúrgica se encontró la parálisis de cuerda vocal derecha. Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral derecho. El estudio anatomo-patológico reportó un carcinoma papilar de tiroides variante de células altas de 33 x 40 x 27 mm en lóbulo derecho que contacta con la tinta china, evade la cápsula y presenta invasión perineural. Ocho ganglios de 18 analizados fueron metastásicos en el compartimento VI. Posteriormente se realizó rastreo corporal total con una dosis mínima de I131 y luego se administró 150 mCi de I131. El carcinoma papilar de tiroides, variante de células altas puede presentarse inicialmente con el compromiso locorregional y su correcto diagnóstico tiene implicancia en el pronóstico y su manejo terapéutico. Debemos pensar en variantes agresivas cuando al inicio ya encontramos elementos sugestivos de extensión extratiroidea, como en este reporte.

Palabras clave: Carcinoma de papilar tiroides; Células altas; Extensión extratiroidea; Variante agresiva.

Abstract: High-cell variant papillary thyroid carcinoma, described in 1976 by Hawk and Hazard, represents 1% of differentiated carcinomas, being more aggressive and invasive than the classic form, and 80% of cases is associated with a B-RAF mutation. We present the case of a 49-year-old woman with a painful tumor on the anterolateral side of the neck, who had rapid growth, dysphonia and lateralization of the neck to the left. On thyroid ultrasound, a voluminous mixed node, predominantly solid, hypo echogenic, with micro calcifications, without separation of the fat plane with the infrahyoid muscles, was seen in the right lobe. Fine needle puncture was performed, resulting in Bethesda VI. In pre-surgical evaluation, right vocal cord paralysis was found. Total thyroidectomy was performed with central and right lateral emptying. The pathology study reported a 33 x 40 x 27 mm high cell variant papillary thyroid carcinoma in the right lobe that contacted with the Chinese ink, evaded the capsule and presented perineural invasion. Eight lymph nodes out of 18 analyzed were metastatic in compartment VI. Subsequently, a total body scan was

1. Médico Endocrinólogo, Profesora Adjunta, Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

2. Médico Postgrado, Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

3. Médico Endocrinólogo, Profesora Directora, Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia:

Gabriela Mintegui
gabymint92@gmail.com

Teléfonos: 24101464; 094252851

Dirección: Emilio Frugoni 1199, apto 601.
CP. 11200

Montevideo, Uruguay.

No se recibió ayuda financiera

Recibido: 29-03-2020

Aceptado: 27-05-2020

CASO CLÍNICO

performed with a minimum dose of I131 and then 150 mCi of I131 was administered. Papillary thyroid carcinoma, a high-cell variant, may initially present with loco regional involvement and its correct diagnosis has implications for prognosis and therapeutic management. We must think of aggressive variants when at the beginning we already found elements suggestive of extra thyroid extension, as in this report. Keywords: Aggressive variant; Extrathyroid extension; High cells; Papillary thyroid carcinoma.

Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) representa 85% de los carcinomas tiroideos. Es un tumor maligno y bien diferenciado de células foliculares, con patrón de crecimiento en papilas que tiene características nucleares específicas¹. Se han documentado más de 10 variantes anatómo-patológicas, la mayoría presenta un curso indolente, con mortalidad muy baja². Sin embargo otras, como la variante de células altas, columnar y esclerosante difuso, tienen un comportamiento más agresivo y resultados más desfavorables en la evolución¹.

La variante de células altas se define como un tumor papilar que presenta el 50% o más de células, por lo menos dos veces más altas que anchas, con citoplasma eosinofílico y núcleo en "vidrio esmerilado", grande, pálido, de contorno irregular con hendiduras y pseudoinclusiones dirigido hacia membrana basal².

Se cree que el peor pronóstico en este tipo de tumor se relaciona con su edad avanzada en el momento de la presentación, mayor tamaño del tumor y la alta frecuencia de extensión extra tiroidea (EET). Es por ello que la tasa de mortalidad a cinco años es más alta que en pacientes con CPT clásicos. Sin embargo, se ha demostrado un comportamiento más agresivo que el carcinoma clásico, independientemente de la edad, el sexo y el tamaño del tumor².

El objetivo es mostrar un caso de baja frecuencia histológica, cuyo comportamiento clínico inicial, hizo sospechar una variante histológica agresiva.

Presentación de caso

Mujer de 49 años, sin antecedentes patológicos a destacar y sin antecedentes de radiación de cabeza y cuello, o antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Tres meses previos notó crecimiento rápido de tumoración cervical con dolor; además disfonía del mismo tiempo de evolución. Al examen se palpó nódulo en lóbulo tiroideo derecho, de 4 cm, firme, que causaba una posición antálgica con lateralización del cuello hacia izquierda. La ecografía de cuello mostró glándula tiroides aumentada a expensas del lóbulo derecho (LD), que presentó nódulo predominantemente sólido, de 34x29 mm, heterogéneo, con sectores marcadamente hipocogénicos y microcalcificaciones. No se evidenció claro plano graso de separación del nódulo con músculos infrahioideos a derecha, pero si del paquete vascular. No adenomegalias cervicales. TIRADS 5. Presentó eufunción tiroidea y valoración general normal. Se realizó punción citológica con aguja fina (PAAF) del nódulo que informó: Bethesda VI (Figura 1).

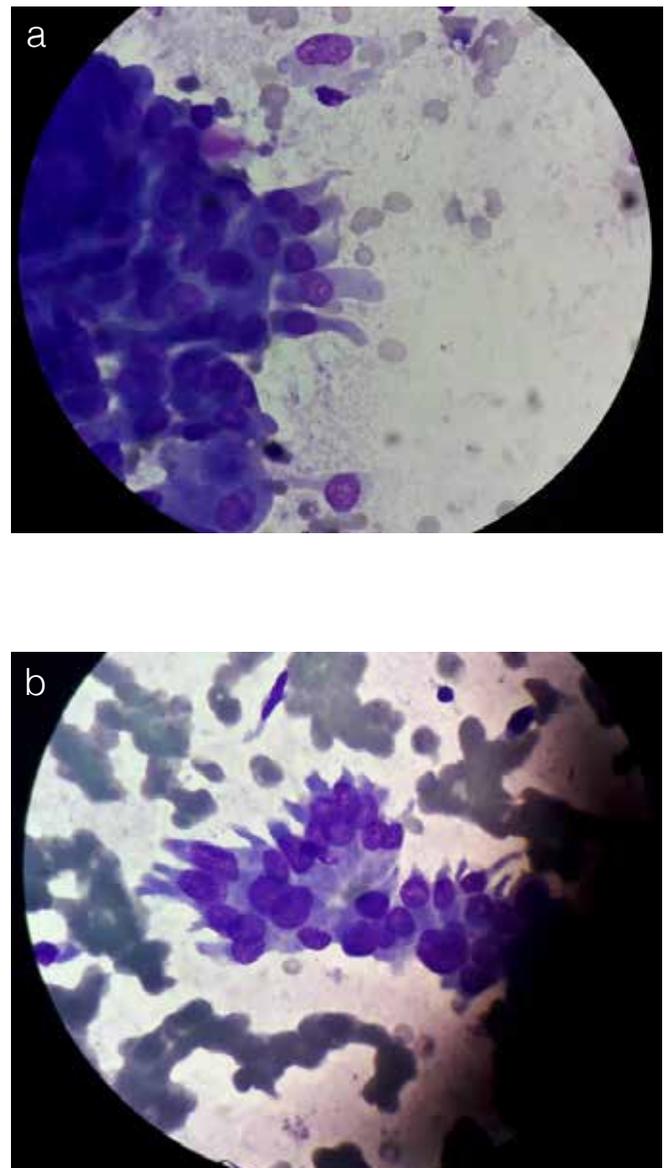


Figura 1: Punción citológica de nódulo tiroideo derecho. Se aprecian algunas "células altas" en el extendido con características nucleares típicas del carcinoma papilar.

CASO CLÍNICO

En la valoración preoperatoria, se encontró parálisis de cuerda vocal derecha, con buena luz glótica. Con el planteo de carcinoma tiroideo con compromiso locorregional derecho, se procedió a tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral. Durante el procedimiento quirúrgico se encontró invasión de músculos infrahioideos, recurrente derecho y músculo liso de esófago y faringe. La anatomía patológica describió en la macroscopía, cápsula efraccionada por tejido parduzco de aspecto micropapilar de 33x40x27 mm en LD. Microscopía: carcinoma predominantemente papilar, con áreas foliculares de patrón infiltrativo, compuesto en 60% por células de 3 a 4 veces mayor altura que ancho (Figura 2). A nivel de la cápsula invasión perineural; la lesión contacta con el margen cruento. Ocho ganglios de 18 extraídos con metástasis en el sector VI, solo uno que evade la cápsula.

En el postoperatorio presentó disfagia y agravamiento de la disfonía, se confirmó parálisis bilateral de ambas cuerdas vocales, encontrándose ambas en posición paramediana. Permanece con gran disfagia y disfonía en el postoperatorio, que mejora con administración de hidrocortisona; en la evolución persiste con disfonía, sin disnea en tratamiento y control con foniatra.

A los 2 meses, se realizó rastreo corporal total (RCT) que determinó un pequeño remanente en cuello. Recibió 150 mCi de I¹³¹, (TSH de 68μUI/mL), T4L 0,35ng/mL, tiroglobulina (Tg) de 7,9ng/mL, anticuerpos anti-Tiroglobulina <10μUI/mL.

Discusión

El carcinoma papilar variante células altas es un tumor infrecuente dentro de los carcinomas diferenciados de tiroides. En Europa y Estados Unidos representa el 1%¹. En América

Latina un estudio de 469 casos de CPT demostró mayor prevalencia de variantes agresivas (25%) y la más frecuente, fue de células altas 24%³.

El carcinoma papilar de tiroides puede tener diseminación a ganglios linfáticos cervicales (30-80%) o por vía hematogena (3,7%), con una supervivencia a 10 años de 95%⁴. En la variante de células altas, la presencia de metástasis en cuello y/o a distancia, son más frecuentes. La agresividad parecería estar dada por su mayor potencial de invasión extratiroidea, locorregional y a distancia, con alto riesgo de recurrencia y mayor resistencia al I¹³¹.

Se ha descrito que 80% de casos presenta mutaciones puntuales activadoras del gen B-RAF que le confiere mayor EET y más metástasis linfáticas en comparación con la variante papilar habitual y carcinoma folicular^{1,5,6}.

Se plantea que algunos factores moleculares intrínsecos de esta variante, son responsables de mayor agresividad biológica y comportamiento clínico. Estos factores son el MUC-1, una glucoproteína transmembrana cuyo aumento de su expresión promueve la disociación celular y la progresión oncogénica⁷. También la sobreexpresión de la colagenasa tipo IV por las células tumorales se correlaciona con mayor potencial invasivo y metastásico⁸.

Varios estudios hacen énfasis que el peor pronóstico de este tipo de tumor se produce por la EET, que se ha encontrado hasta en 80% de ellos, en contraste con 3% de la variante clásica^{4,9}. Sin embargo, se demostró también que el tumor de células altas aún sin EET tuvo una velocidad metastásica significativamente mayor que el clásico sin EET, independiente de la edad, el sexo y tamaño del tumor. En ese mismo estudio, 6% de los de células altas sin ETE presentaron metástasis a

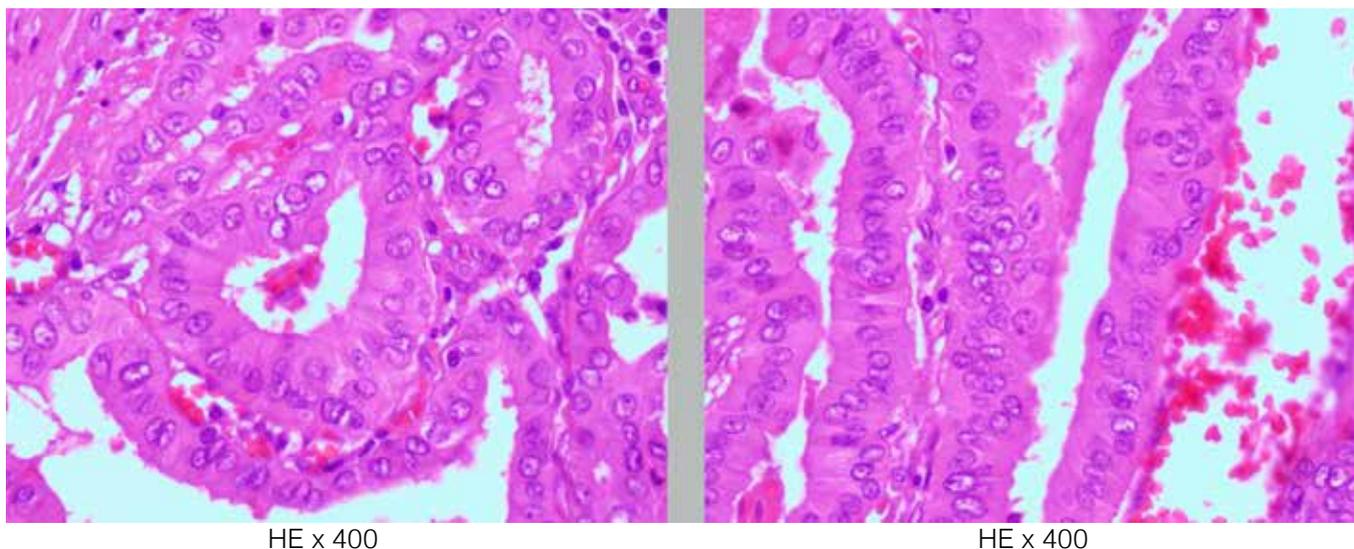


Figura 2: Fotomicrografía de la variante de células altas. Las células están dispuestas en las papilas características con una altura superior al doble del ancho.

CASO CLÍNICO

distancia, mientras que ninguno de los clásicos la tuvieron¹⁰.

En este reporte, la determinación en los estudios paraclínicos preoperatorios de rutina, como la ecografía y la valoración prequirúrgica, mostraron la ausencia de separación del plano muscular con el nódulo y la parálisis de cuerda vocal ipsilateral respectivamente, nos orientó que podía tratarse de una variante agresiva. El compromiso en el intraoperatorio de los músculos infrahioideos, nervio recurrente, esófago y faringe, que no se observan con frecuencia en la variante clásica del carcinoma papilar también.

