

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Vol. 12 N° 4
2019

Contenido

Editorial

Telemedicina: una disciplina integradora y de futuro
Francisco Pérez B.

Artículos Originales

Telemedicina como herramienta de enseñanza de la endocrinología en estudiantes de medicina.
Iván Quevedo L., Olga Matus B., Juan Arellano V.

Cáncer de Paratiroides e Hipercalcemia de difícil manejo. Un desafío diagnóstico
María José Valenzuela P., Camila Encalada R., Tania Gerasch A., Rosemarie Brenet W., Silvia Acuña B., Francisca Fernández A.

Artículos Revisión

Efectos de la ingesta de los edulcorantes Estevia y D-Tagatosa sobre el metabolismo de la glucosa, ácido úrico y apetito-saciedad
Isabella Vicuña H., Claudia Vega S., Kathleen Priken F., Victoria Novik A., Verónica Samba V.

Caso clínico

Encefalopatía asociada a Enfermedad Tiroidea, un diagnóstico a tener en mente
María Victoria Figueroa F., Carolina Villalobos R., Cristóbal Heskia V., León Raposo S., Eduardo Schulz G.

Hipotiroidismo refractario idiopático: Un caso clínico
Héctor Santana S., Anabel Bate F., Victoria Novik A., Osvaldo Álvarez V.

Ética, Humanismo y Sociedad

A vueltas con la autonomía
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

La exposición materna a edulcorantes no nutritivos, afectan el metabolismo y el microbioma de la descendencia
Verónica Samba, Francisca Concha, Gabriel Cavada Ch, Martin Gotteland.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Telemedicine: an integrating and future discipline
Francisco Pérez B.

Original Articles

Telemedicine as a teaching tool for endocrinology in medical students
Iván Quevedo L., Olga Matus B., Juan Arellano V.

Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge
María José Valenzuela P., Camila Encalada R., Tania Gerasch A., Rosemarie Brenet W., Silvia Acuña B., Francisca Fernández A.

Review Article

Effects of stevia and D-tagatose sweeteners intake on glucose, uric acid metabolism and appetite-satiety
Isabella Vicuña H., Claudia Vega S., Kathleen Priken F., Victoria Novik A., Verónica Samba V.

Clinical case

Encephalopathy associated with thyroid disease, a diagnosis to take into account
María Victoria Figueroa F., Carolina Villalobos R., Cristóbal Heskia V., León Raposo S., Eduardo Schulz G.

Idiopathic refractory hypothyroidism: Case report
Héctor Santana S., Anabel Bate F., Victoria Novik A., Osvaldo Álvarez V.

Ethics, Humanism and Society

Around with autonomy
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome
Verónica Samba, Francisca Concha, Gabriel Cavada Ch, Martin Gotteland.

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.

Suscripciones:

Sin costo para los socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

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 Giadrosik 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 Zúñiga, D.F. México.

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

Dr. Marta Arriaza Z. (Representante Pediatría)
Dra. Francisca Brusco G. (Representante Provincia No GES)
Dr. Cristian Carvajal M. (Representante Ciencias Fundamentales)
Dr. Jaime Díaz C. (Rep. Hosp. Institucionales y Clínicas Privadas)
Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)
Dr. Pablo Florenzano V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Ximena Lioi C. (Representante Área Centro-Sur)
Dr. Iván Quevedo L. (Representante GES)
Dra. Cecilia Vargas R. (Representante Área Norte)
Dr. Félix Vásquez R. (Representante Área Occidente)

Invitado

Dr. Francisco Muñoz O. (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: Sr. 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

Telemedicina: una disciplina integradora y de futuro
Francisco Pérez B.

Artículos Originales

Telemedicina como herramienta de enseñanza de la endocrinología en estudiantes de medicina.
Iván Quevedo L., Olga Matus B., Juan Arellano V.

Cáncer de Paratiroides e Hipercalcemia de difícil manejo. Un desafío diagnóstico 205
María José Valenzuela P., Camila Encalada R., Tania Gerasch A., Rosemarie Brenet W., Silvia Acuña B., Francisca Fernández A.

Artículos Revisión

Efectos de la ingesta de los edulcorantes Estevia y D-Tagatosa sobre el metabolismo de la glucosa, ácido úrico y apetito-saciedad 209
Isabella Vicuña H., Claudia Vega S., Kathleen Priken F., Victoria Novik A., Verónica Samba V.

Caso clínico

Encefalopatía asociada a Enfermedad Tiroidea, un diagnóstico a tener en mente 216
María Victoria Figueroa F., Carolina Villalobos R., Cristóbal Heskia V., León Raposo S., Eduardo Schulz G.

Hipotiroidismo refractario idiopático: Un caso clínico 220
Héctor Santana S., Anabel Bate F., Victoria Novik A., Osvaldo Álvarez V.

Ética, Humanismo y Sociedad

A vueltas con la autonomía
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

La exposición materna a edulcorantes no nutritivos, afectan el metabolismo y el microbioma de la descendencia 226
Verónica Samba, Francisca Concha, Gabriel Cavada Ch, Martin Gotteland.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Telemedicine: an integrating and future discipline
Francisco Pérez B.

Original Articles

Telemedicine as a teaching tool for endocrinology in medical students
Iván Quevedo L., Olga Matus B., Juan Arellano V.

Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge 205
María José Valenzuela P., Camila Encalada R., Tania Gerasch A., Rosemarie Brenet W., Silvia Acuña B., Francisca Fernández A.

Review Article

Effects of stevia and D-tagatose sweeteners intake on glucose, uric acid metabolism and appetite-satiety 209
Isabella Vicuña H., Claudia Vega S., Kathleen Priken F., Victoria Novik A., Verónica Samba V.

Clinical case

Encephalopathy associated with thyroid disease, a diagnosis to take into account 216
María Victoria Figueroa F., Carolina Villalobos R., Cristóbal Heskia V., León Raposo S., Eduardo Schulz G.

Idiopathic refractory hypothyroidism: Case report 220
Héctor Santana S., Anabel Bate F., Victoria Novik A., Osvaldo Álvarez V.

Ethics, Humanism and Society

Around with autonomy
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome 226
Verónica Samba, Francisca Concha, Gabriel Cavada Ch, Martin Gotteland.

Instructions to authors

Telemedicina: una disciplina integradora y de futuro

Telemedicine: an integrating and future discipline

La telemedicina, también denominada “informática médica” ha surgido en los últimos años producto de dos vías convergentes. Una de ellas es el desarrollo tecnológico inherente a la modernidad, especialmente en el ámbito médico con nuevo equipamiento que se apoya en tecnología de punta y otra vertiente corresponde a la visión multidisciplinaria que viene de la mano de estos avances tecnológicos tanto en ciencias de la informática, la biología, las metodologías diagnósticas y las ciencias de la salud, que están permitiendo innovar, modernizar y transformar protocolos que van en beneficio de los usuarios.

Esta disciplina logra convocar a médicos, ingenieros, matemáticos, biofísicos y biólogos y otros profesionales de la salud que hasta hace algunos años era un escenario inimaginable de prácticas tecnológicas.

El creciente flujo y volumen de información que se está generando en la actualidad desde distintos polos de investigación y atención en salud como hospitales, clínicas, universidades y centros de investigación han sido una presión natural para utilizar estas ventajas tecnológicas, tanto en la resolución de problemas complejos que muchas veces se diagnostican en sectores alejados del país, como para la formación de capital humano especializado que surge con la capacidad de integrar y organizar todo este flujo de conocimientos del sector salud, con miras a mejorar la calidad de vida de los usuarios.

Esta disciplina está generando cambios radicales en los procesos que vinculan a las distintas instituciones en salud por distantes que se encuentren unas de otras. La rápida transferencia de la información entre el paciente y el médico tratante y las mejoras en los tiempos de diagnóstico, interpretación de resultados y especialistas.

En Chile se está avanzando con celeridad en esta dirección con varias instituciones que ya cuentan con unidades que permiten manejar de mejor forma el espectro de tratamientos y casos clínicos.

En este número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes viene un interesante artículo del Dr. Iván Quevedo y colaboradores que aborda esta disciplina en un entorno tan llamativo como es la enseñanza de la endocrinología a los estudiantes del área.

Dr. Francisco Pérez
Editor



Telemedicina como herramienta de enseñanza de la endocrinología en estudiantes de medicina

Iván Quevedo L^{1,*}, Olga Matus B.², Juan Arellano V³.

Telemedicine as a teaching tool for endocrinology in medical students

Resumen. *Introducción:* El estudiante de medicina actualmente está inmerso en una sociedad altamente tecnologizada, donde la telemedicina podría ser utilizada como un instrumento hacia un mayor aprendizaje. *Objetivo:* El objetivo del estudio es analizar el logro de competencias y el grado de satisfacción de los estudiantes medicina con la utilización de la telemedicina como estrategia didáctica en la enseñanza de la endocrinología. *Material y Método:* Estudio pre-experimental, correlacional, transversal y con medición posterior a la intervención. La muestra estuvo constituida por los 40 estudiantes de tercer año de medicina (24 hombres y 16 mujeres) que realizaron su práctica de endocrinología durante el segundo semestre del 2017. Se les evaluó los logros alcanzados en las competencias a través de una escala de apreciación y se midió el grado de satisfacción con la actividad docente a través de un cuestionario validado (α de Cronbach de 0,9565). *Resultados:* El rendimiento de los estudiantes en el módulo de teleendocrinología al evaluar las competencias de analizar, sintetizar y presentar un caso clínico teleconsultado fue de 6,1 en una escala de 1 a 7, y no se encontraron diferencias según sexo. El 90% de los estudiantes consideró muy motivadora la metodología de enseñanza basada en la telemedicina y el 82,5% consideró que esta metodología favorece la integración de los contenidos. *Conclusiones:* La telemedicina puede ser utilizada como una herramienta para evaluar competencias académicas de endocrinología en los estudiantes de pregrado de medicina, y que estos muestran un alto grado de satisfacción con este tipo de actividad docente. **Palabras claves:** Endocrinología, Educación médica, Pregrado, Telemedicina.

Abstract. *Introduction:* The medical student is currently immersed in a highly technological society, where telemedicine could be used as an instrument towards greater learning. *Objective:* The objective of the study is to analyze the achievement of competences and the degree of satisfaction of medical students with the use of telemedicine as a didactic strategy in the teaching of endocrinology. *Material and Method:* Pre-experimental, correlational, cross-sectional study and measurement after the intervention. The sample consisted of 40 third-year medical students (24 men and 16 women) who performed their endocrinology practice during the second semester of 2017. They were evaluated the achievements in the competences through a scale of appreciation and The degree of satisfaction with the teaching activity was measured through a validated questionnaire (Cronbach's α of 0.9565). *Results:* The performance of the students in the teleendocrinology module when evaluating the competences of analyzing, synthesizing and presenting a teleconsulted clinical case was 6.1 on a scale of 1 to 7, and no differences were found according to sex. 90% of the students considered the teaching methodology based on telemedicine very motivating and 82.5% considered that this methodology favors the integration of the contents. *Conclusions:* Telemedicine can be used as a tool to evaluate endocrinology academic competences in undergraduate medical students, and that they show a high degree of satisfaction with this type of teaching activity.

Key words: Endocrinology, Medical education, Undergraduate, Telemedicine.

1. Sección Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

2. Psicólogo, MSc en Educación Médica para las Ciencias de la Salud. Departamento de Educación Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

3. Ingeniero en Informática, MSc en Educación Médica para las Ciencias de la Salud. Departamento de Educación Médica. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Declaración de intereses: Los autores no declaran conflicto de interés alguno

*Correspondencia: Iván Quevedo L. / equevedo@udec.cl
Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina. Universidad de Concepción
Teléfono: 412203440

Recibido 06-05-2019.
Aceptado: 19-08-2019.

ARTICULO ORIGINAL

Introducción

Las tecnologías de la información y las comunicaciones (TICs) están transformando la sociedad de modo que actualmente se habla de la sociedad de la información y el conocimiento. Esta sociedad se caracteriza por un predominio de la gestión de la información, un cambio en las relaciones sociales, culturales, económicas, e incluso un cambio en la forma de pensar de las personas¹.

La telemedicina es un nuevo concepto, que ha encontrado su desarrollo con el progreso alcanzado en las TICs, entendiéndose la telemedicina como el uso de las TICs para apoyar y facilitar la asistencia médica cuando la distancia separa a los participantes del proceso de suministro de atención sanitaria².

La importancia de la telemedicina está provocando que esta se aplique a todas las áreas posibles y que los tipos de telemedicina hayan crecido de forma paralela al desarrollo de las nuevas tecnologías, de los distintos tipos de telemedicina: teleconsulta, telemonitorización o telecirugía, siendo la primera la de mayor uso en la actualidad².

El ministerio de salud de nuestro país para definir el número máximo de estudiantes de pregrado, postgrado y postítulo, de las carreras de las distintas profesiones que pueden acceder a los servicios clínicos y unidades de atención declarados aptos para la actividad formadora por la autoridad correspondiente del servicio de salud o del hospital autogestionado en red, en un establecimiento determinado, en cualquier día del año, aplica un estándar general referencial máximo, que corresponde a 2 estudiantes por unidad de atención en la atención abierta y hasta 3 estudiantes por unidad en la atención primaria³.

En este sentido, la implementación de la telemedicina dentro del ámbito docente-asistencial podría mejorar no sólo el acceso a las consultas endocrinológicas y el contacto con especialistas en endocrinología por parte de los médicos de la atención primaria, sino también podría utilizarse para que los estudiantes conozcan el grado de resolución de las patologías endocrinológicas en la atención primaria, como realizar una teleconsulta adecuada y observar como interactúa en la dinámica de la teleconsulta el médico de la atención primaria con el especialista. Por otro lado, podrían utilizarse los casos teleconsultados para implementar estrategias de discusión docente-estudiantes de tal forma de reforzar el desarrollo de algunas competencias genéricas en los estudiantes de medicina tales como el comunicar de manera efectiva y, el utilizar el conocimiento y el razonamiento para emitir juicios fundados⁴.

El estudiante actualmente está inmerso en una cultura altamente tecnologizada, por lo que el utilizar las TICs y la telemedicina en particular podría motivarlo hacia un mayor aprendizaje y desarrollo de competencias en endocrinología^{5,6}.

El objetivo del estudio fue analizar el desarrollo de competencias y el grado de satisfacción de los estudiantes medicina con la utilización de la telemedicina como estrategia didáctica en la enseñanza de la endocrinología.

Sujetos y Métodos

En este proyecto de tesis se utilizó un acercamiento cuantitativo, analítico, correlacional y pre-experimental transversal, con una medición posterior a la intervención.

La población estuvo constituida por estudiantes en condición

de alumno regular de cuarto año de la carrera de medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción, que realizaron su rotación práctica de endocrinología durante el segundo semestre del año 2017.

Se consideraron como criterios de inclusión el que los alumnos participantes: estuviesen cursando la asignatura de endocrinología y hubiesen participado en al menos dos de los tres policlínicos docentes de endocrinología. Se excluyeron de este estudio aquellos que hubiesen reprobado la asignatura previamente.

La estrategia de selección de la muestra a utilizar fue el muestreo no probabilístico por accesibilidad, esta investigación estuvo en el contexto de la asignatura de endocrinología de la cual el autor del presente trabajo es docente, esto facilitó la participación del total de estudiantes cursando dicha asignatura, obteniéndose un tamaño muestral de 40 sujetos. La muestra estuvo constituida por 24 hombres y 16 mujeres, entre 21 y 24 años, con un promedio de edad de 22 años.

Se generó un formulario validado de historia clínica con su escala de apreciación, para evaluar el logro alcanzado en las competencias de analizar, sintetizar y presentar casos clínicos endocrinológicos teleconsultados. Además, se generó un cuestionario de satisfacción con la actividad docente para estudiantes, el que se aplicó posterior a la actividad docente con telemedicina y posterior al policlínico docente de Endocrinología. Los ítems fueron cerrados, tuvieron como propósito indagar acerca de contextos conocidos o supuestos de respuestas, que el diseño de la investigación consideró como la tendencia de información posible de obtener y cuantificar, a partir de un modelo que consideró elementos teóricos y pedagógicos. El cuestionario que se utilizó es una adaptación del cuestionario inventario del curso del formador⁷.

En relación al instrumento con su respectiva escala de apreciación para evaluar las competencias en los estudiantes de medicina, se diseñó una Escala de Apreciación de 7 ítems propuestas por el investigador y validada mediante juicio de expertos en educación médica. Al evaluar la consistencia interna de la escala se obtuvo un alfa de Cronbach de $\alpha = 0,9565$.

El cuestionario utilizado es una modalidad que contempla 10 preguntas. El instrumento consiste en una Escala de Likert de 1 a 5 para las respuestas cerradas⁸.

La investigación fue autorizada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

Se utilizaron teleconsultas realizadas una vez por semana, con una duración de dos horas, incluyendo análisis y discusión de los casos con 4 alumnos en cada ocasión, sin repetir grupos ni estudiantes. Las teleconsultas fueron casos de pacientes con patología endocrinológica evaluados en los centros de salud familiar (CESFAM) de las comunas de Chiguayante y San Pedro de la Paz, que fueron presentados por un médico general de la atención primaria (APS) de dichos establecimientos al médico especialista.

Dentro de la misma semana, los estudiantes asistieron al policlínico docente de endocrinología (estrategia de enseñanza convencional), posterior al cual completaron la misma encuesta de satisfacción usuaria, esta vez, en relación a al policlínico de endocrinología.

ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de los datos

Para el análisis de los datos se digitaron las respuestas de los cuestionarios de satisfacción en el programa Microsoft Excel, posteriormente estos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS para Windows.

El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante la descripción de la distribución de frecuencias absolutas y relativas, de estadísticos de tendencia central (media aritmética), de dispersión (desviación estándar, máximo y mínimo) por puntaje en cada dimensión.

Para las pruebas de hipótesis se utilizó un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$). Se utilizó la prueba de Wilcoxon para evaluar significación de los cambios dado que los datos no se distribuyen de manera normal⁹.

Para medir y comparar la estrategia basada en la telemedicina y la del policlínico de docente de endocrinología se realizó en primer lugar el análisis estadístico descriptivo de las mediciones obtenidas mediante el cuestionario de satisfacción de la actividad docente del módulo de telemedicina y del policlínico docente de endocrinología.

Resultados

Rendimiento de los alumnos en el módulo de telemedicina.

En relación al rendimiento de los alumnos en el módulo de telemedicina, respecto a las competencias de analizar, sintetizar y presentar una historia clínica endocrinológica, los alumnos obtuvieron una calificación promedio 6,1 en una escala de 1,0 a 7,0. Cabe destacar las menores calificaciones obtenidas en las competencias de sintetizar y presentar un caso clínico teleconsultado con evaluaciones promedios de 5,8 (DE= 0,7) y 5,7 (DE= 0,8) respectivamente (Tabla 1).

Al comparar por sexo el rendimiento de las competencias de analizar, sintetizar y presentar un caso clínico endocrinológico, se observó que las mujeres tuvieron un mejor desempeño en analizar y los hombres en sintetizar un caso teleconsultado, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las competencias mencionadas (Tabla 1).

En relación al cuestionario de satisfacción con la actividad docente de telemedicina, se analizó la percepción de los estudiantes por cada ítem, desarrollado en la tabla 2.

En relación al cuestionario de satisfacción con la actividad docente en policlínico, se analizó la percepción de los estudiantes por cada ítem, desarrollado en la tabla 3.

En cuanto a la encuesta de satisfacción con la actividad docente en teleendocrinología, y del policlínico docente de endocrinología, los ítems analizados mostraron todas diferencias estadísticamente significativas a favor de la teleendocrinología,

destacándose los puntajes en el ítem 3: "la metodología de enseñanza resultó motivadora" logrando un 90% de total acuerdo, ítem 4: "la metodología favorece la integración de contenidos" con un 82,5% de total acuerdo y el ítem 9: "sus dudas fueron aclaradas" con un 100% de total acuerdo.

En ocho de los diez ítems analizados la satisfacción con la actividad docente en teleendocrinología fue superior al 80%.

Por otra parte, sólo el ítem 6 "la sesión incluyó contenidos nuevos para usted" tuvo una baja valoración, con un 45% de total acuerdo.

Finalmente, los resultados con la actividad docente de Teleendocrinología y del policlínico docente de endocrinología fueron comparados (Tablas 4 y 5).

Al comparar los resultados entre las encuestas de satisfacción el puntaje promedio de Telemedicina fue estadísticamente superior ($p > 0,05$), al Policlínico de endocrinología en todos los ítems, excepto en el ítem 6 "la sesión incluyó contenidos nuevos para usted".

Discusión

En relación con los resultados obtenidos, se observó que el 90% de los estudiantes estuvo totalmente de acuerdo en que la metodología de enseñanza basada en telemedicina resultó motivadora, y que ésta metodología favoreció la participación activa de los estudiantes. Por el contrario, solo el 17,5% de los estudiantes encontró muy motivadora la metodología de enseñanza basada en el policlínico docente de endocrinología y que éste no favorecía la participación activa de los estudiantes. Las explicaciones de tales diferencias podrían darse desde múltiples perspectivas, por un lado, el hecho que sean estudiantes que se encuentran en la fase de transición desde las ciencias fundamentales hacia las ciencias clínicas, puede llevar un mayor grado de estrés al estar en contacto físico con pacientes y sus familiares, situación que no se genera con la telemedicina.