En varios estudios, la invasión del tracto aerodigestivo por CPT se informó en aproximadamente 7%-16% de todos los casos de cáncer de tiroides. Los sitios incluyeron la endolaringe, tráquea, esófago, músculos infrahioideos y nervio laríngeo recurrente^{11,12}. Los patrones de invasión del tumor son comúnmente por extensión directa del tumor primario y menos comúnmente por extensión de ganglios linfáticos paratraqueales metastásicos¹¹. Aunque es muy infrecuente la invasión del tracto aerodigestivo se asocia con una morbilidad significativa y en algunos casos, muerte por enfermedad locorregional no controlada. La invasión de estas estructuras produce síntomas como disnea, disfagia y hemoptisis y puede aumentar la morbilidad unas 5 veces o más¹³. Existe una resistencia relativa de la mucosa esofágica a la invasión, por lo cual la afectación intraluminal grave del esófago rara vez ocurre. Sin embargo, los tumores penetran fácilmente a través de la musculatura esofágica y pueden causar disfagia secundaria a los efectos compresivos de la masa tumoral en la mucosa subyacente^{14,15,16}.

La paciente tuvo parálisis recurrencial por invasión tumoral, la tasa de incidencia de parálisis de cuerdas vocales evidenciada por laringoscopia alcanza el 3% en enfermedad benigna de la tiroides y hasta 8% en cáncer de tiroides, lo que sugiere enfermedad localmente invasiva¹.

Esta paciente se puede catalogar como con riesgo de recurrencia intermedio, no constituye de riesgo alto porque no se demostró en la patología compromiso de tejidos circundantes, excepto ganglionares. Las indicaciones de ablación y dosis de I¹³¹ a administrar van en concordancia con el riesgo de recurrencia. En este caso se recomienda 100mCi, pero en casos seleccionados puede ser llegar hasta 150 mCi y se ha demostrado mejoría de la supervivencia global, más no la tasa de recidiva¹⁶.

Se conoce que la variante de células altas puede ser refractaria al I¹³¹ aproximadamente en el 20% de casos, por lo que a 5 años tiene mayor tasa de mortalidad que la variante papilar clásica. Ochenta y ocho por ciento de estos tumores de células altas refractarios al I¹³¹ tenían EET extensa^{17,18}.

Dado que sugieren que los cánceres de células altas, incluso si son pequeños en la presentación o diagnosticado en los pacientes más jóvenes, pueden tener un mayor riesgo de EET, estas lesiones merecen consideración para el tratamiento quirúrgico agresivo y en el postoperatorio con I¹³¹(¹⁹).

La realización rutinaria de rastreo corporal total (RCT) diagnóstico previamente a la administración de la dosis ablativa no se recomienda²⁰. En este caso, dada la variante y el

compromiso locorregional se decidió realizar el RCT previo. Se decidió una dosis ablativa de 150 mCi por todos los elementos ya analizados y considerando pudiera ser refractario al I¹³¹.

Conclusiones

El carcinoma papilar de tiroides es conocido mundialmente como un carcinoma "benigno" por su elevada tasa de supervivencia. Sin embargo, hay que tener presente aquellas variantes que tienen comportamiento más agresivo por su elevada morbilidad-mortalidad. El carcinoma de células altas tiene factores intrínsecos moleculares que le confieren otro comportamiento clínico y bioquímico. Una vez diagnosticada una variante agresiva, es de suma importancia el tratamiento a elegir, ya que el tipo de cirugía y la dosis de I¹³¹ a utilizar determinarán el pronóstico del paciente.

Referencias

1. Bryan R, Haugen E. *The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*. 2016; 26: 1-133.
2. Ghossein R, Livolsi V. *Papillary Thyroid Carcinoma Tall Cell Variant*. *Thyroid*. 2008; 18 (11): 1179-1181.
3. Sánchez G, Gutiérrez C, Valenzuela A, Tovar J. *Carcinoma diferenciado de la glándula tiroidea: hallazgos en 16 años de manejo multidisciplinario*. *Rev Colomb Cir*. 2014; 29: 102-109.
4. Chan JK. *Tumors of the thyroid and parathyroid glands*. 2ª Ed. Churchill-Livingstone (London). Fletcher CDM. 2000. Part A. *The thyroid gland*. In *Diagnostic Histopathology of Tumors*, vol.2; p: 959-1038.
5. Adeniran A, Zhu Z, Gandhi M, Steward D, Fidler J, Giordano T, et al. *Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas*. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: 216-222.
6. Groussin L, Fagin JA. *Significance of BRAF mutations in papillary thyroid carcinoma: prognostic and therapeutic implications*. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006; 2: 180-181.
7. Wesseling J, Van der Valk S, Hilken J. *A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucin episialin/MUC1*. *Mol Biol Cell*. 1996; 7: 565-577.
8. Wesseling J, Van der Valk S, Vos H, Sonnenberg A, Hilken J. *Episialin (MUC1) overexpression inhibits integrin-mediated cell adhesion to extracellular matrix components*. *J Cell Biol*. 1995; 129: 255-265.
9. Ostrowski M, Merino M. *Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: a reassessment and immunohistochemical study with comparison to the usual type of papillary carcinoma of the thyroid*. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20: 964-974.
10. Ghossein R, Leboeuf R, Patel KN, Rivera M, Katabi N, Carlson DL, et al. *Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma without extrathyroid extension: biologic behavior and clinical implications*. *Thyroid*. 2007; 17: 655-661.
11. Hoie J, Stenwig A, Kullmann G, Lindegaard M. *Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients*. *Cancer*. 1988 Jan 1; 61(1): 1-6.
12. Lupoli G, Fonderico F, Colarusso S, Panico A, Cavallo A, Di Micco L, et al. *Current management of differentiated thyroid carcinoma*. *Med Sci Monit*. 2005; 11: 368-373.
13. Mc Caffrey JC. *Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology*. *Laryngoscope*. 2006 Jan; 116: 1-11.
14. Hyeog Gyu Seoung, Ji Hye Kim, Jeong Cheon Choi, Sang Mi Kim, Sang Soo Kim, Bo Hyun Kim, et al. *A Case of Papillary Thyroid Cancer Recurring as an Esophageal Submucosal Tumor*. *Chonnam Med J*. 2012; 48: 60-64.
15. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A, et al. *Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides*. *Rev Arg End Met*. 2014; 51 (2): 85-118.
16. Rivera M, Ghossein R, Schoder H, Gomez D, Larson SM, Tuttle RM. *Histopathologic characterization of radioactive iodine refractory fluorodeoxyglucose-positron emission tomography positive thyroid carcinoma*. *Cancer*. 2008; 113: 48-56.

17. Livolsi V. Papillary Carcinoma Tall Cell Variant (TCV): A Review. *Endocr Pathol.* 2010; 21: 12-15.
18. Prendiville S, Burman K, Ringel M, Shmookler B, Deeb Z, Wolfe K, et al. Tall cell variant: An aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 122 (3): 352-357.
19. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19: 1167-1214.
20. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer.* 1998; 83:2638-2648.

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados a corto plazo del tratamiento con ^{131}I en el bocio multinodular: valor adicional de la estimulación previa con rhTSH

Pablo Orellano¹, Gerardo dos Santos², Miguel Kapitan³, German Botto⁷, Jenifer Silva⁴, Elisa Seoane⁵, Patricia Furtenbarch⁶.

Short-term results of treatment with ^{131}I in multinodular goiter: additional value of previous stimulation with Recombinant human thyrotropin

Resumen: *Objetivo:* El yodo radiactivo (^{131}I) es una opción terapéutica segura y eficaz cuando se utiliza solo o con la estimulación previa de TSH recombinante humana (rhTSH) en el tratamiento del bocio multinodular (BMN). *En espera de ensayos clínicos que determinen la dosis óptima, demuestren seguridad y confirmen la eficacia, diferentes protocolos se utilizan para aplicar la dosis de ^{131}I . Analizamos la respuesta al tratamiento con una dosis calculada por protocolo mixto (dosis fijas y cálculo por porcentaje de captación) en pacientes con BMN tóxico y no tóxico en nuestro hospital, en el periodo 2010-2013. Materiales y Métodos:* Estudio prospectivo en pacientes con BMN no quirúrgico (BMNNQ) que requerían reducción del volumen glandular y/o tratamiento del hipertiroidismo. *Se evaluaron 134 pacientes, 14 cumplieron con los criterios de inclusión (13 mujeres) de edad media 71.08 años. Un grupo con BMN tóxico, otro grupo con BMN no tóxico, un tercer grupo con BMN no tóxico estimulado con 0,1 mg de rhTSH previo a la dosis. Se evaluó, función tiroidea, captación tiroidea de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, volumen tiroideo y síntomas compresivos. Se siguió a los pacientes durante 12 meses. Resultados:* Se aplicaron dosis entre 15 y 30 mCi de ^{131}I . Remitió el hipertiroidismo en 6 de 7 pacientes. Hubo una reducción del volumen glandular ($p < 0.01$). Los pacientes con estímulo de 0,1 mg rhTSH, aumentaron el porcentaje de captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a las 24 h en un 32.43 ± 10.61 permitiendo aplicar menor dosis de ^{131}I . La tasa de aparición de hipotiroidismo fue de 7.41 por cada 100 pacientes.mes, mayor en pacientes con BMN tóxico tratados con dosis bajas ($p = 0.03$). Hubo una mejoría subjetiva de la clínica compresiva en todos los pacientes. No hubo eventos adversos. *Conclusiones:* Una dosis de ^{131}I calculada por protocolo mixto es efectiva y segura para la reducción del volumen glandular y control del hipertiroidismo asociado. La estimulación con rhTSH logra el mismo efecto con una menor dosis administrada.

Palabras clave: Bocio multinodular; No tóxico; Radioyodo; rhTSH, Tóxico.

Abstract: *Objective:* Radioactive iodine (^{131}I) is a safe and effective therapeutic option when used alone or with prior stimulation of recombinant human Thyrotropin (rhTSH) in the treatment of multinodular goiter (MNG). *In absence of clinical trials that determine the optimal dose, demonstrate safety and confirm efficacy, different protocols are used to apply the dose of ^{131}I . We analyze the response to treatment with a dose calculated by mixed protocol (fixed doses and calculation by percentage of uptake) in patients with toxic and non-toxic MNG in our hospital, in the period 2010-2013. Materials and Methods:* Prospective study in patients with non-surgical MNG that required glandular volume reduction and / or treatment of hyperthyroidism. *134 patients were evaluated, 14 met the inclusion criteria (13 women) of average*

1. Profesor Adjunto del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
2. Profesor Adjunto del Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
3. Asistente del Departamento de Medicina Nuclear, Facultad de Medicina, Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
4. Residente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
5. Residente del Departamento de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
6. Asistente de clínica de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina. Centro de Medicina Nuclear. Cátedra de Endocrinología y Metabolismo. Montevideo. Uruguay.
7. Profesor Adjunto. Departamento de Métodos Cuantitativos. PhD Student Fulbright Scholar Montana State University. Montevideo. Uruguay.

*Correspondencia:
Pablo Orellano
porellanoc@gmail.com
Ciudad de la Costa. Canelones.
Uruguay. CD 15005

Recibido:04-03-2020
Aceptado: 29-05-2020

age 71.08 years. One group with toxic MNG, another group with non-toxic MNG and a third with non-toxic multinodular goiter stimulated with 0.1 mg of rhTSH prior to the dose. Patients were followed for 12 months. Upon following, we assessed Thyroid function, ^{99m}Tc thyroid uptake, thyroid volume and compressive symptoms. Results: Doses between 15 and 30 mCi of ^{131}I were applied. We observed hyperthyroidism remission in 6 of 7 patients. There was a reduction in glandular volume ($p < 0.01$) considering all patients. Patients with a stimulus of 0.1 mg rhTSH, increased the percentage of uptake of ^{99m}Tc at 24 h by 32.43 ± 10.61 , allowing a lower dose of ^{131}I to be applied. The rate of onset of hypothyroidism was 7.41 per 100 patients-month, and was higher in patients with toxic MNG treated with low doses ($p = 0.03$). There was a subjective improvement of the compression clinic in all patients. No adverse events were observed. Conclusions: A dose of ^{131}I calculated by a mixed protocol is effective and safe for achieving glandular volume reduction and associated hyperthyroidism control. Stimulation with rhTSH produces the same effect with a lower administered dose.

Keywords: Multinodular goitre; Non-toxic MNG; Radioiodine; rhTSH; Toxic MNG.

Introducción

El Bocio Multi Nodular (BMN) es un trastorno común causado por factores bociogénicos como la deficiencia de yodo, así como varios factores de crecimiento (incluida la TSH) que actúan en las células foliculares tiroideas, con diferentes potenciales de crecimiento y sintéticos. A menudo los antecedentes familiares de bocio sugieren un componente genético que interviene en su patogénesis. La presentación clínica varía desde pacientes asintomáticos hasta una enfermedad grave por compresión de la vía aérea. Activación de mutaciones en el receptor de TSH o proteínas G en las células foliculares determina que pueda desarrollarse un hipertiroidismo subclínico o manifiesto subyacente debido a nódulos con hiperfunción autónoma¹.

Descartada la malignidad², su enfoque terapéutico dependerá del tamaño, la ubicación del bocio, la presencia de síntomas compresivos y de la presencia o ausencia de tirotoxicosis³. Las terapias posibles incluyen levotiroxina, cirugía o radioyodo. El tratamiento se elige individualmente para cada paciente en vista de los riesgos, beneficios y disponibilidad de las diversas técnicas, la experiencia del médico tratante y las preferencias personales del paciente. Un 20% de las mujeres y el 5% de los hombres estabilizan el tamaño del bocio por lo cual la observación clínica también puede ser una opción para pacientes asintomáticos⁴.

En el BMN tóxico la terapia con ^{131}I es eficaz para curar el hipertiroidismo y reducir el volumen glandular (RVG). Considerada la primera línea de tratamiento aún es controvertida la forma del cálculo y la dosis óptima⁵.

En el BMN no tóxico la ausencia de datos sólidos de estudios aleatorizados implica que las decisiones del tratamiento deban individualizarse⁶.