Los resultados concuerdan con los obtenidos, por Rienits y cols., quienes observaron que los estudiantes de tercer año de la Universidad de Wollongong en Australia, que participaron en un estudio de Telemedicina evaluaron positivamente en un 88,9% esta estrategia¹⁰.

Por otro lado, habitualmente los policlínicos docentes se encuentran enmarcados en un ambiente médico asistencial, donde las presiones de tiempo, espacio y administrativas hacen dificultosa la participación activa de los estudiantes. Esto último podría explicar los resultados del ítem "El o los docentes demostraron interés por el aprendizaje de los alumnos" y "sus dudas fueron aclaradas", en donde se observó un significativo

Tabla 1. Calificaciones y comparación por sexo.

	Promedio	DE	Min	Max	Mujeres	Hombres
Analizar	6.21	0.52	4.72	7.0	6.27	6.03
Sintetizar	5.75	0.71	4.0	7.0	5.85	6.18
Presentar	5.69	0.75	3.5	7.0	5.75	5.65
Nota Final	6.07	0.57			6.13	6.03

ARTICULO ORIGINAL

Tabla 2. Satisfacción con la actividad docente en telemedicina.

ítem	Total acuerdo % (n)	De acuerdo % (n)	Indiferente % (n)	Desacuerdo parcial % (n)	Total desacuerdo % (n)	Total % (n)
Los objetivos fueron dados a conocer	87,5 (35)	10 (4)	2,5 (1)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
El tiempo asignado para desarrollar los contenidos fue el apropiado	82,5 (33)	17,5 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
La metodología de enseñanza resultó motivadora	90 (36)	10 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
La metodología favoreció la participación activa de los alumnos	72,5 (30)	20 (8)	2,5 (1)	2,5 (1)	0 (0)	100 (40)
La metodología favorece la integración de los contenidos	82,5 (33)	12,5 (5)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
La sesión incluyó contenidos nuevos para ud.	45 (18)	32,5 (13)	20 (8)	2,5 (1)	0 (0)	100 (40)
El o los docentes mostraron interés por el aprendizaje de los alumnos	97,5 (39)	2,5 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
Percibió entusiasmo de los docentes	95 (38)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
Sus dudas fueron aclaradas	100 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)
Se generó un grato clima de trabajo	95 (38)	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	100 (40)

mayor grado de satisfacción con la actividad docente de telemedicina que con el policlínico docente de endocrinología.

Los resultados observados en el estudio presentaron niveles semejantes a los descritos en estudiantes de medicina de Ecuador por González y cols., en dónde se contempló una teleconsulta asincrónica generada por el estudiante de medicina al especialista¹¹. Dado que no se encontró en la literatura consultada experiencias docentes con telemedicina en la formación de estudiantes de medicina utilizando ésta en forma sincrónica y tutoriada por un docente, se podría hacer una analogía entre el uso de la plataforma de telemedicina con el empleo de simuladores clínicos, en donde sí se encontró un alto grado de satisfacción en los estudiantes de medicina de una universidad mexicana en el empleo de simuladores dentro de un hospital simulado para las prácticas clínicas; incluso, en ese mismo artículo, se menciona que los simuladores son un medio didáctico que entrega al estudiante confianza, disminuyendo el estrés del ambiente real^{12,13}.

En el presente estudio, la evaluación de las competencias de analizar, sintetizar y presentar una historia clínica

endocrinológica, asociado a una retroalimentación inmediata al estudiante, mostró un buen nivel de calificación en las tres competencias evaluadas. Esto es concordante con el trabajo de Nilsen, que evaluó las oportunidades de aprendizaje a través del intercambio del conocimiento entre profesionales que realizaron teleconsulta¹⁴.

Si bien no se logró identificar en la literatura analizada estudios que utilicen una estrategia similar a la presente investigación se podría considerar relacionarla a un estudio en Oregón, Estados Unidos, donde a través de la telemedicina fue aplicado un examen clínico objetivo estructurado (OSCE) a alumnos de tercer año de medicina, lográndose una buena aceptación de esta modalidad de evaluación por parte de los estudiantes^{13,15}.

Conclusiones

La utilización de la teleendocrinología es adecuada para su aplicación en el pregrado, y que los alumnos de este nivel formativo y se encontraron satisfechos con esta estrategia didáctica.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 3. Encuesta de satisfacción con la actividad en policlínico docente de endocrinología.

ítem	Total acuerdo % (n)	De acuerdo % (n)	Indiferente % (n)	Desacuerdo parcial % (n)	Total desacuerdo % (n)	Total % (n)
Los objetivos fueron dados a conocer	20 (8)	37,5 (15)	30 (12)	7,5 (3)	5 (2)	100 (40)
El tiempo asignado para desarrollar los contenidos fue el apropiado	22,5 (9)	37,5 (15)	27,5 (11)	7,5 (3)	5 (2)	100 (40)
La metodología de enseñanza resultó motivadora	17,5 (7)	32,5 (13)	32,5 (13)	12,5 (5)	5 (2)	100 (40)
La metodología favoreció la participación activa de los alumnos	27,5 (11)	17,5 (7)	37,5 (15)	15 (6)	2,5 (1)	100 (40)
La metodología favorece la integración de los contenidos	22,5 (9)	30 (12)	30 (12)	17,5 (7)	0 (0)	100 (40)
La sesión incluyó contenidos nuevos para ud.	42,5 (17)	45 (18)	7,5 (3)	5 (2)	0 (0)	100 (40)
El o los docentes mostraron interés por el aprendizaje de los alumnos	40 (16)	35 (14)	17,5 (7)	5 (2)	2,5 (1)	100 (40)
Percibió entusiasmo de los docentes	32,5 (13)	37,5 (15)	20 (8)	7,5 (3)	2,5 (1)	100 (40)
Sus dudas fueron aclaradas	35 (14)	37,5 (15)	20 (8)	7,5 (3)	0 (0)	100 (40)
Se generó un grato clima de trabajo	40 (16)	35 (14)	17,5 (7)	2,5 (1)	5 (2)	100 (40)

Tabla 4. Comparación entre encuestas de satisfacción.

	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10
Media	4,88	4,83	4,90	4,63	4,73	4,20	4,98	4,95	5,0	4,95
Mediana	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	4,00	5,00	5,00	5,0	5,00
Desviación estándar	,404	,385	,304	,705	,599	,853	,158	,221	,00	,221
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Media	3,60	3,65	3,60	3,53	3,60	4,25	4,05	3,90	4,0	4,03
Mediana	4,00	4,00	4,00	3,00	3,50	4,00	4,00	4,00	4,0	4,00
Desviación estándar	1,05	1,07	1,08	1,13	1,08	,809	1,01	1,03	,93	1,07
T: telemedicina										
P: policlínico										

ARTICULO ORIGINAL

Tabla 5. Análisis comparativo entre encuestas de satisfacción.

	Z	Sig.asintónica (bilateral)
P1-T1	-4.884b	0,000
P2-T2	-4.538b	0,000
P3-T3	-4.871b	0,000
P4-T4	-4,203b	0,000
P5-T5	-4,301b	0,000
P6-T6	-0,441b	0,659
P7-T7	-4,303b	0,000
P8-T8	-4,465b	0,000
P9-T9	-4,579b	0,000
P10-T10		
TOTAL	-4,322b	
-4,523b	0,000	
0,066		
T: telemedicina		
P: policlínico		

Referencias

- Núñez C. Tecnologías de la información para la educación, investigación y aplicación en el área de la salud. Bondades y retos. Salud Uninorte. Barranquilla (Col) 2009; 25(2): 331-349.
- Agámez S., Aldana M., Barreto V., Santana A, Caballero-Urbe C. Aplicación de nuevas tecnologías de la información en la enseñanza de la salud. Salud Uninorte 2009; 25(1): 150-171.
- Metodología para determinar la capacidad formadora de los establecimientos de los servicios de salud mediante la aplicación de estándares y criterios de ajuste. Subsecretaría de Redes Asistenciales. División de gestión y desarrollo de las personas. Departamento de asesoría jurídica. Exenta N°416 del 9 de marzo. MINSAL 2010.
- Cáceres-Méndez E., Castro-Díaz, Gómez-Restrepo C, Puyama J. Telemedicina: historia, aplicaciones y nuevas herramientas en el aprendizaje. Universitas Médica 2011; 52(1): 11-35.
- Sarkar S. The Role of Information and Communication Technology (ICT) in Higher Education for the 21st Century. The Science Probe 2012; 1(1): 30-41.
- Valcke M, De Wever B. Information and Communication Technologies in Higher Education: evidence-based practices in medical education. Med Teach 2006; 28(1): 40-48.
- Finkbeiner C., Lathrop J., Schuerger J. Course and instructor evaluation: Some dimensions of a questionnaire. Journal of Educational Psychology 1978, 64: 159-163.
- Likert R. A technique for measurement attitudes. Am J Soc 1932; 140: 55-65. <http://www.informaticamedica.cl/2012/04/los-horizontes-de-la-medicina-en.html>
- Rienits H, Teuss G, Bonney A. Teaching telehealth consultation skills. The Clinical Teacher 2016; 13:119-123.
- González Granda P., Sinche Gutiérrez N. Uso de una plataforma de telemedicina para el fortalecimiento de competencias clínicas. Rev. Opción 2016; 9: 892-2016.
- Foley S. The Effect of a Learning environment using an electronic health record (EHR) on undergraduate nursing student's behavioral intention to use an EHR. 2011 doctoral dissertations. Pennsylvania: The Pennsylvania State University
- Palmer RT, Biavioli FE, Mujcic J, Schneider Br, Spires L, Dogson LG. The feasibility and acceptability of administering a telemedicine objective structured clinical exam as a solution for providing equivalent education to remote and rural learning. Rural remote health 2015; 15(4): 3399-3407.
- Nilsen L Collaborative Work and Medical Talk: Opportunities for learning through knowledge sharing. Commun Med 2010; 7(2): 143-53. <https://slideplayer.com/slide/11498774/>

Cáncer de Paratiroides e Hipercalcemia de difícil manejo. Un desafío diagnóstico

María José Valenzuela P.^{1,*}, Camila Encalada R.², Tania Gerasch A.², Rosemarie Brenet W.³, Silvia Acuña B.³, Francisca Fernández A.⁴