El tratamiento con Levotiroxina es ampliamente utilizado en los Estados Unidos, Europa y América Latina, como se muestra en diferentes encuestas⁷, tiene poca efectividad, requiere de un tratamiento permanente, con efectos indeseables

potenciales en el hueso⁸ y el corazón, especialmente en personas mayores⁹.

La cirugía es el tratamiento de elección ante síntomas o signos de compresión cervical, sospecha de cáncer de tiroides, extensión retroesternal o necesidad de una rápida corrección del estado tirotóxico.

Frente a una comorbilidad significativa, trastornos debilitantes o la preferencia de pacientes y familiares que rechazan la cirugía, el uso de ^{131}I es posible como una opción médica. Se introdujo hace aproximadamente tres décadas por su efecto en la RVG en BMN no tóxicos compresivos¹⁰. Varios estudios, demostraron una RVG media del 40% después de un año^{10,11,12,13}, y un 50-60% después de 3-5 años¹⁴, con mejoría en los síntomas obstructivos^{15,16,17}.

Habitualmente en el BMN no tóxico la captación de ^{131}I es baja y heterogénea requiriendo dosis altas, esto puede provocar irradiación a órganos y tejidos extra tiroideos necesitando hospitalización y aislamiento en algunos casos. Sobre la base de las mediciones de la exposición a la radiación de todo el cuerpo, el riesgo teórico de por vida a desarrollar cáncer fuera de la glándula tiroidea se ha calculado en un 1,6%. Para individuos de 65 años o más, el riesgo estimado es de 0.5%¹⁸.

Se han utilizado estrategias que mejoran la captación de ^{131}I en el tejido tiroideo, como el uso de rhTSH^{19,20,21}. Administrar 0,1 mg de rhTSH 24 h antes de una dosis de ^{131}I fija o calculada permite proporcionar dosis más bajas²².

Analizamos los resultados al año del tratamiento con ^{131}I en pacientes con BMN tóxico y no tóxico y el valor adicional del uso de rhTSH.

Objetivos primarios

Evaluar RVG luego de la administración de una dosis ambulatoria de ^{131}I en el BMN tóxico y BMN no tóxico.

Evaluar la remisión del hipertiroidismo en los pacientes con BMN tóxico.

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluar la tasa de hipotiroidismo durante el primer año posterior al tratamiento.

Objetivos secundarios

Evaluar RVG en BMN no toxico estimulado con 0.1 mg de rhTSH.

Cuantificar el incremento de la captación de ^{99m}Tc , 24 horas después de la administración de una dosis de rhTSH.

Identificar efectos secundarios de la terapia con ^{131}I .

Diseño y características de la población

Estudio abierto prospectivo observacional. Incluimos en forma consecutiva 14 pacientes con BMNNQ que consultaron en el Servicio de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas Montevideo-Uruguay, durante el período 2010-2013. Se realizó una evaluación clínica, bioquímica y ecográfica a los 1, 3, 6 y 12 meses de administrada la dosis ^{131}I .

Criterios de inclusión

Pacientes con BMN toxico con indicación de tratamiento con ^{131}I . Pacientes con BMN toxico y no toxico con sintomas loco regional y contraindicación quirúrgica, o aversión a la misma. Edad mayor a 18 años.

Criterios de exclusión

Hipotiroidismo. Diámetro de la tráquea menor a 7mm.

Punción aspiración con aguja fina (PAAF) que indique sanción quirúrgica^{3,4,5}.

Para el grupo con estímulo de rhTSH: captación de ^{99m}Tc mayor de 25%.

Enfermedades graves asociadas a expectativa de vida corta.

Embarazo o deseo gestacional en los próximos 6 a 12 meses. Lactancia.

Evaluamos 134 pacientes, 14 cumplieron los criterios de inclusión.

Siete con BMN toxico: TSH menor a 0,1 uUI/ml T4L normal o alta, y centellograma tiroideo con ^{99m}Tc con nódulos hipercaptantes.

Siete con BMN no toxico: TSH dentro del rango de referencia 0,27-4,20 uUI/ml y centellograma ^{99m}Tc con captación irregular.

A 3 pacientes con BMN no toxico se les realizo estímulo con 0.1 mg de rhTSH. El VG medio al inicio del estudio fue; 67.93 ± 60.72 cc Tres pacientes presentaron un volumen tiroideo inicial mayor a 100 cc. Cinco de siete pacientes con BMN toxico recibieron anti tiroideos de síntesis (ATS), que se suspendieron 7 días previos de la dosis de ^{131}I . Los síntomas más frecuentes fueron: sensación de opresión en cuello, disfagia.

Métodos

Se evaluó el VG en cm^3 con ecógrafo Esaote mylab 50 xvision con transductor lineal de alta frecuencia entre 7,5 a 12 MHz. La malignidad se evaluó a través de PAAF guiada por ultrasonido^{3,4,5}.

Una TC sin contraste determino el diámetro de la luz traqueal.

La dosis de ^{131}I administrada se obtuvo a través del cálculo

de captación de ^{99m}Tc . Pertecnectato corregida para ^{131}I , utilizando una Gamma cámara con imágenes recogidas por un ordenador a los 20 minutos de la inyección de ^{99m}Tc .

El porcentaje de captación fue calcula por la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Recuento tiroideo-recuento del fondo} \times 100}{\text{Recuento de la inyección- recuento residual}}$$

La captación de ^{131}I se estimó a partir de la captación de ^{99m}Tc extrapolada a una gráfica de captación de ^{131}I .

La dosis a administrar se calculó mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Peso en gramos de la glándula tiroides} \times 100-180\text{uCi/g}}{\% \text{ de captación de } ^{131}\text{I}}$$

Para el cálculo de dosis se tuvo en cuenta las características clínicas del paciente y las dosis fijas empleadas para cada una de las patologías (Protocolo Mixto). Se administraron dosis comprendidas entre 15 y 30 mCi.

En el grupo con rhTSH, se calculó la dosis de ^{131}I previo y posterior a la administración de 0,1 mg de rhTSH. La dosis se administró 24 horas después.

TSH se evaluó con método de tercera generación. Se utilizó equipo Cobas 6.000 mediante Electro quimioluminiscencia (referencia 0,27-4,20 uUI/ml). El hipotiroidismo permanente se definió como una TSH sobre el rango superior normal y una T4L menor al rango de referencia.

Se interrogó el nivel de satisfacción personal, correlacionando la RVG con el alivio de los síntomas loco-regional luego del tratamiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas Uruguay.

Los pacientes aceptaron voluntariamente y firmaron el consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las medidas descriptivas fueron medias y desvíos estándar y medianas y rangos intercuartílicos. Para las correlaciones entre variables continuas se utilizaron correlaciones de Spearman, debido a la no normalidad de las variables. Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test de Mann-Whitney-Wilcoxon para muestras independientes. Para testear la reducción en el volumen glandular (RVG), se utilizó un test de t, utilizando como hipótesis nula que no hubo cambio ($H_0: x=0$). Todos los análisis se realizaron en R 3.6.2 (R Core Team, 2019) en RStudio 1.0.153, utilizando un nivel de significación de 5% ($\alpha=0.05$)²³.

Resultados

Incluimos 14 pacientes, 50% BMN toxico y 50% BMN no tóxico.

La media de edad de la población seleccionada fue de 71,08 años (70,82-71,33), la mayoría del sexo femenino (13 pacientes).

Los niveles basales de TSH y T4L fueron de 0,51 uUI /ml (0,04-1,86) y 1,48 ng/dl (1,15-1,54) respectivamente.

El VG al inicio del estudio fue de 67.93±60.72 (rango 18.00: 200.00; mediana 41.50, RIQ: 53).

Remisión del Hipertiroidismo en 6 de 7 pacientes con BMN tóxico.

Reducción de volumen glandular.

Si se compara el cambio proporcional entre los doce meses y el principio del estudio, se encuentra una reducción

significativa del VG (media = -0.388, t-test=-4.479, p-value<0.01), considerando todos los pacientes (Figuras 1, 2).

Relación entre Captación de 99^mTc, dosis de ¹³¹I y RVG.

Si bien parece observarse una asociación con la reducción proporcional del volumen glandular (entre el comienzo del estudio y los 12 meses), esta no es significativa a un nivel de 5% (Spearman=689.26, p-value=0.06) (Figura 3).

Lo mismo ocurre con la dosis de ¹³¹I y la reducción proporcional de volumen glandular (Spearman=234.62, p-value=0.07) (Figura 4).

Los pacientes con BMN no tóxico y estímulo con 0.1 mg de rTSH tuvieron un cambio promedio en el porcentaje de captación de 99^mTc de 32.43±10.61.

Recibieron una dosis de ¹³¹I baja y la RVG (desde el comienzo a los 12 meses) no fue significativamente diferente a la del grupo sin rTSH (Wilcoxon=23, p-value=0.35) (Figura 5).

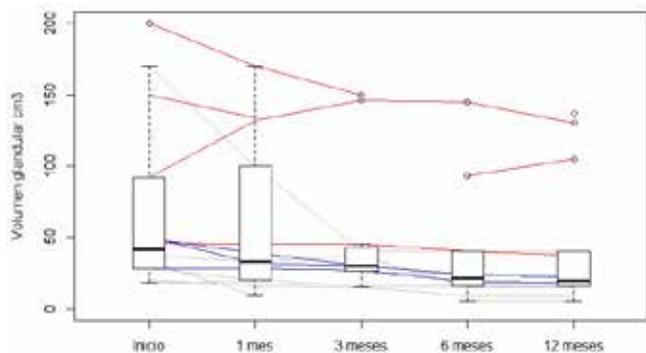


Figura 1: Evolución del volumen glandular luego del tratamiento (todos los pacientes). Cada línea de fondo es la evolución de un paciente particular. Gris BMN toxico, rojo BMN no tóxicos sin rTSH, azul BMN no tóxicos con rTSH. Los gráficos de caja superpuestos representan a toda la muestra en cada punto de tiempo.

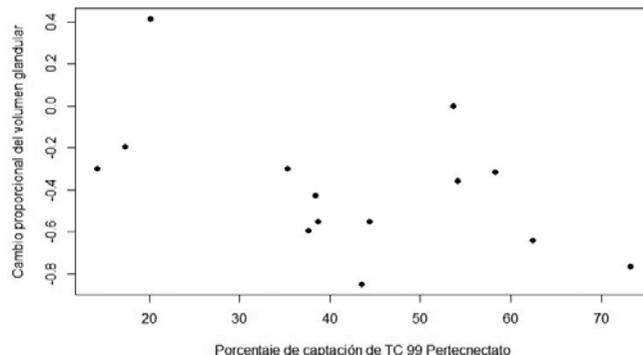


Figura 3: Relación entre la Captación de 99^mTc Pertechnetato y reducción proporcional del volumen glandular (Spearman=689.26, p-value=0.06).

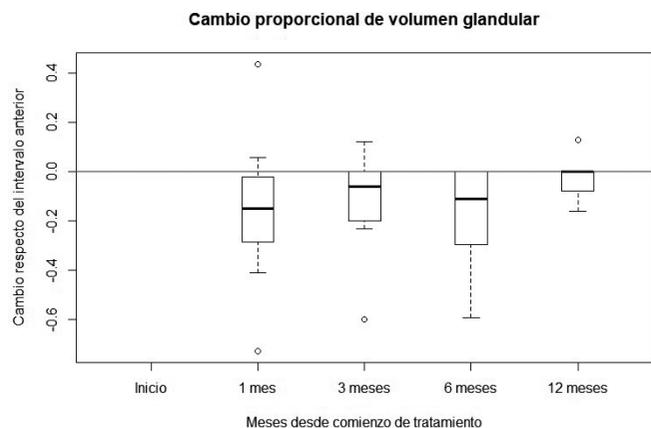


Figura 2: Reducciones proporcionales intervalo a intervalo. La caja para 1 mes muestra el resultado de: (VG_1mes-VG_inicial)/VG inicial.

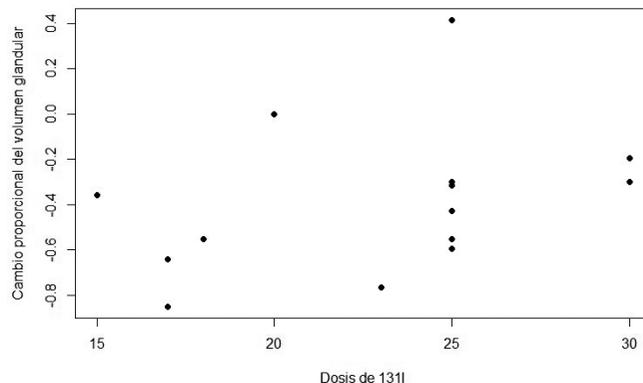


Figura 4: Relación entre la dosis de 131I y la reducción proporcional de volumen glandular (Spearman=234.62, p-value=0.07).

ARTÍCULO ORIGINAL

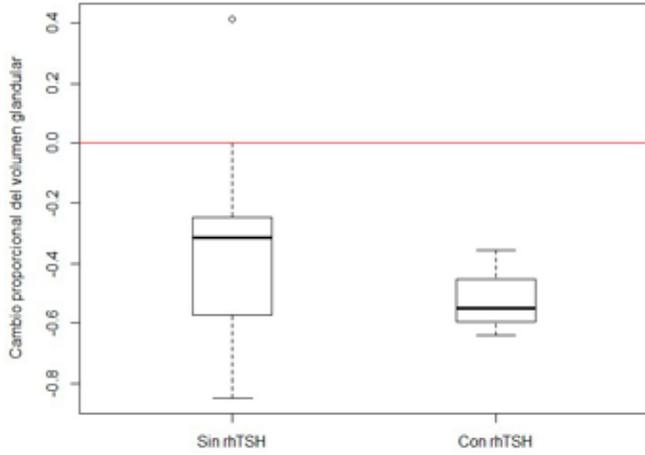


Figura 5: Cambio proporcional en la RVG en pacientes pre tratados con 0.1 mg de rhTSH y pacientes sin pre tratamiento.

Hipotiroidismo

Durante el tiempo de seguimiento; 8 pacientes presentaron hipotiroidismo.

Cinco con BMN toxico y los 3 pacientes con BMN no tóxico que fueron estimulados con rhTSH.

La tasa de aparición de hipotiroidismo fue de 7.41 por cada 100 pacientes.mes.

La mediana del tiempo de aparición del hipotiroidismo fue 6 meses.

Comparando por grupo de BMN (toxico/no toxico) las tasas específicas por grupo fueron 4.54 por cada 100 pacientes.mes (BMN no toxico) y 11.90 por cada 100 pacientes.mes (BMN tóxico).

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de captación de ^{99m}Tc entre los que desarrollaron hipotiroidismo y los que no (Wilcoxon=15, p-value=0.28) (Figura 6).

Sin embargo ambos grupos si presentaron diferencias en las dosis de ¹³¹I administrado. Presentaron hipotiroidismo aquellos que recibieron menor dosis de ¹³¹I (Wilcoxon=15, p value=0.03) (Figura 7).

Las figuras 8 y 9 expresan el porcentaje de captación de ^{99m}Tc y la dosis de ¹³¹I en los tres grupos, en relación a la presencia o usencia de hipotiroidismo respectivamente.

Clínica compresiva y efectos adversos

Todos los pacientes refirieron desaparición del sintoma local regional.

No observamos síntomas nuevos secundarios al tratamiento como: compresión local, síntomas de tiroiditis, arritmias u otros efectos en ningún paciente²⁴.

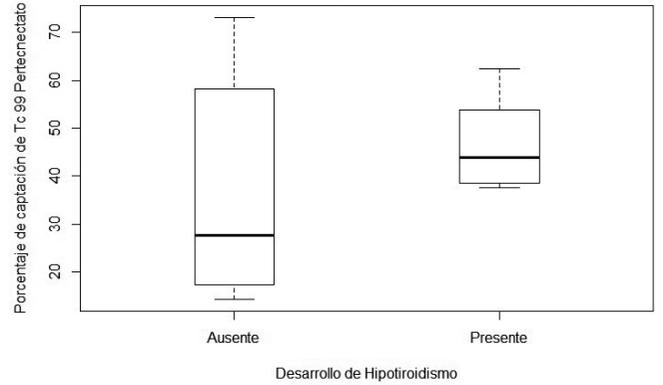


Figura 6: Relación entre el porcentaje de captación de ^{99m}Tc Pertechnetato y desarrollo de hipotiroidismo (Wilcoxon=15, p-value=0.28).

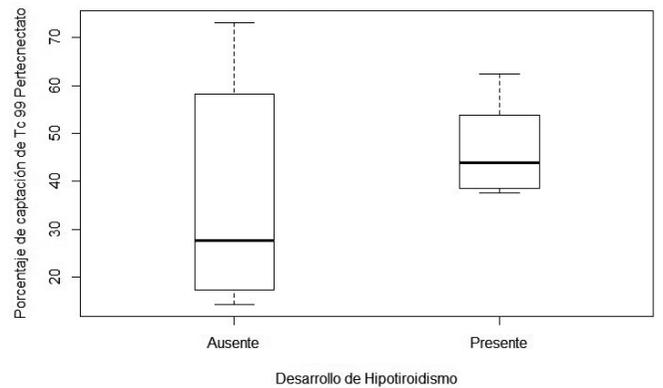


Figura 7: Relación significativa entre la dosis de ¹³¹I y la presencia de hipotiroidismo. Wilcoxon=15, p-value=0.03

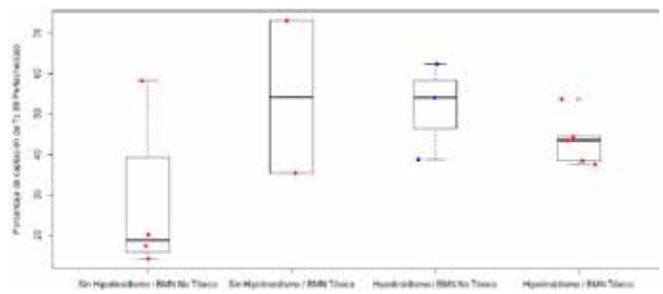


Figura 8: Grafico considerando pacientes con hipotiroidismo por grupo (BMN toxico/no toxico), vs porcentaje de captación de ^{99m}Tc Pertechnetato. Los puntos en azul tuvieron rhTSH previa.

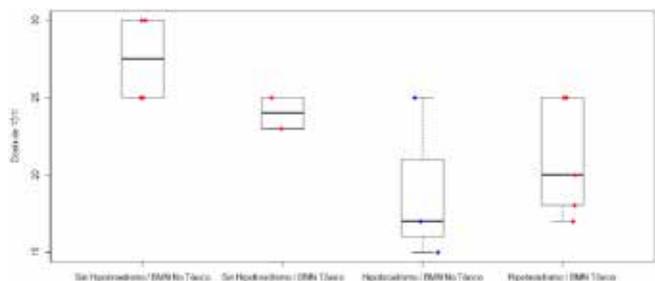


Figura 9: Gráfico considerando pacientes con hipotiroidismo por grupo (BMN tóxico/no tóxico), vs dosis de ^{131}I . Los puntos en azul tuvieron rTSH previa.

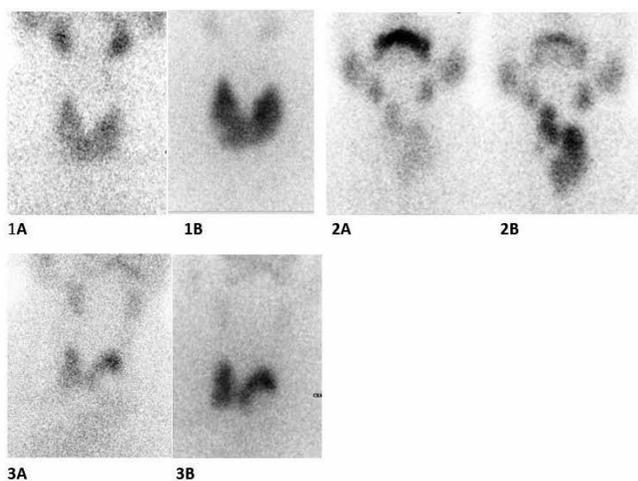


Figura 10: Centellograma tiroideo con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ antes (A) y 24 h después de la administración de 0,1 mg de rTSH en una dosis única (B). Captación homogénea, cambio promedio en el porcentaje de captación de 32.43 ± 10.61 .

Discusión

La naturaleza no invasiva es la principal ventaja de la terapia con ^{131}I .

Realizamos el tratamiento ambulatorio con una dosis calculada⁵ de ^{131}I en 14 pacientes con BMN con características heterogéneas. Como resultado, las dosis aplicadas variaron entre 15 y 30 mCi (555 -1110 Mbq).

El daño no reparable que se produce en el ADN de las células foliculares y el proceso destructivo de la glándula conduce a los objetivos clínicos, es decir, una disminución en la función tiroidea y / o una RVG.

En la mayoría de los pacientes con BMN tóxico se obtuvo remisión del hipertiroidismo, con una RVG significativa del 38% considerando todos los pacientes después de 1 año de seguimiento. Otros estudios muestran una reducción similar del 40% después de un año y un 50-60% después de 2-5 años^{25,26,27}.

Esta RVG no se correlacionó significativamente con la

captación de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ni con la dosis de ^{131}I aplicada, debido a las diferencias estructurales y funcionales del bocio en nuestra población. El cálculo de la dosis debería contemplar: el peso del tiroides, la captación del radioisotopo y el tiempo de semivida del ^{131}I en el tiroides²⁸, generando una respuesta relacionada con la dosis tiroidea aplicada, sin embargo la relación dosis-respuesta no es lineal, existiendo enormes variaciones interindividuales relacionadas con la heterogeneidad del tamaño del bocio y la biocinética del yodo en la glándula²⁹. Calcular la actividad retenida de ^{131}I en el tiroides tendría una mejor correlación con la RVG ya que probablemente la respuesta se asocie con la dosis de radiación recibida, mayor cuanto mayor es la actividad retenida de iodo³⁰. Esta actividad es baja en BMN no tóxicos y mayor en los BMN tóxicos.

Los ATS utilizados (5 pacientes) actúan disminuyendo el metabolismo de la célula tiroidea y la pre condiciona hacia un estado más radio sensible. Alteran el equilibrio dentro del entorno intracelular entre la generación de radicales de oxígeno libre y la capacidad de la defensa antioxidante. Sumados a la mayor actividad retenida de isotopos en los nódulos autónomos determinó una mayor eficiencia del ^{131}I , necesiéndose menor dosis con igual efecto en la RVG.

En cambio en el BMN no tóxico para lograr la misma RVG se requirieron dosis más altas (25-30 mCi) debido a una absorción del radioisótopo baja y heterogénea¹⁴ (Figuras 8 y 9). Cuando consideramos el VG para la aplicación de la dosis, se aplicaron las dosis más altas para los bocios con VG de 100 cm^3 o más con el fin de equilibrar la relación inversa que existe entre el volumen tiroideo pre tratamiento^{31,32} y la RVG. Sabemos que la respuesta disminuye con la cantidad relativa de tejido fibroso degenerado y las células tiroideas en hibernación, que no se ven afectados por la radiación.

Diversos estudios post hoc^{17,26,32,33,34} que evalúan la relación de la dosis tiroidea aplicada y la respuesta en la RVG son contradictorios. Uno de ellos²⁶ asoció una mayor respuesta con dosis más altas de ^{131}I . Estas dosis pueden motivar el ingreso del paciente y provocan irradiación extra tiroidea. Una publicación reciente del Estudio Cooperativo de Seguimiento de la Terapia de Tirotoxicosis, muestra que el tratamiento con ^{131}I se relacionó con un riesgo ligeramente mayor de mortalidad por cáncer sólido³⁵.

En este sentido basado en los principios de la protección radiológica como lo estipula el principio de ALARA (As Low As Reasonably Achievable), creemos que calcular la dosis de ^{131}I y elevar la TSH ya sea endógena^{36,37} o con el uso de rh TSH propicia una dosis medida manteniendo el beneficio clínico.

El tratamiento previo con una dosis única y baja de rhTSH ha demostrado reducir la dosis de ^{131}I y potenciar su efecto en pacientes con BMN de escasa captación^{38,39,40}. Aplicamos 0,1 mg de rh TSH en nuestros pacientes aumentando el porcentaje de captación promedio en un 32.43 ± 10.61 . Una captación baja y heterogénea se volvió homogénea y aumentada (Figura 10) con efectos terapéuticos similares, que aquellos sin estimulación de rhTSH (Figura 5) permitiendo menores dosis de ^{131}I aplicadas^{22,34}, en un enfoque de igualdad (Figura 9).

ARTÍCULO ORIGINAL

El tratamiento determinó en nuestros pacientes una media de aparición de hipotiroidismo a los 6 meses de 7.41 por cada 100 pacientes.mes con mayor proporción en aquellos con BMN tóxico. Se han observado tasas de éxito de 75 a 95%, con un riesgo de hipotiroidismo de aproximadamente 20% a 75% en 8 años, dependiendo de la dosis de radiación tiroidea aplicada^{41,42}.

Nuestros pacientes estimulados con rhTSH también presentaron hipotiroidismo a los 12 meses de seguimiento. Diferentes estudios que evaluaron los efectos adversos de rhTSH y la terapia con ¹³¹I muestran un aumento en la tasa de hipotiroidismo permanente^{11,21,24,43,44}. Debemos mencionar que la terapia del BMN con rhTSH y ¹³¹I no está aprobada por la FDA de Estados Unidos ni la Agencia Europea de Medicamentos.

No se registraron otros efectos colaterales a destacar en los tres grupos, reportándose mejoría de los síntomas loco regional del bocio en la todos los pacientes^{45,17}.

Conclusión

Según nuestros resultados: Una dosis calculada de ¹³¹I es efectiva y segura para la RVG y el control del hipertiroidismo asociado al BMNNQ.

Alternativamente, la estimulación con rhTSH u otro método que aumente la captación de ¹³¹I^{36,37} lograría una RVG similar utilizando una menor dosis administrada.

Si dosis inferiores de ¹³¹I se pueden realizar manteniendo la RVG similar, con menor efecto hipotiroideo debe ser motivo de investigaciones futuras.

Limitantes

Seguimiento de los pacientes por un año, ya que los cambios post tratamiento se extenderán más allá de este periodo de seguimiento. Mejores asociaciones se podrían establecer con un mayor número de pacientes.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en este estudio.