Parathyroid cancer and hypercalcemia difficult to manage. A diagnostic challenge

Resumen. Introducción: El carcinoma de paratiroides es una enfermedad de difícil diagnóstico, siendo perentorio una detección precoz y un tratamiento oportuno para prevenir las complicaciones. Caso clínico: Se presenta paciente de 42 años que debuta con hipercalcemia de 16.1 mg/dl, PTH 1573 pg/mL y lesión sugerente de adenoma de paratiroides. Biopsia quirúrgica identifica carcinoma paratiroideo sin invasión, realizándose posteriormente lobectomía derecha con foco de 0,1 mm de carcinoma paratiroideo, con bordes libres. En comité oncológico se decide seguimiento estricto; sin embargo, a los seis meses requiere hospitalización nuevamente por hipercalcemia, a la ecografía cervical presenta dos nódulos hipocogénicos menores a 1 cm en lecho quirúrgico. Tomografía computada sin evidencia de lesiones. Con estos antecedentes, se decide exploración cervical, encontrándose tumor de 2 cm, multilobulado, paraesofágico. Biopsia evidencia carcinoma paratiroideo con invasión en tejido graso y músculo estriado. Se descarta radioterapia paliativa y quimioterapia debido a escasa evidencia, quedando en cuidados paliativos. Discusión: El cáncer de paratiroides es una enfermedad de difícil diagnóstico. En muchos casos se ha descrito la crisis hipercalcémica como presentación inicial. La resección en bloque de la lesión de paratiroides con hemitiroidectomía ipsilateral es el tratamiento estándar. Es un tumor radio resistente y la quimioterapia adyuvante no ha demostrado aumento en la sobrevida. En pacientes con enfermedad inoperable, el pronóstico es pobre, siendo fundamental el control de calcemia y PTH, las cuales son la causa principal de morbilidad y mortalidad. Conclusiones: El carcinoma paratiroideo es una enfermedad rara, cuyo diagnóstico y tratamiento representan un verdadero desafío clínico, siendo crucial el alto índice de sospecha. Su curso es crónico y de mal pronóstico, por lo que para pacientes de alto riesgo debe considerarse una cirugía radical desde el inicio.

Palabras claves: Adenoma paratiroides, Cáncer paratiroides, Hipercalcemia.

Abstract. Introduction: Parathyroid carcinoma is a difficult diagnosis, with early detection and timely treatment to prevent complications being imperative. CLINICAL CASE: A 42-year-old patient presenting with hypercalcemia of 16.1 mg / dl, PTH 1573 pg / mL and suggestive lesion of parathyroid adenoma is presented. Surgical biopsy identifies parathyroid carcinoma without invasion, subsequently performing right lobectomy with 0.1 mm focus of parathyroid carcinoma, with free borders. Oncological committee, strict follow-up is decided; However, at six months he requires hospitalization again for hypercalcemia, at cervical ultrasound he presents two hypoechogenic nodules smaller than 1 cm in the surgical bed. CT scan without evidence of injuries. With this background, cervical exploration is decided, finding a 2 cm, multilobed, paraesophageal tumor. Biopsy shows parathyroid carcinoma with invasion of fatty tissue and striated muscle. Palliative radiotherapy and chemotherapy are ruled out due to limited evidence, remaining in palliative care. DISCUSSION: Parathyroid cancer is a difficult diagnosis disease. In many cases the hypercalcemic crisis has been described as an initial presentation. Block resection of the parathyroid lesion with ipsilateral hemithyroidectomy is the standard treatment. It is a radioresistant tumor and adjuvant chemotherapy has not shown an increase in survival. In patients with inoperable disease, the prognosis is poor, with the control of calcemia and PTH being essential, which are the main cause of morbidity and mortality. Conclusions: Parathyroid

1. Médico Internista, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

2. Becado de Medicina Interna, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

3. Médico Endocrinólogo, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

4. Médico Otorrinolaringólogo, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

*Correspondencia:
María José Valenzuela Pérez /
mjovalen@gmail.com

Departamento de Endocrinología,
Hospital Carlos Van Buren,
San Ignacio 725, Valparaíso,
Región de Valparaíso.
Teléfonos: +56963107862

Recibido: 06-06-2019.
Aceptado: 19-08-2019.

ARTICULO ORIGINAL

carcinoma is a rare disease, the diagnosis and treatment of which represent a real clinical challenge, the high index of suspicion being crucial. Its course is chronic and has a poor prognosis, so for high-risk patients, radical surgery should be considered from the beginning.
Keywords: Hypercalcemia, Parathyroid adenoma, Parathyroid cancer.

Introducción

El cáncer de paratiroides constituye una de las neoplasias malignas más raras, con una prevalencia de 0.005%¹. Reportes de su incidencia varían según el país y representa el 1% de los diagnósticos de hiperparatiroidismo primario^{2,3}. Se presenta típicamente en la 4ta-5ta década de vida (45-59 años), con una incidencia similar en hombres y mujeres. En la mayoría de los casos comprende una lesión única^{4,5}, siendo hormonalmente funcional (90%) y por lo tanto su presentación clínica se caracteriza por hipercalcemia sintomática secundaria a elevación de PTH, afectando riñón y esqueleto principalmente. La presencia de niveles severamente elevados de calcio (> 14 mmg/dl), de PTH (3-10 veces su valor normal) y una masa cervical palpable constituyen elementos clínicos de alta sospecha para neoplasia^{6,7}.

Un diagnóstico temprano permite realizar una cirugía inicial agresiva y así disminuir el riesgo de recurrencia. Cuando el diagnóstico se retrasa, los pacientes pueden presentar enfermedad metastásica inoperable⁸. Dada la falta de herramientas preoperatorias específicas, la mayoría de los carcinomas de paratiroides se detectan incidentalmente o en el postoperatorio. A continuación, se presenta el caso clínico de una paciente de 42 años que debuta con crisis hipercalcémica, la biopsia quirúrgica diferida evidencia carcinoma de paratiroides y que pese a cirugía precoz y bordes quirúrgicos libres evoluciona con enfermedad diseminada y difícil manejo de hipercalcemia.

Caso clínico

Paciente de 42 años con antecedentes de trastorno depresivo de larga data, consulta en la Unidad de Emergencia del Hospital Carlos Van Buren por cuadro de dos meses de compromiso del estado general, vómitos, hiporexia, parestesias en extremidades y baja de peso de 4 kg en el último mes. Exámenes evidencian hipercalcemia de 16.1 mg/dl y PTH en 1.573 pg/mL, hospitalizándose para estudio y manejo. En la ecografía, se pesquiza lesión nodular hipoecogénica de 29x13mm en tercio superior del lóbulo tiroideo derecho, sospechoso de adenoma de paratiroides, sin adenopatías. Por difícil manejo de hipercalcemia se ingresa a unidad de cuidados intermedios manejándose con hidratación, bifosfonatos y corticoides. Se realiza cintigrama que evidencia imagen focal persistente de captación de MIBI en proyección de la mitad superior del lóbulo tiroideo derecho, compatible con adenoma de paratiroides. Por difícil manejo de hipercalcemia, se decide resección de la lesión. Control postquirúrgico del primer día, destaca PTH de 11 pg/mL y calcemia de 10,8 mg/dl. Biopsia informa: carcinoma paratiroideo (nódulo 2,1x1,3x1cm) sin invasión vascular ni compromiso perineural, con bordes de sección a menos de 1 mm. Evoluciona con síntomas de

hipocalcemia y laboratorio compatible con hipoparatiroidismo postquirúrgico. Tras presentarse en comité oncológico, se decide planificar lobectomía derecha. A los dos meses de la primera cirugía se hospitaliza para lobectomía derecha, cuya biopsia evidencia lóbulo tiroideo derecho rodeado de tejido fibroso y tejido muscular esquelético, con un foco de 0,1 mm de carcinoma paratiroideo, con bordes de sección libres. En comité oncológico se decide seguimiento estricto y reevaluación en un mes. Paciente abandona sus controles por encontrarse asintomática.

A los seis meses de la última cirugía, consulta nuevamente en Unidad de Emergencia por presentar una semana de compromiso del estado general, cefalea, palpitaciones y vómitos, con calcemia de 15,4 mg/dl y PTH de 723 pg/mL. Por sospecha de recidiva de enfermedad de base se realiza ecografía cervical que evidencia en lecho quirúrgico dos nódulos hipoecogénicos de 7,5 mm y 4,3 mm. Se complementa estudio con cintigrama de paratiroides que evidencia dos pequeños focos de captación moderada persistentes de MIBI, situados en zona cervical derecha anterior baja, a ambos lados de la línea media, que podrían corresponder a tejido paratiroideo hipertrófico. Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen y pelvis, no evidencia lesiones. Pese a tratamiento médico evoluciona con hipercalcemia sintomática, hipofosfemia y difícil acceso venoso periférico, por lo que se ingresa a Unidad de Cuidados Intermedios. Se realiza exploración cervical, encontrándose tumor de 2 cm, multilobulado, paraesofágico, que infiltra estructuras vecinas. Se realiza resección tumoral y disección de grupo VI. Biopsia evidencia carcinoma paratiroideo con invasión en tejido graso y músculo. En comité oncológico se descarta radioterapia y quimioterapia debido a escasa evidencia, y por difícil manejo de hipercalcemia, se indica cinecalcet en dosis crecientes y derivación a policlínico de cuidados paliativos.

Discusión

En el cuadro clínico del cáncer de paratiroides predominan las manifestaciones renales (32-70%) con injuria renal, nefrolitiasis y nefrocalcinosis; y manifestaciones esqueléticas (34-73%). También se ha descrito la crisis hipercalcémica o paratirotoxicosis como presentación inicial^{9,10}. Al examen físico, 40-70% de los casos presentan masa cervical palpable, 15-30% adenopatías y un tercio metástasis a distancia en pulmón, hígado y/o hueso. En los carcinomas de paratiroides no funcionales la presentación típica comprende síntomas por efecto de masa, siendo el principal la disfonía¹¹.