Referencias

- Medeiros-Neto G. Multinodular Goiter. [Updated 2016 Sep 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285569/>
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, 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. doi:10.1089/thy.2015.0020
- Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest* 2016; 39: 357-73. doi:10.1007/s40618-015-03917
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55.
- Rokni H, Sadeghi R, Moossavi Z, Treglia G, Zakavi SR. Efficacy of different protocols of radioiodine therapy for treatment of toxic nodular goiter: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Endocrinol Metab*. 2014; 12(2): e14424. Published 2014 Apr 1. doi:10.5812/ijem.14424
- Knobel M. Which Is the Ideal Treatment for Benign Diffuse and Multinodular Non-Toxic Goiters?. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 48. Published 2016 May 23. doi:10.3389/fendo.2016.00048.
- Diehl LA, Garcia V, Bonnema SJ, Hegedüs L, Albino CC, Graf H, et al. Management of the nontoxic multinodular goiter in Latin America: comparison with North America and Europe, an electronic survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 117-123. doi:10.1210/jc.2004-1722
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 4278-4289. doi:10.1210/jcem.81.12.8954028 14.
- Rieu M, Bekka S, Sambor B, Berrod JL, Fombour JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39(1): 67-71. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb01752.x
- egedüs L, Hansen BM, Knudsen N, Hansen JM. Reduction of size of thyroid with radioactive iodine in multinodular non-toxic goitre. *BMJ*. 1988; 297: 661-662. doi:10.1136/bmj.297.6649.661
- Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012; 33: 920-980.
- Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, Hjalgrim H, Søre-Jensen P, Hansen JM. Radioiodine treatment of multinodular non-toxic goitre. *BMJ*. 1993; 307: 828-832.
- Wesche MF, Tiel-V Buul MM, Lips P, Smits NJ, Wiersinga WM. A randomized trial comparing levothyroxine with radioactive iodine in the treatment of sporadic nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 98-1005.
- Weetman AP. Radioiodine treatment for benign thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66: 757-764.
- Huysmans DA, Hermus AR, Corstens FH, Barentsz JO, Kloppenborg PW 1994. Large, compressive goiters treated with radioiodine. *Ann Intern Med* 121: 757-762.
- Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedüs L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 439-445.
- Bonnema SJ, Nielsen VE, Boel-Jørgensen H, Grupe P, Andersen PB, Bastholt L, Hegedüs L. Improvement of goiter volume reduction after 0.3 mg recombinant human thyrotropin-stimulated radioiodine therapy in patients with a very large goiter: a double-blinded, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3424-3428.
- Huysmans DA, Buijs WC, vande Ven MT, vanden Broek WJ, Kloppenborg PW, Hermus AR, Corstens FH. Dosimetry and risk estimates of radioiodine therapy for large, multinodular goiters. *J Nucl Med*. 1996; 37: 2072-2079.
- Fast S, Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Time to reconsider non surgical therapy of benign non-toxic multinodular goiter: focus on recombinant human TSH augmented radioiodine therapy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 517-528.
- Fast S, Nielsen V.E., Bonnema S.J., Hegedüs L. Dose-dependent acute effects of recombinant human TSH (rhTSH) on thyroid size and function: comparison of 0.1, 0.3 and 0.9mg of rhTSH. *Clinical Endocrinology*. 2010; 72: 411-416. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03650.x
- Fast S, Nielsen VE, Grupe P, et al. Prestimulation with recombinant human thyrotropin (rhTSH) improves the long-term outcome of radioiodine therapy for multinodular nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2653-2660.
- Fast S, Hegedüs L, Grupe P, Nielsen VE, Bluhme C, Bastholt L, Bonnema SJ. Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Radioiodine Therapy of Nodular Goiter Allows Major Reduction of the Radiation Burden with Retained Efficacy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 3719-3725. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0634>
- Core R, Team R. A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. (2019). <https://www.R-project.org/>
- Nielsen VE, Bonnema SJ, Hegedüs L. Transient goiter enlargement after administration of 0.3mg of recombinant human thyrotropin in patients with benign nontoxic nodular goiter: a randomized, double-blind, crossover trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91: 1317-1322. (doi:10.1210/jc.2005-2137).
- Verelst J, Bonnyns M, Glinoe D. Radioiodine therapy in voluminous multinodular non-toxic goitre. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990; 122: 417-421.
- Bachmann J, Kobe C, Bor S, Rahlf I, Dietlein M, Schicha H, Schmidt

- M. Radioiodine therapy for thyroid volume reduction of large goitres. *Nucl Med Commun.* 2009; 30: 466-471.
27. Bonnema SJ, Hegedus L. Bocio notoxico. En: Vitti P, Hegedus L.(eds) *Enfermedades de la tiroides.* Endocrinología.Springer,Cham. 2017.
 28. Zingrillo M, Urbano N, Suriano V, Modoni S. Radioiodine treatment of Plummer and multinodular toxic and nontoxic goiter disease by the first approximation dosimetry method. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007 Apr; 22(2): 256-260.
 29. Albino CC, Mesa CO, Olandoski M, Ueda CE, Woellner LC, Goedert CA, Souza AM, Graf H. Recombinant human thyrotropin as adjuvant in the treatment of multinodular goiters with radioiodine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90: 2775-2780. (doi:10.1210/jc.2004-0458).
 30. Graf H, Therapy of Endocrine Disease: Recombinant human TSH and radioactive iodine therapy in the management of benign multinodular goiter. *European Journal of Endocrinology.* 2015; 172(2): R47-R52. Doi: 10.1530/EJE-14-0608.
 31. Le Moli R, Wesche MF, Tiel-Van Buul MM, Wiersinga WM. Determinants of long term outcome of radioiodine therapy of sporadic non-toxic goitre. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(6): 783-789.
 32. Bonnema SJ, Bertelsen H, Mortensen J, Andersen PB, Knudsen DU, Bastholt L, Hegedus L. The feasibility of high dose iodine-131 treatment as an alternative to surgery in patients with a very large goiter: effect on thyroid function and size and pulmonary function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3636-3641.
 33. de Klerk JM, van Isselt JW, van Dijk A, Hakman ME, Pameijer FA, Koppeschaar HP, Zelissen PM, et al. Iodine-131 therapy in sporadic non toxic goiter. *J Nucl Med.* 1997; 38: 372-376.
 34. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Grupe P, Hegedus L. Stimulation with 0.3-mg recombinant human thyrotropin prior to iodine 131 therapy to improve the size reduction of benign nontoxic nodular goiter: a prospective randomized double-blind trial. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1476-1482.
 35. Kitahara C, et al. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Intern Med* 2019. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.0981.
 36. Albino CC, Graf H, Sampaio AP, Vigário A, Paz-Filho GJ. Thiamazole as an adjuvant to radioiodine for volume reduction of multinodular goiter. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2008; 17: 1781-1786. (doi:10.1517/13543780802501325).
 37. Flores A, Ruiz A, Lopez G, Gonzalez O. Effect of 1110MBq radioiodine in reducing thyroid volume in multinodular goiter: a new protocol. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2013; 5: 234-238.
 38. Nieuwlaet W-A, Huysmans DA, van den Bosch HC, Sweep CGF, Ross HA, Corstens FH, Hermus AR. Pretreatment with a single, low dose of recombinant human thyrotropin allows dose reduction of radioiodine therapy in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 3121-3129. (doi:10.1210/jc.2002-021554)
 39. Huysmans DA, Nieuwlaet WA, Erdtsieck RJ, Schellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, Hermus AR. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodide uptake in nontoxic nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3592-3596. (doi:10.1210/jcem.85.10.6869).
 40. Nieuwlaet WA, Hermus AR, Sivo-Prndelj F, Corstens FH, Huysmans DA. Pretreatment with recombinant human TSH changes the regional distribution of radioiodine on thyroid scintigrams of nodular goiters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 5330-5336. (doi:10.1210/jcem.86.11.8014).
 41. Nygaard B, Hegedus L, Ulriksen P, Nielsen KG, Hansen JM. Radioiodine therapy for multinodular toxic goiter. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1364-1368 51.
 42. Kahraman D, Keller C, Schneider C, Eschner W, Sudbrock F, Schmidt M, Schicha H, Dietlein M, Kobe C. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76: 297-303.
 43. Nielsen VE, Bonnema SJ, Boel-Jorgensen H, Hegedus L. Recombinant human thyrotropin markedly changes the 131I kinetics during 131I therapy of patients with nodular goiter: an evaluation by a randomized double-blinded trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 79-83. (doi:10.1210/jc.2004-1550).
 44. Graf H. Multinodular goiter: pathogenesis and management. In Werner & Ingbar's *The Thyroid* 10th edn pp 635-649. Eds LE Braverman & DS Cooper. Philadelphia: Lippincott 2013
 45. Bonnema SJ, Nielsen VE, Hegedus L. Long-term effects of radioiodine on thyroid function, size and patient satisfaction in non-toxic diffuse goitre. *Eur J Endocrinol.* 2004; 150: 439-445.

ARTICULO ORIGINAL

Manejo de nódulos tiroideos y cáncer de tiroides con lobectomía: experiencia de un equipo multidisciplinario

Roberto Olmos^{1,2}, Jorge López¹, Francisca Donoso¹, Magdalena Ruiz-Esqüide¹, Trinidad Zegers¹, Lorena Mosso^{1,2}, Nicole Lustig^{1,2}, Francisco Domínguez³, Nicolás Droppelmann³, Hernán E. González³, Antonieta Solar⁴, Francisco Cruz⁵, Pablo H. Montero⁶, José Miguel Domínguez^{1,2*}.

Management of thyroid nodules and thyroid cancer with lobectomy: experience of a multidisciplinary team

Resumen: *Introducción:* La extensión de la cirugía es motivo de controversia en el manejo de nódulos y cáncer diferenciado de tiroides (CDT). En nódulos benignos e indeterminados que requieran cirugía, la lobectomía es de elección, mientras que en CDT debe considerarse en tumores intratiroides ≤ 4 cm. Nuestro objetivo fue reportar la primera cohorte chilena de nódulos tiroideos y CDT tratados con lobectomía por un equipo multidisciplinario. *Sujetos y métodos:* Se incluyeron pacientes sometidos a lobectomía por nódulos tiroideos y CDT que cumplieran: 1) tumor intratiroideo ≤ 4 cm si punción aspirativa (PAF) Bethesda I, III, IV, V o VI; sin límite de tamaño si PAF Bethesda II, y 2) sin hallazgos sospechosos en la ecografía preoperatoria. En pacientes con CDT se describió presentación clínica, complicaciones y tipo de respuesta a tratamiento según ATA 2015 y MINSAL 2020. *Resultados:* Se incluyeron 105 pacientes, edad 38 ± 11 años, 84 (80%) mujeres, diámetro $2,2 \pm 1,5$ cm: 41 (39%) benignos y 64 (61%) CDT. De los CDT, 44 (69%) tenían cáncer papilar, 7 (11%) cáncer folicular y 13 (20%) NIFTP. Todos eran etapa I. Según MINSAL, 55 (85,9%) de riesgo muy bajo/bajo y 9 (14,1%) intermedio. Según ATA, 51 (80%) y 13 (20%) de riesgo bajo e intermedio, respectivamente. Se indicó totalización precoz y ablación con radioyodo en 6 (9,4%) pacientes: 4 por invasión venosa y 2 por CPT variedad sólida. De los 39 no totalizados seguidos ≥ 6 meses, no hubo casos de respuesta incompleta. Respecto a las complicaciones, ningún paciente tuvo hipocalcemia y 10 (9,5%) tuvieron disfonía transitoria. *Conclusiones:* En pacientes con nódulos tiroideos o CDT seleccionados, la lobectomía es una alternativa adecuada. En CDT logra buen control de enfermedad sin necesidad de tratamiento adicional en cerca de 90% de los pacientes, con muy baja morbilidad asociada. *Palabras clave:* Cáncer de tiroides; Lobectomía; Nódulo tiroideo; Tiroglobulina.

Abstract: *Introduction:* The extension of surgery is a matter of debate in the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer (DTC). While lobectomy is the procedure of choice in benign and indeterminate nodules that require surgery, it is an option in intrathyroidal DTC up to 4 cm. Our objective was to report the first Chilean cohort of patients with thyroid nodules and DTC treated with lobectomy by a multidisciplinary team. *Subjects and methods:* We included patients with thyroid nodules treated with lobectomy, who met the following inclusion criteria: 1) intrathyroidal tumor ≤ 4 cm if fine-needle aspiration biopsy (FNA) was Bethesda I, III, IV, V or VI; without size limit if FNA was Bethesda II, and 2) non-suspicious findings in preoperative ultrasound. In patients with DTC we described clinical presentation, complications and response to treatment according to ATA 2015 and MINSAL 2020. *Results:* We included 105 patients, 38 ± 11 years old, 84 (80%) female, diameter 2.2 ± 1.5 cm: 41 (39%) benign and 64 (61%) DTC. Among DTC, 44 (69%) had papillary

1. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
2. Centro Traslacional de Endocrinología (CETREN-UC), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
3. Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
4. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
5. Departamento de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
6. Departamento de Cirugía, Hospital Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

*Correspondencia:
José Miguel Domínguez
jdomingu@uc.cl
Diagonal Paraguay 362, 4° piso.
Santiago, Región Metropolitana, Chile.
Teléfono: +56-22-3543095

Recibido: 05-05-2020
Aceptado: 05-06-2020

thyroid cancer, 7 (11%) follicular thyroid cancer and 13 (20%) NIFTP. All had stage I DTC. According to MINSAL, 55 (85.9%) were very low/low, and 9 (14.1%) intermediate risk. According to ATA, 51 (80%) and 13 (20%) were low and intermediate risk, respectively. Six (9.4%) patients required early completion thyroidectomy and radioiodine ablation: 4 due to angioinvasion and 2 due to solid variant PTC. None of the 39 non-completed patients followed for at least 6 months had incomplete response. Regarding complications, there were no cases of hypocalcemia and 10 (9.5%) patients had transient dysphonia. Conclusions: In properly selected patients with thyroid nodules or DTC, lobectomy is an appropriate treatment option. In DTC, lobectomy accomplishes adequate disease control without need of further treatment in nearly 90% of patients, with very low associated morbidity.

Keyword: Lobectomy; Thyroglobulin; Thyroid cancer; Thyroid nodule.

Introducción

Los nódulos tiroideos son un problema clínico frecuente y entre 5 y 10% corresponden a cáncer de tiroides. Además de estudiar la función tiroidea, su enfrentamiento incluye estudio cito-histológico con punción aspirativa con aguja fina (PAF) en casos seleccionados¹. El resultado de la PAF debe ser informado de acuerdo al sistema de Bethesda, que los clasifica en seis categorías y recomienda una conducta en cada uno de ellos. En general, los nódulos Bethesda II requieren seguimiento ecográfico periódico, excepto casos específicos con crecimiento significativo o síntomas locales asociados^{1,2}. Los nódulos Bethesda V o VI, salvo casos seleccionados, requieren cirugía. Los nódulos Bethesda III o IV son un grupo heterogéneo, y su manejo requiere la integración de variables clínicas, ecográficas y cito-histológicas para definir entre un amplio espectro de alternativas: seguimiento ecográfico, repetición de la PAF, estudio molecular y cirugía³. En este subgrupo, el antecedente de exposición a radiación, la presencia de ciertas características ecográficas (hipoecogenicidad, mal delimitado, microcalcificaciones y diámetro más alto que ancho), alteraciones nucleares en la cito-histología y estudio molecular sospechoso, aumentan la probabilidad de malignidad y favorecen un manejo quirúrgico³.

La extensión de la cirugía es uno de los elementos más importantes y controvertidos dentro del manejo de nódulos y cáncer diferenciado de tiroides (CDT). En el caso de nódulos benignos e indeterminados que requieran tratamiento quirúrgico, la lobectomía se considera el procedimiento de elección en la mayoría de los pacientes². Esta estrategia permite un buen control de los síntomas locales y de la enfermedad en aquellos casos cuya histología resulte maligna.

Respecto del CDT, la evidencia actual apoya el manejo individualizado. En relación al tratamiento quirúrgico, la última guía ATA sugiere considerar la lobectomía en tumores intratiroides seleccionados de hasta 4 cm, basada en múltiples estudios que no han demostrado beneficio de la tiroidectomía total (TT) en sobrevida en estos pacientes^{2,4,5}.

Los partidarios de un manejo más agresivo del CDT sugieren la tiroidectomía total en tumores >1 cm, ya que permite el uso

rutinario de yodo radiactivo, facilita la detección de enfermedad bioquímica persistente/recurrente durante el seguimiento, y evita exponer al paciente a una potencial segunda cirugía. Respecto a este punto, la frecuencia de totalización precoz reportada en la literatura es muy variable (6-20%), y depende de la importancia relativa que el equipo tratante le otorgue a hallazgos histológicos no anticipables, incluyendo extensión extratiroides microscópica, invasión vascular (linfática o venosa), variantes histológicas y compromiso ganglionar^{6,7}.

En relación al riesgo de recurrencia estructural, la evidencia es contradictoria. Mientras algunos estudios no han encontrado diferencia entre lobectomía y TT, otros han reportado una frecuencia levemente mayor en lobectomía^{8,9}. Otros beneficios de la lobectomía incluyen un menor riesgo de complicaciones quirúrgicas y menor requerimiento de suplementación con hormona tiroidea¹⁰.

La evidencia respecto a eficacia y seguridad de la lobectomía en CDT es muy escasa fuera de centros de referencia del primer mundo¹¹. El objetivo de este trabajo fue reportar la primera cohorte de pacientes con nódulos tiroideos y CDT tratados con lobectomía según las recomendaciones actuales, por un equipo multidisciplinario en Chile.

Sujetos y Métodos

Sujetos

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico en Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Se incluyeron todos los pacientes de 18 o más años de edad, tratados consecutivamente y seguidos por nuestro equipo en Santiago, Chile, entre enero 2013 y diciembre 2019, que cumplieran los siguientes criterios: 1) tumor intratiroides ≤ 4 cm si PAF Bethesda I, III, IV, V o VI; sin límite de tamaño si PAF Bethesda II, 2) sin hallazgos sospechosos en el lóbulo contralateral ni adenopatías en la ecografía preoperatoria, y 3) que aceptaran el manejo con lobectomía.

Los criterios de indicación quirúrgica fueron los siguientes: 1) nódulos Bethesda II en caso de síntomas locales atribuibles al nódulo tiroideo; 2) nódulos Bethesda III y IV, que tuvieran

ARTICULO ORIGINAL

calcitonina normal y uno o más de los siguientes: antecedentes personales de radiación, presencia de 2 o más factores de riesgo ecográfico de malignidad (hipoecogenicidad, mal delimitado, microcalcificaciones y diámetro más alto que ancho), alteraciones nucleares significativas en la cito-histología, estudio molecular sospechoso, o preferencia del paciente; 3) nódulos Bethesda V o VI, en todos los casos que aceptaran la lobectomía.

En el caso de los pacientes con diagnóstico histológico de CDT, se describió la presentación clínica, complicaciones, riesgo de mortalidad según AJCC VIII, de recurrencia y respuesta a tratamiento según ATA 2015 (bajo, intermedio y alto) y MINSAL 2020 (muy bajo, bajo, intermedio y alto), basado en la ecografía preoperatoria, los hallazgos intraoperatorios y de la biopsia definitiva^{2,12}.

Se indicó totalización precoz en presencia de alguno de los siguientes: 1) invasión vascular venosa; 2) tumores >1cm con histología agresiva (células altas, hobnail, columnar o sólida); 3) preferencia del paciente.

Seguimiento

En el caso de los pacientes con CDT, se indicó levotiroxina para mantener TSH \leq 2,0 uUIL/mL en los pacientes que lo requirieron y fueron seguidos con examen físico, tiroglobulina (Tg), anticuerpos anti-tiroglobulina (AcTg) y ecografía cervical (EC) cada 6 meses el primer año y luego cada 6 a 12 meses según criterio del médico tratante, basado en el riesgo de recurrencia inicial y la respuesta a tratamiento de cada paciente.

Eventos clínicos registrados

La ecografía cervical fue realizada por radiólogos experimentados. EC negativa se definió como exploración normal o frente a la presencia de 1 o más de los siguientes: (i) nódulos avasculares \leq 5 mm de diámetro en el lecho tiroideo, o (ii) linfonodos reactivos.

Se evaluó el tipo de respuesta a tratamiento en aquellos pacientes con al menos 6 meses de seguimiento, definida de acuerdo a la Tg, AcTg y hallazgos a la EC. Respuesta excelente se definió cuando todos los siguientes criterios se cumplieran: (i) EC negativa; (ii) Tg no estimulada $<$ 30 ng/mL, y (iii) AcTg negativos. Respuesta incompleta bioquímica se definió como: (i) Tg no estimulada \geq 30 ng/mL en presencia de AcTg y EC negativos, o (ii) AcTg positivos y aumento en su concentración ($>$ 50%) durante el seguimiento. Respuesta incompleta estructural se definió en presencia de hallazgos sospechosos a la EC u otra modalidad de imagen, con o sin confirmación citológica/medición de Tg en aspirado, e independiente de la concentración de Tg y AcTg. Respuesta indeterminada se definió como: (i) EC negativa y AcTg positivos, con concentración estable o en descenso durante el seguimiento, o (ii) hallazgos inespecíficos en EC u otra modalidad de imagen. Se calculó la tendencia de la concentración de Tg durante el seguimiento.

Laboratorio

La Tg fue medida con inmunoensayo quimioluminiscente

con sensibilidad funcional de 0,1ng/mL (Elecys II, Roche Diagnostics, Rotkreutz, Switzerland). AcTg fueron medidos con inmunoensayo quimioluminiscente (Architect i1000, Abbot Laboratories, Abbott Park, IL), con valor normal de referencia hasta 4,11 IU/mL y sensibilidad analítica de 1,0 IU/mL. Para el propósito de este estudio, todo valor menor a 4,11 UI/mL se consideró negativo.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje; variables continuas se presentan como media y desviación estándar o como mediana y rango, según correspondiera. Las variables categóricas se compararon usando el test exacto de Fisher, y las variables continuas se compararon usando la prueba t de Student o de Mann-Whitney según correspondiera. El análisis estadístico se realizó con SPSS (v.23.0.0: SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Características clínico-patológicas de la cohorte

Un total de 105 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Como se muestra en la tabla 1, los tumores benignos fueron de mayor diámetro que los malignos, pero no hubo diferencia en edad ni género entre ambos grupos. El grupo de CDT tuvo mayor porcentaje de PAF Bethesda V y VI, mientras que el grupo de nódulos benignos tuvo mayor frecuencia de PAF Bethesda II (Tabla 1). No hubo diferencia en el porcentaje de PAF indeterminadas (Bethesda III y IV) entre el grupo de CDT (n=24 (37,5%)) y el de nódulos benigno (n=14 (34,2%)).

Cuarenta y uno (39%) casos fueron benignos a la histología definitiva: 34 (83%) mujeres, edad $38,6\pm 10,9$ años, diámetro tumoral $3,5\pm 1,4$ cm. La punción tiroidea encontró Bethesda I en 2 (4,8%); II en 25 (61%), III en 4 (9,8%), IV en 10 (24,4%) y no hubo casos de Bethesda V o VI (Tabla 1). La histología definitiva mostró 10 (24,4%) adenoma folicular, 30 (73,2%) hiperplasia folicular y 1 (2,4%) tumor trabecular hialinizante (Tabla 1).

Sesenta y cuatro (61%) pacientes fueron CDT: 50 (78%) mujeres, edad $38\pm 11,1$ años, diámetro tumoral $1,4\pm 1,0$ cm, y 20 (31%) tenían AcTg positivos. La punción tiroidea encontró Bethesda II en 3 (4,7%), III en 8 (12,5%), IV en 16 (25%), V en 13 (20,3%) y VI en 20 (31,3%). No se realizó PAF en 4 pacientes (6,2%): 2 no toleraron el procedimiento y en 2 el CDT fue hallazgo incidental (Tabla 2).

Cuarenta y cuatro (69%) tenían cáncer papilar (CPT), 7 (11%) cáncer folicular (CFT) y 13 (20%) neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de papilar (NIFTP). Cincuenta (78,1%) pacientes eran pT1, 13 (24,3%) pT2 y 1 (1,6%) Tx (CDT diagnosticado incidentalmente en un ganglio peritiroideo luego de una lobectomía por un nódulo Bethesda II sintomático). Todos los pacientes eran etapa I según AJCC/UICC. Según MINSAL 2020, 38 (59,3%) pacientes eran de riesgo muy bajo, 17 (26,6%) de riesgo bajo y 9 (14,1%) intermedio. De acuerdo a ATA, 51 (80%) y 13 (20%) pacientes eran de riesgo bajo e intermedio de recurrencia, respectivamente. Los pacientes se clasificaron como riesgo intermedio según ambas escalas en

Tabla 1. Características de la cohorte estudiada y comparación de formas de presentación entre pacientes con CDT y nódulos benignos.

	Cohorte total (N=105)	Pacientes con CDT benignos (N=64)	Pacientes con Nódulos (N=41)	Valor p
Edad (años)	38,3±11,0	38±11,1	38,6±10,9	0,22
Género femenino	84 (80%)	50 (78%)	34 (83%)	0,78
Diámetro tumoral (cm)	2,2±1,5	1,4±1,0	3,5±1,4	< 0,01
Resultado PAF				
Bethesda I	2 (1,9%)	0 (0%)	2 (4,8%)	
Bethesda II	28 (26,7%)	3 (4,7%)	25 (61%)	
Bethesda III	12 (11,5%)	8 (12,5%)	4 (9,8%)	
Bethesda IV	26 (24,7%)	16 (25%)	10 (24,4%)	< 0,05
Bethesda V	13 (12,4%)	13 (20,3%)	0 (0%)	
Bethesda VI	20 (19%)	20 (31,3%)	0 (0%)	
No se hizo PAF	4 (3,8%)	4 (6,2%)	0 (0%)	
PAF indeterminada				
Sí	38 (36,2%)	24 (37,5%)	14 (34,2%)	0,72
No	67 (63,8%)	40 (62,5%)	27 (65,8%)	
Complicaciones				
Hipocalcemia transitoria	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Hipocalcemia permanente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA
Disfonía transitoria	10 (9,5%)	6 (9,4%)	4 (9,8%)	0,94
Disfonía permanente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA

caso de presentar variedades agresivas o invasión vascular venosa <4 focos. Adicionalmente, se clasificaron como riesgo intermedio sólo según ATA en caso de presentar extensión extratiroides microscópica o invasión linfovascular (Tabla 2).

Se indicó totalización precoz y ablación con yodo radiactivo en 6 (9,4%) pacientes: 4 por invasión vascular venosa y 2 por CPT variedad sólida. En todos estos casos no se encontraron hallazgos malignos en el lóbulo contralateral, los procedimientos fueron realizados sin complicaciones y a la fecha todos los pacientes se mantienen sin evidencia de enfermedad. Adicionalmente, se realizó totalización en 2 casos por preferencia del paciente, los cuales no requirieron ablación con yodo radiactivo y que a la fecha se encuentran libres de enfermedad (Tabla 2).

Respuesta a tratamiento en pacientes seguidos por al menos 6 meses

De los 45 pacientes seguidos por al menos 6 meses, 39 (87%) tenían lobectomías no totalizadas, que se incluyeron

en este análisis. Tras un seguimiento de 14 meses (rango 6-60), no hubo casos de respuesta incompleta estructural ni bioquímica. Al final del seguimiento, 27 (69%) pacientes tuvieron respuesta excelente y 12 (31%) respuesta indeterminada por AcTg positivos estables o en descenso (Tabla 3).

Veinticinco (64%) pacientes tenían AcTg negativos al diagnóstico. Durante el seguimiento la concentración de Tg se redujo una mediana de -35.1% (-75.2% to 14.9%). Al final del estudio la mediana de Tg fue 4,0 ng/mL (rango 1,6 – 11,0).

Complicaciones

Respecto a las complicaciones del total de la cohorte, ningún paciente tuvo hipocalcemia transitoria ni definitiva. Diez (9,5%) pacientes tuvieron disfonía transitoria: 6 (9,4%) en grupo CDT y 4 (9,8%) en grupo benignos (p= 0,94) (Tabla 1). Dentro del subgrupo con CDT, de los 51 pacientes sin hipotiroidismo preoperatorio, 24 (47%) requirieron levotiroxina para mantener TSH <2.0 uUI/mL (Tabla 2).

ARTICULO ORIGINAL

Tabla 2. Características del grupo de pacientes con cáncer de tiroides.

	Pacientes con CDT (N=64)
Tipo histológico	
Papilar	44 (69%)
Folicular	7 (11%)
NIFTP	13 (20%)
TNM	
T1a	30 (46,8%)
T1b	20 (31,3%)
T2	13 (20,3%)
Tx	1 (1,6%)
N0	60 (93,7%)
N1a	4 (6,3%)
M0	6 (6%)
Mx	58 (94%)
AJCC VIII edición	
I	64 (100%)
MINSAL 2020	
Muy bajo	38 (59,3%)
Bajo	17 (26,6%)
Intermedio	9 (14,1%)
ATA (2015)	
Bajo	51 (80%)
Intermedio	13 (20%)
Indicación de totalización (n = 6)	
Invasión vascular venosa	4 (67%)
CPT variedad sólida	2 (33%)
Requerimiento LT4 para TSH \leq 2.0 uUI/mL (n=51)	24 (47%)

AcTg = anticuerpos anti-tiroglobulina ; NIFTP = neoplasia folicular no invasiva con características nucleares de papilar; CPT = cáncer papilar de tiroides; LT4 = levotiroxina.

Tabla 3. Respuesta a tratamiento en pacientes con CDT y lobectomía no totalizada, seguidos por al menos 6 meses.

Tipo de respuesta	Pacientes con CDT (N=39)
Incompleta estructural	0 (0%)
Incompleta bioquímica	0 (0%)
Indeterminada por AcTg estables o en descenso	12 (31%)
Excelente	27 (69%)

CDT = Cáncer de tiroides; AcTg = anticuerpos anti tiroglobulina.