Con respecto al tratamiento, en los últimos años la resección en bloque de la lesión con hemitiroidectomía ipsilateral ha emergido como el tratamiento estándar, presentando una

ARTÍCULO ORIGINAL

alta tasa de recidiva a los 2-3 años en la mayoría de las series (>50%)^{12,13,14}. El cáncer de paratiroides es un tumor radioresistente, existiendo reportes anecdóticos de radioterapia post quirúrgica con 40-70 Gy, con un beneficio modesto^{15,16}. Con respecto a la quimioterapia adyuvante existen reportes de casos con dacarbacina, bleomicina, carboplatino, doxorubicina, 5-fluoracilo y paclitaxel en enfermedad metastásica, sin lograr demostrar aumento de la sobrevida^{12,17}. Es así, que en pacientes con enfermedad inoperable, el pronóstico es pobre y las modalidades de tratamiento son en gran parte inefectivas. El manejo más pertinente es evaluar síntomas y control de calcemia y PTH, las cuales son la causa principal de morbilidad. Los bifosfonatos ofrecen alivio a corto plazo y recientemente el denosumab, se ha utilizado con resultados prometedores. Los agentes calcimiméticos (cinacalcet) y los moduladores alostéricos del receptor de calcio también han mostrado reducir los niveles de calcio a corto plazo en pacientes con enfermedad inoperable. Los tratamientos rápidos con infusión salina agresiva son de elección para el tratamiento de soporte vital de los efectos de la hipercalcemia severa. Otras intervenciones, incluyendo mithramicina, plicamicina, calcitonina, glucocorticoides y ablación por radiofrecuencia ofrecen beneficios variables. Más recientemente, la inmunoterapia ha emergido como un tratamiento promisorio, mejorando los niveles de PTH y calcio en pacientes con enfermedad metastásica^{13,14,17}.

El cáncer de paratiroides tiene un curso indolente, lentamente progresivo y su recurrencia es muy común, hasta en un 50% de los casos. La mayoría de los pacientes fallece por las complicaciones secundarias a hipercalcemia severa¹². Dada la baja incidencia del carcinoma paratiroideo, actualmente no existen guías clínicas ni estudios clínicos randomizados que avalen el uso de terapias adyuvantes.

Conclusiones

El carcinoma paratiroideo constituye una enfermedad rara, y su diagnóstico y tratamiento son un verdadero desafío clínico, siendo crucial tener un alto índice de sospecha para poder diferenciarlo de casos benignos de hiperparatiroidismo primario. En los pacientes de alto riesgo, que incluye hipercalcemia y PTH con severa elevación y masa palpable mayor a 3 cm, debe considerarse una cirugía radical desde el inicio. Pese

al desarrollo reciente en técnicas bioquímicas, radiológicas y moleculares, el carcinoma de paratiroides sigue siendo una enfermedad difícil de reconocer clínicamente, de curso crónico y mal pronóstico.

Referencias

1. Wei C, Harari A. Parathyroid Carcinoma: Update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar; 13(1): 11-23.
2. Harari A, Waring A, Fernandez-Ranvier G et al. Parathyroid carcinoma: a 43-year outcome and survival analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011; 96(12): 3679-3686.
3. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007; 109(9): 1736-1741.
4. Long K, Sippel R. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *Int. J. Endo. Oncol*. 2018; 5(1).
5. Chiofalo MG, Scognamiglio F, Losito S, et al. Huge parathyroid carcinoma: clinical considerations and literature review. *World Journal of surgical oncology* 2005; 3: 39.
6. Yamamoto T, Matsumura A. Clinical Review 122: Parathyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Oct; 86(10): 5091.
7. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Update on parathyroid carcinoma. *J. Endocrinol. Invest*. 2016; 39: 595-606.
8. Alperstein A, Bhayani R. Case report: Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2014; volumen: páginas.
9. Wilkins BJ, Lewis Jr JS. Non-functional parathyroid carcinoma: a review of the literature and report of a case requiring extensive surgery. *Head Neck Pathol*. 2009; 3(2):140-149.
10. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010; 22(6): 498-507.
11. Fallah M, Kharazmi E, Sundquist J, et al. Nonendocrine cancers associated with benign and malignant parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):110814.
12. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004; 33: 429.
13. Sadler C, Gow KW, Beierle EA et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: a population-level analysis. *Surgery* 2014; 156(6): 1622-1630.
14. Digonnet A., et al. Parathyroid Carcinoma: A review with three illustrative cases. *J of Cancer* 2011; 2: 532-537.
15. Schulte KM., Gill A.J., Barczynski M. et al. Classification of Parathyroid Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2620.
16. Dionisi S, Minisola S, Pepe J, De Geronimo S, Paglia F, Memeo L, et al. Concurrent parathyroid adenomas and carcinoma in the setting of multiple endocrine neoplasia type 1: presentation as hypercalcemic crisis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 866-869.
17. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, Tiegs RD, Fitzpatrick LA, Grant CS, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003; 98: 2378-2384.
18. Mohebbati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol/Oncol Clin North Am* 2012; 26: 1221e38.

ARTICULO REVISIÓN

Efectos de la ingesta de los edulcorantes Estevia y D-Tagatosa sobre el metabolismo de la glucosa, ácido úrico y apetito-saciedad

Isabella Vicuña H.^{1,4}, Claudia Vega S.^{1,5}, Kathleen Priken F.^{1,4}, Victoria Novik A.², Verónica Sombra V.^{3,5,*}

Effects of stevia and D-tagatose sweeteners intake on glucose, uric acid metabolism and appetite-satiety

Resumen. **Introducción:** Si bien, los edulcorantes no nutritivos (ENN) estevia y D-tagatosa han sido reportados como seguros, han demostrado tener algunos efectos metabólicos tras su ingesta. **Objetivo:** Describir los efectos de la ingesta de estevia y D-tagatosa sobre el metabolismo de la glucosa y ácido úrico, y del apetito-saciedad, a partir de la evidencia disponible. **Métodos:** Revisión descriptiva. Se realizó búsqueda en PubMed utilizando los siguientes términos y palabras clave: "stevia rebaudiana", "tagatose", "D-tagatose", "blood glucose", "insulin", "metabolic processes", "uric acid", "hyperuricemia", "appetite" o "satiety". El análisis de los estudios seleccionados fue discrecional. **Resultados:** Existen estudios que demuestran efectos beneficiosos tras el consumo de estevia o D-tagatosa sobre el control glicémico, apetito y saciedad tanto en sujetos sanos como con alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Por otra parte, un número importante de estudios que evalúan la ingesta de estevia reportan efectos nulos sobre dichos parámetros. En relación al ácido úrico, solo un estudio en sujetos con enfermedad renal crónica reporta aumento en la concentración de ácido úrico plasmático tras la ingesta de 500 mg/día de estevia. Pocos estudios han evaluado el efecto de la ingesta de D-tagatosa sobre uricemia, en sujetos sanos y diabéticos, reportando un aumento transitorio y significativo en los niveles de ácido úrico sérico, sin embargo, no se ha logrado demostrar un efecto hiperuricémico asociado. Es importante destacar que la metodología de los estudios revisados es heterogénea, especialmente en relación al tamaño muestral, tiempo, dosis y vía de administración del edulcorante. **Conclusión:** La ingesta de estevia y D-tagatosa ha demostrado efectos beneficiosos sobre el metabolismo de la glucosa, el apetito y la saciedad. El efecto del consumo de D-tagatosa sobre ácido úrico sérico requiere mayor evidencia para demostrar su significancia clínica.

Palabras clave: Ácido úrico, Glicemia, Insulina, Stevia rebaudiana, Tagatosa o D-tagatosa.

Abstract. **Introduction:** No-nutritive sweeteners stevia and D-tagatose have been reported as safe according to their acceptable daily intake, however, they have been shown to have metabolic effects after their ingestion. **Objective:** To describe the effects of stevia and D-tagatose intake on parameters associated to glucose, uric acid metabolism and on appetite-satiety, considering the available evidence. **Methods:** Descriptive review. PubMed search was carried out to identify the totality of the published articles. The following terms and key words were used: "stevia rebaudiana", "tagatose", "D-tagatose", "blood glucose", "insulin", "metabolic processes", "uric acid", "hyperuricemia", "appetite" or "satiety". The analysis of the selected studies was discretionary. **Results:** studies have shown beneficial effects of stevia and D-tagatose consumption on glycemic control, appetite and satiety in healthy subjects as well as subjects with impairment glucose metabolism. On the other hand, a significant number of studies evaluating stevia intake report null effects on these parameters. In relation to uric acid, only one study in subjects with chronic kidney disease reported an increase in plasmatic uric acid concentration after the intake of 500 mg/day of stevia. Several studies have evaluated the effect of D-tagatose intake on plasmatic uric acid, in healthy and diabetic subjects, reporting a transient and significant increase in serum uric acid levels, however, has not been able to demonstrate an associated hyperuricemic effect. It is important to highlight that the methodology of the studies reviewed is heterogeneous, especially in relation to sample size, dose administered, time and route of

1. Escuela de Nutrición. Facultad de Farmacia. Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
2. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Andrés Bello. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
3. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
4. Nutricionista.
5. Msc, Nutricionista Universidad de Chile, Santiago Chile

*Correspondencia: Verónica Sombra Vásquez / vero.sombrav@uchile.cl
Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Independencia 1027, Santiago, Chile. Cel:569/64072287; Tel (562) 27378778; Fax (562) 29786240.

Origen del apoyo financiero: Financiamiento Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, proyecto SOCHED 17-10, "Efecto de la ingesta de los edulcorantes estevia y D-tagatosa sobre glicemia, péptido C y apetito-saciedad en mujeres con hiperinsulinismo: Ensayo clínico controlado".

Recibido 03-07-2019
Aceptado: 21-08-2019

exposure to the sweetener. Conclusion: Stevia and D-tagatose intake has shown beneficial effects on glucose metabolism, appetite and satiety. The effects of the consumption of both sweeteners on uric acid require further study to demonstrate their clinic significance.

Key words: Blood glucose, Insulin, Stevia rebaudiana, Tagatose o D-tagatose, Uric acid.

Introducción

Los edulcorantes no nutritivos (ENN) previamente a su comercialización deben demostrar seguridad ante su ingesta, la cual es determinada por el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA), organismo que fija el límite de ingesta diaria admisible (IDA) de cada sustancia^{1,2}. Estudios llevados a cabo en niños y adultos con diabetes, encontraron aquellos con mayor consumo de ENN no superaban el límite de IDA en la mayoría de los casos^{3,4}.

Actualmente, el enfoque de los estudios relacionados con los ENN se orienta a evaluar los efectos de su ingesta sobre parámetros metabólicos, cómo éstos se relacionan con el sabor dulce y de qué manera influyen sobre el apetito-saciedad⁵.

Los ENN al ser ingeridos se unen al receptor de sabor dulce de la cavidad oral representado por el heterodímero T1R2-T1R3, el cual se une a diferentes compuestos de alta heterogeneidad química, cuya unión activa una cascada de señalización intracelular que resulta en la percepción consciente de su dulzor⁶. A nivel intestinal, en presencia de azúcares disponibles, se unen a T1R2-T1R3 en el dominio apical de las células enteroendocrinas K y L, activando vías intracelulares que conducen a la secreción de incretinas, tales como, el péptido similar al glucagón 1 y 2 (GLP-1 y GLP-2) y polipéptido inhibidor gástrico (GIP)⁷.

La incretina GLP-1 actúa como la principal hormona que aumenta la secreción de insulina, inhibe la secreción de glucagón, retrasa el vaciamiento gástrico suprimiendo el apetito y promoviendo la saciedad⁷. Por otro lado, el GIP aumenta la secreción de insulina dependiente de la glucosa en respuesta a los nutrientes vía oral y el GLP-2 promueve la proliferación de células intestinales y aumenta la absorción de glucosa⁸.

Existen diversos planteamientos respecto al efecto metabólico de estevia y D-tagatosa.

Algunos autores plantean que el ENN estevia podría tener un uso potencial en el manejo de la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) debido a su efecto hipoglicemiante³, mientras que otros estudios han observado un aumento de las concentraciones de ácido úrico sérico tras la ingesta aguda de D-tagatosa, sin embargo, el efecto hiperuricémico y su relevancia clínica aún es controversial.

Estudios que evalúan la ingesta de estevia o D-tagatosa han demostrado la reducción en la ingesta total de calorías e hidratos de carbono si se sustituye por sacarosa u otros ENN, sin compensar la ingesta energética con otras fuentes de alimentos. Lo que demuestra sus potenciales efectos sobre el eje apetito-saciedad^{4,8}.

La presente revisión tiene como objetivo describir los efectos de la ingesta de estevia y D-tagatosa sobre el metabolismo de glucosa, ácido úrico, y sobre el apetito-saciedad en individuos

sanos y con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, considerando la evidencia disponible.

Metodología

El presente artículo corresponde a una revisión descriptiva. Se realizó una búsqueda no sistemática en PubMed para identificar los artículos publicados que estudien los efectos de la ingesta de estevia y D-tagatosa sobre la respuesta glicémica, insulínica y sobre las concentraciones séricas de ácido úrico en humanos o animales. Se utilizaron los siguientes términos y palabras claves: *stevia rebaudiana*, *blood glucose*, *insulin*, *metabolic processes tagatose*, *D-tagatose*, *uric acid* o *hyperuricemia*. El análisis de los estudios seleccionados fue discrecional. En la tabla 1 se indican los estudios seleccionados y sus principales características.

Resultados

Estevia. Definición, características y metabolización

El ENN estevia (*Stevia Rebaudiana Bertoni*; SRB) es una especie del género de la familia de las asteráceas, nativa de la región tropical de Sudamérica. Se encuentra aún en estado silvestre en Paraguay y en la provincia argentina de Misiones, pero desde hace varias décadas se cultiva por sus propiedades edulcorantes y su ínfimo contenido calórico⁹. La estevia se emplea como sustituto del azúcar y presenta un sabor más lento al comienzo y una duración más prolongada, aunque algunos de sus extractos pueden tener un sabor amargo similar al "regaliz" en altas concentraciones¹⁰. Aunque la palabra "estevia" se refiere a toda la planta, sólo algunos de los componentes de la hoja de estevia son dulces, éstos se conocen como glicósidos de esteviol (esteviósido, rebaudiósido A), no contienen calorías y son considerados como Generalmente Reconocido Como Seguro (GRAS) por la FDA. Estos son hasta 300 veces más dulces que la sacarosa, no aportan calorías y pueden ser utilizados como un sustituto a la sacarosa o como una alternativa de ENN¹⁰. La seguridad de los glicósidos de esteviol se ha confirmado en numerosos estudios toxicológicos que incluyen investigaciones de toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, genotoxicidad y carcinogenicidad. En consecuencia, los glicósidos de esteviol cumplen la norma de seguridad del JECFA¹¹. Este comité sugirió una IDA de esteviol de hasta 4 mg/kg de peso corporal, que es equivalente a 10 mg/kg peso corporal de esteviósido¹¹.

Se han realizado estudios en humanos para documentar el metabolismo de los glicósidos de esteviol, éstos no se absorben en el intestino delgado, son descompuestos por bacterias en el colon que los hidrolizan a esteviol cortando sus

ARTICULO REVISIÓN

Tabla 1. Características de los estudios que evalúan el efecto de estevia o D-tagatosa sobre el metabolismo de glucosa, ácido úrico y apetito-saciedad.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Barriocanal LA. et al. (2008) Ref 21	76 sujetos: 16 con DM1, 30 DM2, 30 sin diabetes y niveles normales-bajos de presión arterial.	Asignación aleatoria a 250 mg de esteviósido por 3 veces/ día o placebo por 3 meses.	Glicemia y HbA1c sin cambios
Maki KC. et al. (2008) Ref 22	122 sujetos con DM2.	Suplementación diaria de 1000 mg rebaudiósido A (n=60) vs placebo (n=62) por 4 meses.	Glicemia sin cambios.
Gregersen S et al. (2004) Ref 16	12 sujetos con DM2.	Estudio cruzado. Comida de prueba estándar + 1 g de esteviósido o 1 g de almidón de maíz (control).	Esteviósido redujo 18% el ABC incremental de glicemia (p = 0,013).
Chang JC et al. (2005) Ref 15	Ratas diabéticas.	Administración oral de esteviósido 0,2 mg/kg x 3 veces/día en ratas diabéticas con dieta en base a fructosa por 10 días.	Incremento sensibilidad a la insulina.
Curi R et al. (1986) Ref 7	16 sujetos sanos.	Administración de 5 g de hojas de estevia cada 6 h por 3 días. PTGO antes y después de administración.	Reducción significativa de glicemia durante PTGO y después de ayuno nocturno.
Jeppesen PB et al. (2002) Ref 17	Ratas diabéticas Goto Kabizaki vs Ratas Wistar normales.	Esteviósido (0,2 g/kg de peso corporal) vs D-glucosa (2,0 g/kg de peso corporal) administrados en ratas anestesiadas.	En ratas diabéticas, esteviósido tanto por vía intravenosa como vía oral ejerce acciones anti-hiperglicémicas, insulínótropicas y glucagonostáticas.
Anton SD et al. (2010) Ref 20	Sujetos sanos (n=19) y obesos (=12).	Evaluación del efecto de pre-cargas que contenían estevia (290 kcal), aspartamo (290 kcal) o sacarosa (493 kcal) en días de prueba por separado.	Pre-cargas de aspartamo o estevia no compensaron ingesta alimentaria en la siguiente comida (almuerzo o cena), con niveles similares de saciedad vs sacarosa.
Rizwan F et al. (2018) Ref 25	97 sujetos con enfermedad renal crónica (estadio I a III).	Cápsula de estevia (250 mg) o placebo por dos veces al día, junto con bloqueador del receptor de angiotensina II y/o bloqueador del canal de calcio durante 9 meses	Grupo con tratamiento de estevia redujo significativamente creatinina sérica (p<0.027), el ácido úrico sérico (p<0.009), glicemia de ayuno (p <0.041) y glicemia postprandial (p <0.013).
Saunders et al. (1999) Ref 29	8 sujetos sanos (4 H, 4 M); 8 sujetos con DM2 (4 H, 4 M) con tratamiento dietético y n=2 junto con sulfonilureas.	Fase aguda: Día 1: PTGO 75 g glucosa-3 h.; día 2: 5 g tagatosa/d; día 3: 10 g; día 4: 15 g; día 5: PTTO 75g de tagatosa-3 h. Fase subcrónica 8 semanas: 4 sujetos sanos con 75g tagatosa (25g x 3 veces/día) v/s 4 sujetos sanos con 75g sacarosa; 4 sujetos con DM2 con 75g tagatosa vs 4 sujetos con DM2 sin suplemento.	Ácido úrico, fósforo y magnesio plasmáticos en ayunas sin cambios en fase subcrónica. En fase aguda, aumentó ABC-ácido úrico tras PTTO D-tagatosa en sujetos sanos y DM2 vs PTGO (p= 0,03). Peak de ácido úrico en plasma a los 60 min., concentración en 180 min. no volvió a línea basal tras ingesta de D-tagatosa en sanos y DM2.
Boesch et al. (2001) Ref 38	12 hombres sanos	Ensayo cruzado, doble ciego, con lavado de 28 días entre pruebas. Ingesta de 15g por 3 veces al día de D-tagatosa y sacarosa (placebo) durante 28 días cada uno. Ingesta de un desayuno estandarizado con 15 g de tagatosa o sacarosa para evaluar el efecto postprandial.	Sin cambios significativos en volumen hepático o concentración de glucógeno según tratamiento, período, o sujeto. Ácido úrico plasmático sin cambios según edulcorante en ingesta pura o desayuno.

...continuación Tabla 1.

Estudio	Sujetos	Metodología	Resultados
Buemann et al. (2000) Ref 28	8 hombres sanos.	Ensayo randomizado, cruzado, doble ciego con un lavado de 5 y 33 días entre pruebas. Ingesta de 30g de D-tagatosa, 30g de D-fructosa disuelta en 400 ml de agua y control (agua). Consumo de almuerzo 4,5 h post carga.	Peak de D-tagatosa sérica ocurrió a los 50 min., sin detección a los 420 min. En orina excreción 1,5% de la dosis de 30 g previo al almuerzo. D-tagatosa redujo diuresis antes del almuerzo ($P=0,002$) y aumentó excreción urinaria de ácido úrico antes y post almuerzo. ABC-4h de ácido úrico sérico mayor post D-tagatosa vs D-fructosa o agua. Solo un sujeto mostró hiperuricemia ($>450 \mu\text{mol/L}$) durante las 3 pruebas. Disminución leve y transitoria del Pi sérico solo a los 50 min y 400 min post carga de D-tagatosa (vs D-fructosa $p=0,01$; vs agua $p=0,03$).
Buemann et al. (2000) Ref 37	5 hombres sanos.	Ensayo cruzado, doble ciego, aleatorio. Ingesta de 30 g de D-tagatosa o 30g de D-fructosa disueltos en 400 ml de agua.	Acumulación intracelular hepática de D-tagatosa-1-fosfato (1 mmol/L), 30 min postcarga de D-tagatosa. Disminución 12% ATP hepático (0,30 mmol/L) luego de ingesta de D-tagatosa ($p<0,05$), coincide con peak máximo de D-tagatosa-1-fosfato. Aumento 16% ácido úrico sérico primeros 50 min. postcarga D-tagatosa ($P<0,05$) sin alcanzar nivel basal al finalizar tratamiento (230 min.). Sin efecto post D-fructosa. Reducción 12% extracción fraccional de ácido úrico en D-tagatosa, lo cual no explicaría efecto hiperuricémico agudo de D-tagatosa.

unidades de glucosa. El esteviol se absorbe, viaja a través de la vena porta y se metaboliza principalmente en el hígado para la formación de glucurónido de esteviol el cual es secretado por la orina¹². Se ha demostrado que no hay acumulación de estevia, o cualquier subproducto de estevia, en el cuerpo durante el metabolismo⁽¹³⁾.