Discusión

En el presente estudio, reportamos una cohorte con nódulos tiroideos y CDT tratados con lobectomía por un equipo multidisciplinario. De un total de 105 pacientes, 39% resultaron benignos y 61% malignos a la histología definitiva. Ambos grupos fueron similares en género y edad, lo cual podría atribuirse al hecho que tanto los nódulos benignos como el CDT son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad¹.

Como es de esperar, la mayoría de las PAF en el grupo benigno fueron Bethesda II, mientras que el grupo CDT predominaron las PAF Bethesda V y VI. En el subgrupo de pacientes con CDT, el 4,7% tenía una PAF Bethesda II, similar a lo descrito en series quirúrgicas publicadas en las que, por sesgo de selección, la frecuencia de malignidad es mayor¹³. Al revisar el detalle de estos casos, la indicación quirúrgica fue la presencia de síntomas locales en dos nódulos de 3,8 y 4,5 cm y por crecimiento significativo hasta 3,3 cm en un tercer paciente. La histología final encontró NIFTP, CPT usual y CFT mínimamente invasor.

En relación a los nódulos indeterminados, su frecuencia fue similar en ambos grupos, lo que refleja la heterogeneidad de este subgrupo citológico, y enfatiza la relevancia de un manejo individualizado, que considere la presencia de factores de riesgo clínico, características ecográficas, hallazgos citológicos específicos (ej: presencia de alteraciones nucleares) y, en casos seleccionados, el resultado de estudios moleculares³.

Respecto al diámetro tumoral, destaca que este fue significativamente mayor en el subgrupo de pacientes con histología benigna. Esto podría explicarse porque la indicación quirúrgica en nódulos con citología benigna fue la presencia de síntomas locales, lo que suele ocurrir en nódulos de mayor tamaño. Entre las complicaciones, solo evidenciamos disfonía transitoria en 9,5% de los pacientes, sin casos de hipocalcemia, lo que similar a otras series publicadas^{10,14}. No hubo diferencia en las complicaciones entre el subgrupo de histología benigna y CDT, lo que indica que la presencia de una PAF sospechosa o maligna no debiera impedir la indicación de lobectomía en casos seleccionados.

En los pacientes con CDT, la mayoría fue de riesgo bajo/muy bajo. Destaca que según MINSAL 2020 y ATA 2015, 14,1% y 20% de los pacientes eran de riesgo intermedio de recurrencia, respectivamente. Esto se debe a que MINSAL 2020, a diferencia de ATA, no considera como criterio de riesgo intermedio la presencia de extensión extratiroidea microscópica^{2,12}.

En nuestra serie, 9,4% de los pacientes requirió totalización precoz, cuya indicación es variable en la literatura y depende de la importancia relativa que el equipo tratante otorgue a hallazgos no predecibles de la biopsia definitiva⁷. Nuestro equipo indica totalización precoz sólo en aquellos casos en que es muy probable que la ablación con radioyodo mejore el pronóstico del paciente. A modo de ejemplo, aunque la presencia de extensión extratiroidea microscópica es la principal indicación de totalización precoz en la mayoría de las series, su ausencia de impacto en recurrencia y mortalidad en CDT no la convierte en una indicación para este procedimiento

en nuestro centro^{6,15,16}. Si bien un 9,4% de totalización puede parecer alto, esta tasa es concordante con lo publicado por centros de referencia^{4,11,17}. Por otro lado, este valor implica que en más del 90% de los casos se evitó una cirugía innecesaria, con potenciales efectos adversos permanentes. Adicionalmente, es destacable que, tal como en estudios previos, la totalización no agregó morbilidad al manejo inicial¹⁸.

De los pacientes seguidos por al menos 6 meses, no hubo casos de respuesta incompleta estructural y, al final del seguimiento, cerca de 70% de los pacientes tuvo respuesta excelente. El 30% restante tuvo respuesta indeterminada por presencia de AcTg con concentraciones estables o en descenso, lo que se ha asociado consistentemente a buen pronóstico¹⁹. Lo anterior es concordante con un reporte reciente de Song y cols, que tras ajustar por factores pronósticos mayores, encontraron una tasa de recurrencia similar entre pacientes seleccionados con CPT de entre 1 y 4 cm, tratados con lobectomía o tiroidectomía total⁹. Por otro lado, algunos estudios reportan un leve aumento de la recurrencia locorregional en pacientes tratados con lobectomía^{20,21}. Sin embargo, esta evidencia es heterogénea y sujeta a factores confundentes y sesgos de selección, con sólo una minoría de estudios que cuenten con un manejo inicial protocolizado que permita identificar correctamente los pacientes de riesgo bajo, que son precisamente los que se benefician de lobectomía⁹. Adicionalmente, las eventuales recurrencias suelen ser diagnosticadas precozmente con ecografía y manejadas de forma segura sin comprometer el pronóstico final de los pacientes^{7,18}.

En nuestra cohorte, en los pacientes con AcTg negativos seguidos por al menos 6 meses, la Tg disminuyó una mediana -35,1% (-75,2% a 14,9%) durante el seguimiento. Este hallazgo difiere de lo reportado por Park y cols., que encontraron un alza gradual de Tg durante el seguimiento de pacientes con CDT sometidos a lobectomía, en pacientes cuya TSH se mantuvo dentro del rango normal (0,4–4,5 uIU/L)²². Esta diferencia puede deberse al efecto estimulador de TSH sobre Tg, pues en nuestra serie la TSH se mantuvo $TSH \leq 2,0$ uIU/L en todos los pacientes, siguiendo la recomendación de las guías MINSAL y ATA^{2,12}. El rol pronóstico de la Tg en lobectomía ha sido motivo de controversia. Mientras Vaisman y cols. encontraron que el 80% de recurrencias estructurales fueron precedidas por aumento de Tg, Park y cols. no encontraron asociación entre tendencia de concentración de Tg y recurrencia estructural^{11,23}. En nuestro estudio, la ausencia de recurrencia estructural y el tiempo restringido de seguimiento impiden asociar la tendencia de Tg al pronóstico en CDT sometido a lobectomía.

Con respecto a la suplementación con levotiroxina, más de la mitad de los pacientes con CDT no la requirió para mantener $TSH < 2,0$ uIU/mL. Si bien este hecho no está relacionado con sobrevida o recurrencia, podría considerarse una ventaja adicional de la lobectomía. Considerando lo anterior, pensamos que la sola presencia de hipotiroidismo preoperatorio no debiera guiar el manejo inicial hacia una tiroidectomía total.

A pesar de tener un seguimiento restringido, destacamos que es la primera cohorte nacional de pacientes con nódulos tiroideos o CDT tratados con lobectomía, con un manejo y

ARTICULO ORIGINAL

seguimiento protocolizado por un equipo multidisciplinario que incluye endocrinólogos, cirujanos, radiólogos y anatómopatólogos.

En conclusión, en pacientes con nódulos tiroideos o CDT apropiadamente seleccionados, la lobectomía es una alternativa adecuada de tratamiento. En el subgrupo de pacientes con CDT se consigue un buen control de enfermedad sin necesidad de tratamiento adicional en cerca de 90% de los pacientes, con muy baja morbilidad asociada. Cuando es necesaria, la totalización de la tiroidectomía no deteriora el pronóstico ni aumenta las complicaciones.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento: Sin fuente de financiamiento.

Referencias

- Tala H, Díaz RE, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, Arroyo Albala P, et al. Study and management of thyroid nodes by non specialist physicians: SOCHED consensus. *Rev Med Chil.* 2017; 145: 1028-1037.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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 2015; 26: 1-133.
- Valderrabano P, McIver B. Evaluation and Management of Indeterminate Thyroid Nodules: The Revolution of Risk Stratification Beyond Cytological Diagnosis. *Cancer Control.* 2017; Vol 24.
- Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery.* 2012; 151: 571-579.
- Sosa JA. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014; 260: 601-605; discussion 605-607.
- Kluijffhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Shen WT, Gosnell JE, et al. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery.* 2017; 161:127-133.
- Tuttle RM. Controversial Issues in Thyroid Cancer Management. *J Nucl Med* 2018; 59: 1187-1194.
- Song E, Han M, Oh HS, Kim WW, Jeon MJ, Lee YM, et al. Lobectomy Is Feasible for 1-4 cm Papillary Thyroid Carcinomas: A 10-Year Propensity Score Matched-Pair Analysis on Recurrence. *Thyroid.* 2019; 29: 64-70.
- Chan S, Karamali K, Kolodziejczyk A, Georgios Watkinson, John Paleri, Vinidh Nixon, et al. Systematic Review of Recurrence Rate after Hemithyroidectomy for Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer. *European Thyroid Journal.* 2020; 9: 12.
- Zerey M, Prabhu AS, Newcomb WL, Lincourt AE, Kercher KW, Heniford BT. Short-term outcomes after unilateral versus complete thyroidectomy for malignancy: a national perspective. *Am Surg.* 2009; 75: 20-24.
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, et al. Thyroid Lobectomy Is Associated with Excellent Clinical Outcomes in Properly Selected Differentiated Thyroid Cancer Patients with Primary Tumors Greater Than 1 cm. *J Thyroid Res.* 2013: 398194.
- Tala H, Díaz R, Domínguez JM, Pineda P, Olmos R, Munizaga F, Hidalgo S. Protocolo clínico cáncer diferenciado de tiroides. <http://soched.cl/guias/protocolo-clinico-cancer-diferenciado-tiroides.pdf>. (Last accessed on 24.04.2020, 2020).
- Richmond BK, Judhan R, Chong B, Ubert A, Aburahma Z, Mangano W, et al. False-negative Results with the Bethesda System of Reporting Thyroid Cytopathology: Predictors of Malignancy in Thyroid Nodules Classified as Benign by Cytopathologic Evaluation. *Am Surg.* 2014; 80: 811-816.
- Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg.* 2004; 28: 271-276.
- Nixon IJ, Ganly I, Patel S, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. *Surgery.* 2011; 150: 1242-1249.
- Al-Qurayshi Z, Shama MA, Randolph GW, Kandil E. Minimal extrathyroidal extension does not affect survival of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24: 221-226.
- Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 112-119.
- Gulcelik MA, Dogan L, Akgul GG, Güven EH, Ersöz Gulcelik N. Completion Thyroidectomy: Safer than Thought. *Oncol Res Treat.* 2018; 41: 386-390.
- Zavala LF, Barra MI, Olmos R, Tuttle M, González H, Drollmann N, Mosso L, Domínguez JM. In properly selected patients with differentiated thyroid cancer, antithyroglobulin antibodies decline after thyroidectomy and their sole presence should not be an indication for radioiodine ablation. *Arch Endocrinol Metab.* 2019; 63: 293-299.
- Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery.* 1998; 124: 958-964; discussion 964-956.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2007; 246: 375-381; discussion 381-374.
- Park S, Jeon MJ, Oh HS, Lee YM, Sung TY, Han M, Han JM, Kim TY, Chung KW, Kim WB, Shong YK, Kim WG. Changes in Serum Thyroglobulin Levels After Lobectomy in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018; 28: 997-1003.
- Park S, Kim WG, Han M, Jeon MJ, Kwon H, Kim M, Sung TY, Kim TY, Kim WB, Hong SJ, Shong YK. Thyrotropin Suppressive Therapy for Low-Risk Small Thyroid Cancer: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Thyroid.* 2017; 27: 1164-1170.

Desembarazarse del pasado

José Carlos Bermejo¹.

Get rid of the past

Fue San Juan de la Cruz quien utilizó esta expresión: “desembarazar la memoria” en su obra “Subida del Monte Carmelo”. Hay que hacer, según él, un trabajo de purificación de la memoria, sujeto al clásico dinamismo sanjuanista: purificación activa y purificación pasiva. La primera requiere de nuestro esfuerzo y la segunda es consecuencia de la unión con Dios. El objetivo es dejar a la memoria libre y desembarazada (3 S 2,14).

1. Sector Escultores 39, 28760 Tres Cantos, Madrid (España).

Ha sido muy sugerente encontrarme con San Juan de la Cruz, leerle, investigar posibles aportaciones al mundo de la salud. Me he dado cuenta, en efecto, que también él le daba mucha importancia al sufrimiento que procede de los recuerdos. Y plantea esta dinámica de liberación, no para quedarse alelados, desmemoriados o volitivamente inertes. En absoluto, sino para desembarazar a la memoria de la esclavitud que la hace sufrir.

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

La fuerza del recuerdo

En efecto, la fuerza del recuerdo se manifiesta en salud y en enfermedad, en energía constructiva y destructiva. Lo sabe bien Fray Juan de la Cruz, al darle semejante espacio al manejo de la memoria. Bien sugerente para los profesionales de la relación de ayuda. Es esta una de las situaciones más frecuentes y difíciles: acompañar a vivir sanamente los recuerdos de separaciones: separaciones de los padres, de los hijos, de amigos, de la salud, de la imagen de la eficiencia personal -perdiendo el trabajo-... La vida de cada uno se ve acompasada por una secuencia ininterrumpida de separaciones: queridas o impuestas, fisiológicas o relacionales, trágicas o beneficiosas.

En los capítulos 3-6 del Libro III, Fray Juan de la Cruz llama la atención del lector sobre una urgencia espiritual y psicológica de primer orden: la purificación de la memoria, el saneamiento de los recuerdos y las previsiones.

En nuestra memoria hemos almacenado experiencias agradables cuya evocación nos deleita y, a veces, nos compensa nostálgicamente la realidad presente y otras veces nos encandila y nos sube a una nube de irrealismo. Las experiencias positivas del pasado, cuando son evocadas sanamente permiten descubrir en ellas el valor que no logramos encontrar en el presente. Parece como si volver al pasado fuera ir a beber para calmar la sed de autoestima y reconstruir una identidad rota o imposible de dibujar en el presente.

Pero hemos grabado también experiencias desagradables, pérdidas vividas como ofensas a nuestro presunto derecho a la integridad invulnerable. Las experiencias negativas, por su parte, pueden ser evocadas para bien y para mal, para crecer

Ética, Humanismo y Sociedad

o para sufrir más. Lo cierto es que contra el recuerdo parece mejor no luchar, sino conducirlo y ser dueño de él. Olvidar el pasado sería algo así como olvidar un gran maestro, muy íntimo, la propia historia esculpida en nuestro corazón.