Respuesta glicémica, insulinémica, apetito-saciedad

Entre los posibles beneficios del glucósido de esteviol sobre la salud humana, se incluyen su efecto antihipertensivo¹⁴ y antihiperlipidémico^{3,16,20}. Sin embargo, la Academia de Nutrición y Dietética, tras la revisión de estudios disponibles con un número reducido de sujetos y uso de dosis variables de glucósidos de esteviol en comparación con un placebo, concluye que el ENN estevia muestra efectos mínimos, de tener alguno, sobre la glicemia, la insulinemia, la presión arterial y el peso².

Por otro lado, los componentes dulces de la hoja de estevia se han asociado con un retraso en el desarrollo de resistencia a la insulina en un modelo de ratas alimentadas con dieta rica en fructosa¹⁵ y con efectos beneficiosos sobre la glicemia y los niveles de insulina en adultos sanos y con DM2^{3,16,20}. Es así como, la ingesta de 5 g de extracto de SRB durante 3 días redujo significativamente los niveles de glicemia durante la

prueba de tolerancia a la glucosa oral y después de un ayuno nocturno en sujetos sanos³.

Estudios in vitro en islotes pancreáticos aislados de ratón mostraron que la liberación de insulina mediada por esteviósido es dependiente de la glucosa plasmática¹⁹. En consecuencia, el efecto insulínico del esteviósido en experimentos con animales se desvaneció en presencia de niveles normales a bajos de glicemia. Por lo tanto, Se requieren concentraciones de glucosa de al menos 119 mg/dl-1 para la estimulación de la liberación de insulina¹⁷. De esta manera, se demostró en ratas con DM2 que la administración de esteviósido tanto por vía intravenosa como por vía oral ejerce acciones antihiperlipidémicas, insulínótropas y glucagónostáticas¹⁸.

Un estudio evaluó el efecto de precargas que contienen estevia, aspartamo o sacarosa, en la ingesta de alimentos, saciedad, glicemia e insulinemia postprandial en sujetos normales y obesos. Se observó que los sujetos al consumir aspartamo o estevia no compensaron comiendo más en la siguiente comida (almuerzo o cena) y presentaron niveles similares de saciedad en comparación con los sujetos que consumieron sacarosa. Adicionalmente la estevia redujo los niveles de glucosa plasmática e insulina, lo que sugiere que la estevia podría contribuir en la regulación del metabolismo de

ARTICULO REVISIÓN

la glucosa²⁰. Otro estudio que comparó la suplementación de un 1 g de esteviosido con 1 g de almidón de maíz (control) en una comida de prueba estándar para evaluar su efecto agudo, reportó que el esteviosido reduce la glicemia postprandial y tiende a potenciar la secreción de insulina en pacientes con DM2¹⁶.

En términos de evaluación de ingesta crónica de estevia, los resultados han demostrado nulo efecto sobre la glicemia o el apetito-saciedad. Dos estudios a largo plazo (3-4 meses) que evaluaron el efecto del uso de glicósidos de esteviol (rebaudiósido A) en comparación con un placebo, reportaron que no tiene efectos significativos sobre la glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c), presión arterial y el peso corporal en personas con DM2^{21,22}. Un estudio posterior informó que la glicemia de ayunas y la HbA1c no se redujo significativamente por la ingesta de 1,5 g diarios de esteviosido en comparación con el placebo²³.

En relación al efecto sobre las incretinas, estudios in vitro en islotes aislados de ratón donde se analizó el efecto hormonal de la exposición al esteviosido, reveló que las diferencias en los niveles de glucagón y GLP-1 fueron insignificantes¹⁹. Además, un estudio que evaluó la suplementación de esteviosido de la planta SRB, no logró estimular la secreción de GLP-1 o GIP en pacientes con DM2¹⁶.

Existe sólo un estudio que evalúa el efecto de la ingesta de estevia sobre el ácido úrico. Este ensayo clínico, randomizado, cruzado y doble ciego consideró una intervención de nueve meses en 97 individuos diagnosticados con ERC etapa I, II o III. A cada individuo se le entregó una cápsula de 250 mg de estevia dos veces al día. Los resultados demostraron que estevia tiene el potencial de mejorar significativamente la uricemia, además de la glicemia y la creatinina sérica en personas con ERC²⁴.

D-Tagatosa. Definición, características y metabolización

La D-Tagatosa es un ENN de origen natural e industrialmente deriva de la lactosa, su aporte calórico es bajo (1,5 kcal/g) y su dulzor es 92% más intenso que la sacarosa. D-Tagatosa fue establecido como seguro por la JECFA desde 2001 para su uso en alimentos y bebidas, y aprobado como aditivo alimentario por la FDA en 2003²⁵. En un principio, se determinó IDA para D-tagatosa debido a que su consumo podría inducir la deposición de glucógeno e hipertrofia en el hígado, aumentando las concentraciones de ácido úrico en plasma²⁶. Sin embargo, tras la publicación de nuevos estudios, desde el año 2004 se declara una IDA "no especificada" para D-tagatosa, en espera de nuevos antecedentes y considerando que presenta propiedades fisiológicas y toxicológicas similares a las de otros hidratos de carbono (H de C) de baja digestibilidad²⁷.

Entre un 20 y 25% de la dosis de D-tagatosa ingerida se absorbe a nivel intestinal y se metaboliza en el hígado a través de una ruta similar a la de la D-fructosa. La D-tagatosa es fosforilada a D-tagatosa 1-fosfato por la fructoquinasa, implicando la desfosforilación de adenosina trifosfato (ATP) a adenosina difosfato (ADP). A continuación, la D-tagatosa-1-fosfato se degrada a D-gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato por la aldolasa B para continuar por la ruta metabólica hacia la formación de piruvato. La porción no absorbida es fermentada por la microbiota en el intestino grueso^{28,29}.

No existe registro de sus niveles de ingesta a nivel local,

sin embargo, ha comenzado a utilizarse masivamente en la industria alimentaria chilena, específicamente en panadería y pastelería puesto que es el único edulcorante capaz de resistir temperaturas elevadas y de reemplazar el uso de sacarosa disminuyendo el aporte calórico de las preparaciones²⁵.

Respuesta glicémica, insulinémica, apetito-saciedad

Se postula que los ENN podrían no generar beneficios en el manejo dietoterapéutico de la diabetes, excepto como sustituto de los H de C³⁰. Sin embargo, el isómero de D-galactosa bajo en calorías ha sido estudiado como un fármaco con potencial acción sobre la DM2 y la obesidad demostrando efectos beneficiosos en la hiperglicemia e hiperinsulinemia postprandial, reduciendo el peso corporal, aumentando la lipoproteína HDL, con poder antioxidante y prebiótico³¹. En estudios preliminares en seres humanos, la D-tagatosa ha mostrado una disminución de la glicemia postprandial y de la respuesta insulinémica. Los mecanismos de acción propuestos para D-tagatosa son escasos, uno de ellos señala una interferencia en la absorción de H de C mediante la inhibición de las enzimas sacarasa y maltasa, inhibición de la glicogenólisis y/o competencia por los transportadores de glucosa³². En 1999, Donner y sus colaboradores demostraron los efectos sobre la respuesta glicémica de la D-tagatosa con o sin glucosa oral en seres humanos. Este estudio incluyó ocho sujetos no diabéticos y ocho con DM2. Los pacientes recibieron D-tagatosa, primero en dosis de 5 g, luego en dosis de 10 g y finalmente en dosis de 25 g para la adaptación y minimización de los efectos secundarios gastrointestinales durante un total de 3 días. Los 16 pacientes recibieron por separado 75 g de glucosa oral o D-tagatosa oral, después de lo cual se realizaron pruebas de tolerancia de 3 horas. Además, se les dio 75 g de D-tagatosa 30 min antes de una carga de 75 g de glucosa. Los resultados demostraron que no hubo un aumento en los niveles de glucosa o insulina en el grupo D-tagatosa, independientemente de que el paciente tuviera DM2. El pre tratamiento con D-tagatosa atenuó de manera significativa el aumento de los niveles de glucosa basal en plasma en el grupo de sujetos con DM2. Esta atenuación no fue estadísticamente significativa en el grupo de individuos sanos³³.

Otro estudio que consideró ocho sujetos no diabéticos, a quienes se les administró 30 g de D-tagatosa en agua, 30 g de fructosa en agua, o agua pura como control, demostró que los niveles de glucosa post agua se atenuaron en el grupo D-tagatosa. La fructosa también demostró dicha atenuación, pero en menor medida²⁸.

Respecto a la variable apetito-saciedad, en un estudio con 19 hombres normopeso se investigó la ingesta de alimentos *ad libitum* luego de consumir 29 g de sacarosa con 29 g de D-tagatosa en un desayuno. La ingesta de alimentos fue medida en diferentes tiempos de comida. El almuerzo fue medido 4 horas después del desayuno, durante la tarde tuvieron acceso a bocadillos abundantes y 9 horas después del desayuno se les ofreció un buffet. Dentro de los resultados obtenidos se encontró que la ingesta al almuerzo y cena fue un 15% menor con D-tagatosa en comparación con la sacarosa³⁴. Factores gastrointestinales como los efectos osmóticos de la D-tagatosa no absorbida que causan distensión del intestino podrían mediar la supresión aguda del apetito³⁵.

Efectos sobre el metabolismo del ácido úrico

Se ha documentado aumentos variables de los niveles de ácido úrico sérico con distintas dosis de D-fructosa. Dosis mayores a 100 y 200 g aumenta 0,5 mg dl⁻¹ y entre un 6-24% los niveles séricos basales de ácido úrico, respectivamente³⁶.

Tal como se mencionó anteriormente, D-tagatosa se metaboliza en el hígado a través de una ruta similar a la de la D-fructosa. Durante su metabolización se observa una disminución transitoria de las concentraciones de fosfato inorgánico (Pi) en hígados de rata y humanos sanos, como consecuencia de su participación en la reposición de ATP y posterior captura en la formación de fructosa-1-fosfato²⁹. Por lo tanto, se propone que la ingesta de D-tagatosa también causa una reducción del Pi hepático, particularmente porque la degradación de D-tagatosa-1-fosfato ocurre a un ritmo más lento que la degradación de D-fructosa-1-fosfato. De esta forma, la D-tagatosa-1-fosfato puede acumularse transitoriamente y mantener capturado el Pi durante un tiempo más prolongado que D-fructosa-1-fosfato^{28,29}.