Hacer memoria de experiencias negativas puede servir para constatar el camino de crecimiento y maduración recorrido, para delimitar claramente el confín entre el antes y el después. Quien recuerda una separación dolorosa puede estar definiendo con realismo el presente y constatando las energías propias y puede estar dando vueltas inútilmente a una situación sin salida. Fray Juan de la Cruz dice: "Cuántos daños hacen los demonios en las almas por medio de la memoria (...); cuántas tristezas y aflicciones..." (3 S, 4).

En el pasado residen muchas claves de comprensión de sí mismo y de felicidad. El arte de ser infelices mirando hacia él, en cambio, consiste en pararse indefinidamente en el "más de lo mismo", en darle vueltas inútilmente a la cabeza, como decimos vulgarmente, en ser obstinadamente fieles a razones o sentimientos que en el pasado se revelaron importantes. Pensemos en quienes no consiguen separarse del recuerdo de una ofensa recibida, es decir, en quien no consigue separarse del rencor perdonando; o en quien no consigue separarse y no acepta que hay un tiempo para encontrarse y otro para dejarse y estar solo. Pensemos en quien, tras un fracaso amoroso establece una relación idéntica con una pareja casi completamente igual cuyo idéntico final es fácilmente pronosticable. Pensemos en quien no cambia los propios comportamientos que han dado suficiente muestra de ser nocivos para sí y para los demás acarreando abundante sufrimiento. El desafío, según Fray Juan de la Cruz, es "aprender a poner las potencias en silencio para que hable Dios". Se trata de "buscar la memoria moderada y en paz". Propone "el olvido y vacío de pensamientos de la memoria, cuando dañan y turban y alteran el ánimo. Cuanto más la memoria se desposee, más esperanza tiene". (3 S 7)

Memoria y esperanza

Es en la purificación de la memoria donde se abre paso la esperanza que tiene mil nombres, sobre todo en medio del sufrimiento y que, para Fray Juan de la Cruz, en último término es la comunión con Dios. En medio de la zozobra, de los problemas, de la inseguridad, con el ancla uno se puede apoyar, tiene un recurso para aferrarse en algún lugar más seguro. La esperanza, para ser tal, ha de estar arraigada en la realidad, también en la realidad del deseo, pero no de la vana ilusión. Entonces, esperar es un dinamismo que transforma el

presente haciéndolo más activo y sabroso.

Quizás la mayor confianza para Fray Juan de la Cruz es la de ser esperado, ser amado. Es un reconstituyente saludable para todos, pero tanto más para quien se encuentra en la estación de la vulnerabilidad. Porque ser esperando infunde esperanza en la debilidad, genera seguridad, sugiere confianza y las energías del anhelo y del deseo bullen en las células como recursos para combatir las causas del mal. Por eso creo que ser esperado es terapéutico.

Quizás ser esperado nos cura no solo de la inseguridad producida por la debilidad, sino también del engaño en el que vivimos cuando nos sentimos autosuficientes y omnipotentes. Ser esperados, en el fondo, nos cura de la soledad a la que nos condena nuestro pecado de orgullo. La esperanza pone a la memoria en el vacío para Fray Juan de la Cruz, la pone en la oscuridad y disposición para la unión con Dios. La pone en un "vislumbre luminoso de la noche, descubriéndola como "amable más que la alborada".

Ser esperado, en el fondo, nos hace vivir. Ninguna persona puede vivir si nadie le espera, o quizás, es muy fácil morir si nadie te espera. Y ser esperado cura. Porque, de alguna manera, podríamos decir que vivimos de la esperanza de ser esperados por alguien. La esperanza, en el fondo, es como la sangre; no se ve, pero si no está, si no circula, estás muerto. En cambio, si uno está habitado por ella, atraviesa las crisis con un dinamismo constructivo, resiliente. "No es el recuerdo desnudo o la previsión lo que daña; es el gusto o disgusto retenidos con propiedad.

Es mucho el sufrimiento que encontramos en las relaciones de ayuda vinculado con el modo como se recuerda. Muchas veces la negatividad se refiere al pasado. El agente de salud puede ser una persona que, habiendo experimentado la sanación en sí mismo, sea capaz también de hacer un proceso de curación de las propias heridas, de manera que no estén siempre sangrando y sea experto en acompañar.

No es exagerado decir que uno de los sufrimientos que con más frecuencia encontramos en el ejercicio del counselling es un sufrimiento hecho de recuerdos. Hay recuerdos heridos que piden ser sanados. Sentimientos de alienación, distanciamiento, separación; sentimientos de ansiedad, miedo, sospecha. Todo esto no es sino una parte de las formas que han tomado ciertos recuerdos. Tales recuerdos hieren porque con frecuencia están profundamente escondidos en el centro de nuestro corazón. San Juan de la Cruz, experto en interioridad, propone desembarazar la memoria y liberarla para abrirse a la esperanza.

Rol de la vitamina D en la prevención de la infección por enfermedad por coronavirus y mortalidad

Francisco Pérez B¹, Gabriel Cavada Ch².

The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality

The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality (Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. Aging Clin Exp Res. 2020 May 6: 1-4. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al SARS-CoV-2 una pandemia mundial y desde ese momento son múltiples los estudios que se han ido publicando respecto a Covid19 con distintos focos y miradas. El estudio de Ilie y colaboradores, ha sido uno de los primeros en proponer una hipótesis entre un componente asociado a la inmuno-regulación como es el caso de la vitamina D y el número de casos por decesos contabilizados por Covid19 en distintos países de Europa. El estudio se basa en los registros históricos de vitamina D en distintas poblaciones y el número de casos de muerte vinculados a Covid19. El objetivo fue proponer una hipótesis de que existe una posible asociación entre los niveles promedios de vitamina D en varios países con casos afectados y mortalidad por COVID-19. El estudio consideró los valores de vitamina D en 20 países de europeos y el número de muertes totales. Los autores observaron una correlación negativa entre los niveles de vitamina D (25 OH vitamina D) cuyo promedio fue de 56 ± 10.6 mmol/L en cada país y el número promedio de muertes por Covid19 (295.95 ± 298.7) y la mortalidad por millón de habitantes (5.96 ± 15.1). Se observó que los niveles de vitamina D fueron muy bajos en adultos mayores, especialmente en España, Italia y Suiza. Este grupo de países también resultó ser el grupo más vulnerable a Covid19. La propuesta de este estudio concluye con la necesidad de pesquisar los niveles de vitamina D en poblaciones más frágiles y vulnerables. Posiblemente el aumento de los casos en nuevos países como USA y Brasil puedan confirmar o desmentir esta asociación.

1. INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Francisco Pérez B.
fperez@inta.uchile.cl

Comentario Estadístico

El estudio es muy reciente y su interpretación es novedosa dado que:

1. Es un estudio atingente del tema, parece haber un consenso creciente en que los niveles de vitamina D, protegerían de los estragos del Coronavirus.
2. El objetivo del estudio es claro y preciso
3. Sin embargo, el análisis estadístico es limitado y errado, pues la variable respuesta es el número de muertes (variable discreta) que correlacionan con el nivel de vitamina D (variable continua), usando el coeficiente de correlación de Pearson que no aplica, cuando la información que muestran en la tabla 1 (que se agradece pues la información usada es transparente) daba para hacer el análisis correcto que es una regresión de Poisson.

Comentario de Literatura destacada

El análisis correcto entrega los siguiente resultados:

País	VIT_D	CASOS por millón	MUERTES por millón
ISLANDIA	57	4736	18
NORUEGA	65	1123	19
SUECIA	73.5	834	68
FINLANDIA	67.7	449	7
DINAMARCA	65	933	38
REINO UNIDO	47.4	895	105
IRLANDA	56.4	1230	48
HOLANDA	59.5	1199	131
BELGICA	49.3	2019	193
ALEMANIA	50.1	1309	25
FRANCIA	60	1671	167
SUIZA	46	2686	103
ITALIA	50	2306	292
ESPAÑA	42.5	3137	314
ESTONIA	51	893	18
R. CHECA	62.5	488	9
ESLOVAQUIA	81.5	125	0.4
HUNGRIA	60.6	93	6
TURQUIA	51.8	453	10
PORTUGAL	39	1289	37

muertespor millon	IRR	pvalue	Intervalo de confianza 95%	
vit_d	0.977	0.0000	0.975	0.979
ln(casospor millón)	1.000			

El artículo entrega una significancia estadística borderline, con este análisis el valor de p es muy significativo ($p=0.000$). Además,

se puede concluir que por cada unidad de aumento de vitamina D en la población, se disminuye la tasa de mortalidad en 2.3%.

Alcance y política editorial

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes clínica de adultos y niños y de Ciencias Básicas relacionadas a esas disciplinas.

En el primer número de cada año, y también en la página electrónica de SOCHED (www.soched.cl) se explicitan como Instrucciones a los Autores, los requisitos formales para acceder a la publicación de trabajos en la revista.

Los trabajos que cumplan con los requisitos señalados, serán sometidos a revisión por pares expertos. La revista cuenta con un Comité Editorial Asesor (nacional e internacional) cuya función es fomentar la revista en medios regionales e internacionales. El proceso de revisión se realiza con dos expertos ajenos al Comité Editorial. Además, en caso de evaluaciones no concordantes, la Revista recurre a un tercer revisor como arbitraje.

Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas", establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2008 y disponible en el sitio web: www.icmje.org

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto debe escribirse con espaciado a 1,5 líneas, con letra "Times New Roman", tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

Al pié de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, Resumen, Agradecimientos, Referencias,

Tablas y figuras.

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2. tablas y figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: fperez@inta.uchile.cl y revendodiab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los "Artículos de Investigación" deben estar constituidos por las secciones tituladas "Introducción", "Sujetos y Métodos" o "Material y Métodos", según corresponda, "Resultados" y "Discusión". Otros tipos de artículos, como los "Casos Clínicos" y "Artículos de Revisión", "Artículos Especiales", "Comentarios", "Cartas al Editor", pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor. Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.
3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada

Instrucciones a los autores

identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.

- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.socmed.cl
Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en el acápite 1.
Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas.

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 300 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen «estructurado». No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes aceptados por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará

dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Las cartas al editor no requieren resumen.

3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atingentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo. Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración.

Identifique a los pacientes mediante números

correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las tablas y figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en tablas o figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en «Resultados». Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas.

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio según lo que señaló en la «Introducción». Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

3.7 Agradecimientos

Expresa su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas

a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el Index Medicus, National Library of Medicine, USA. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas tablas o figuras sean citadas en el texto. Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separaran por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

Los resúmenes de presentaciones a congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto, entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa” o “aceptado para publicación”, según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis

Instrucciones a los autores

primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus: año de publicación con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépiz BQ, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

b) Para Capítulos de Libros.

Ejemplo: 12. Rodríguez JP. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. Manual de Endocrinología. Santiago, Editorial Mediterráneo 1994, p. 199-202.

c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Med Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Numérelas con números arábigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales

parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos construidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

Las figuras deben tener extensión .JPG o bien .TIF, no deben estar insertas en un documento, se deben enviar en forma individual.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

Las fotocopias son inadecuadas por su baja calidad. Las impresiones hechas en impresoras de matriz de punto no sirven ya que al ser “escaneadas” aparecen patrones y tramas visualmente confusas. Usar impresora láser sobre papel fotográfico.

El material “escaneado” debe ser de 150 dpi para figuras en escalas de grises, 300 dpi para figuras a color y 1.200 dpi para figuras en arte lineal. Si la figura de arte lineal ha sido creada en el computador, entonces se debe mantener sólo a 72 dpi. Todas las figuras escaneadas deben ser entregadas en un procesador de texto en archivos apartes, en formato tiff.

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomienda al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación

usada y los métodos de tinción empleados.

Cite en orden consecutivo cada figura según aparece en el texto. Si una figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.

La publicación de figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores.

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se separaran con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

4. Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

5. Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría (Descargar aquí).

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para

este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses. Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario "Updated ICMJE Conflict of Interest Reporting Form" disponible en la página Web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

Nueva sección

3.12 Comentario de literatura destacada

1. Máximo 5-6 páginas word, espacio 1,5.
2. Puede incluir hasta 5 referencias que sean complementarias o extraídas del mismo texto original.
3. Se pueden incorporar co-autores en el comentario (hasta 3).
4. Si el diseño estadístico lo requiere, se puede incorporar la opinión del Sr. Gabriel Cavada estadístico de SOCHED (opcional).

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO. AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1. ◇ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. ◇ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. ◇ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. ◇ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. ◇ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. ◇ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7. ◇ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. ◇ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los "Artículos de Investigación"; 1.500 palabras para los "Casos Clínicos"; 3.500 palabras para los "Artículos de Revisión", 1.000 palabras para "Cartas al Editor".
9. ◇ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
10. ◇ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11. ◇ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12. ◇ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. ◇ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. ◇ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en "Sujetos y Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. ◇ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las "Instrucciones a los Autores".
16. ◇ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. ◇ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. ◇ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. ◇ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre completo y firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono _____ Fax: _____ E-mail _____

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme publicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna “Códigos de Participación” he anotado personalmente todas las letras de códigos que identifican mi participación en este trabajo, según la Tabla siguiente:

Tabla: Códigos de Participación

- a. Concepción y diseño del trabajo
- b. Aporte de pacientes o material de estudio
- c. Recolección y/o obtención de resultados
- d. Obtención de financiamiento
- e. Análisis e interpretación de los datos
- f. Asesoría estadística
- g. Redacción del manuscrito
- h. Asesoría técnica o administrativa
- i. Revisión crítica del manuscrito
- j. Otras contribuciones (explicitar)
- k. Aprobación de la versión final

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a revendodiab@soched.cl

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

La lista siguiente señala las abreviaturas o siglas más usadas internacionalmente que identifican unidades de medida, procedimientos, instituciones, etc. Estas abreviaturas o siglas se deben usar en el texto, tablas y figuras de los manuscritos enviados para su publicación en la revista. En los títulos y en la primera aparición en el resumen use la denominación completa y no su abreviación.

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Folículo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

Abreviaturas

Instrucciones a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		
Abreviaturas de Instituciones			
American Diabetes Association	ADA		
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA		
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP		
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL		
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH		
Organización Mundial de la Salud	OMS		
Organización Panamericana de la Salud	OPS		
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED		

Nótese que a ninguna abreviatura o sigla se le agrega "s" para indicar plural.