De esta forma, la reducción hepatocelular de Pi conduce a un aumento de la actividad de la adenosina desaminasa y AMP desaminasa, enzima que participa en la desaminación de AMP a fosfato de inosina-mone (IMP) limitante en la velocidad de degradación de AMP que es inhibida por el Pi. Además, el aumento de la desfosforilación de ATP a ADP aumenta directamente el suministro de nucleótidos de purina para la

degradación. Los efectos anteriores desencadenan un aumento de la activación de la ruta de degradación de nucleótidos de purina que genera un aumento de la liberación de ácido úrico plasmático (Figura 1)^{28,29}.

Un estudio en hombres sanos reportó que una carga de 30 g de D-tagatosa resultó en una acumulación intracelular significativa de D-tagatosa-1-fosfato del orden de 1 mmol L⁻¹ en el hígado humano luego de 30 min tras su ingesta. Además, el peak de D-tagatosa-1-fosfato coincidió con una disminución de ATP hepático del 12%, que corresponde a aproximadamente 0,30 mmol L⁻¹ ATP³⁷. En otro estudio similar se observó una disminución leve y transitoria del Pi sérico solo a los 50 y 400 min. post ingesta de 30 g de D-tagatosa²⁸. Sin embargo, en otro estudio el nivel de fósforo plasmático no fue significativa tras la ingesta de 75 g de D-tagatosa²⁹.

Se ha reportado que la ingesta de aproximadamente 1 g kg⁻¹ de peso corporal de compuestos como fructosa, sorbitol y xilitol producen un efecto hiperuricémico en humanos²⁹.

El efecto agudo del consumo de D-tagatosa sobre ácido úrico sérico fue evaluado hace algunos años por cuatro estudios. Todos incluyeron en su muestra adultos sanos y sólo uno de ellos sujetos con DM2. Las dosis de consumo evaluadas se encontraban en un rango de 15 a 75 g por tiempo y los controles eran fructosa o sacarosa en cantidades equivalentes. Tres de ellos encontraron efectos significativos^{28,29,37} y sólo uno no observó efectos sobre el ácido úrico³⁸.

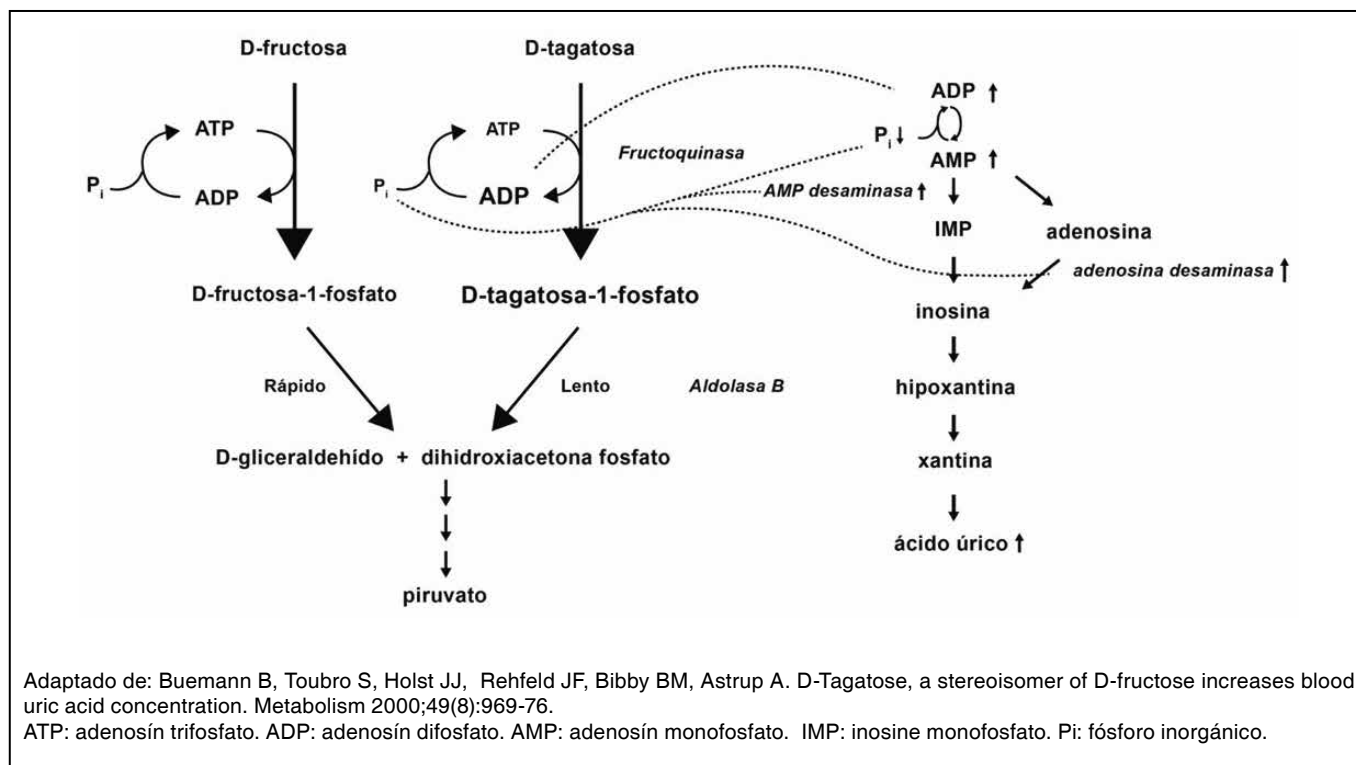


Figura 1. Mecanismo de D-Tagatosa en la síntesis de ácido úrico.

ARTICULO REVISIÓN

Un ensayo clínico encontró que la concentración máxima y el área bajo la curva (ABC) de ácido úrico sérico en cuatro horas fue significativamente mayor cuando ocho hombres sanos ingirieron 30 g de D-tagatosa, a diferencia de 30 g de D-fructosa disuelto en 400ml de agua o solo agua pura²⁶. Esto concuerda con los resultados de otros dos estudios^{29,36}. Sin embargo, en un estudio cruzado doble ciego la concentración de ácido úrico plasmático no se vio afectada cuando 12 hombres sanos ingirieron un desayuno estandarizado con 15 g de tagatosa para evaluar su efecto postprandial en un periodo de 7 horas, a diferencia del consumo de 15 g de sacarosa³⁸.

El efecto crónico del consumo de D-tagatosa sobre ácido úrico sérico en humanos ha sido evaluado por dos estudios^{29,38}, por un máximo de 8 semanas y ninguno encontró efectos. Uno de ellos evaluó la ingesta de tres dosis altas de D-tagatosa (25 g/día) durante ocho semanas, sin embargo, no se reporta información sobre seguimiento de ingesta de pruebas, fuentes adicionales de ingesta de sacarosa y monitoreo del tratamiento farmacológico de algunos sujetos con DM2²⁹. Al igual que el estudio anterior, la concentración de ácido úrico plasmático no se vio afectado cuando 12 hombres sanos ingirieron dosis moderadas de D-tagatosa (3x15g/día) durante 28 días, a diferencia del consumo de sacarosa³⁸.

Estudios sugieren que el aumento agudo de ácido úrico sérico no posee relevancia clínica²⁹, no obstante, otros autores indican que si bien, el efecto puede ser clínicamente insignificante en sujetos sanos, puede ser perjudicial en estados hiperuricémicos como en sujetos con gota o resistencia a la insulina, especialmente si en este último se ha observado una respuesta exagerada de ácido úrico sérico ante la ingesta de fructosa²⁸.

Conclusión

Se ha demostrado, en modelos animales y humanos, el efecto positivo agudo de la ingesta de diferentes dosis de estevia sobre parámetros asociados al metabolismo de la glucosa y sobre el apetito y la saciedad, especialmente en presencia de DM2. Sin embargo, los estudios realizados a largo plazo han reportado nulos efectos sobre esos mismos parámetros.

La ingesta de D-tagatosa ha demostrado efectos positivos agudos sobre el metabolismo de la glucosa tanto en sujetos sanos como con DM2. Se recomienda su evaluación en términos crónicos. La D-tagatosa podría tener un efecto beneficioso al suprimir el apetito, causando mayor saciedad, sin embargo, los estudios son aún escasos en este ámbito. Por otro lado, la ingesta de D-tagatosa aumenta transitoriamente los niveles de ácido úrico sérico en sujetos sanos y con DM2, sin embargo, al no sobrepasar los valores de normalidad, no se considera un efecto clínicamente significativo. No obstante, este aumento transitorio podría ser relevante en sujetos con alteración del metabolismo del ácido úrico considerando que se declara una IDA "no especificada" para este edulcorante.

Debido a que el uso de ENN ha cobrado relevancia en el mercado alimenticio, con esta revisión se plantea la necesidad de continuar con el estudio de los efectos tanto agudos como crónicos de la ingesta de estevia y D-tagatosa, considerando una evaluación diferenciada dependiendo del modelo, la dosis

y mezcla de ENN utilizada, puesto que los efectos metabólicos observados son distintos dependiendo de los parámetros mencionados anteriormente.

Referencias

1. Franz M, Powers M, Leontos C, Holzmeister L, Kulkarni K, Monk A, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in adults. *J Am Diet Assoc* 2010;110: 1852-1859.
2. Academy of Nutrition and Dietetic. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners. *J Acad Nut Diet*. 2012; 112: 739-758.
3. Curi R, Alvarez M, Bazotte RB. Effect of Stevia rebaudiana on glucose tolerance in normal adult humans. *Braz J Med Biol Res* 1986; 19: 4-771.
4. Bellisle F, Drewnowski A. Intense sweeteners, energy intake and the control of body weight. *Eur J Clin Nutr*. 2007; 61: 691-700.
5. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res* 2005; 37: 610-616.
6. Shirazi-Beechey SP, Daly K, Al-Rammahi M, Moran AW, Bravo D. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing. *Br J Nutr*. 2014; 111(1): S8-15.
7. Henquin JC. Do pancreatic β cells "taste" nutrients to secrete insulin? *Sci Signal*. 2012; 5(239): 36.
8. American Diabetes Association. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37(1): S120-143.
9. Katayama O, Sumnida T, Hayashi H, Mitsuhashi H. The practical application of Stevia and research and development data. edit. I.S.U. Company, Tokyo 1976; 747.
10. García-Almeida M, Casado G, García J. Una visión global y actual de los edulcorantes. Aspectos de regulación. *Nutr Hosp* 2013; 28(4): 17-31.
11. Momtazi-Borojeni AA, Esmaeili SA, Abdollahi E, Sahebkar A. A Review on the Pharmacology and Toxicology of Steviol Glycosides Extracted from Stevia rebaudiana. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(11): 1616-1622.
12. Gardana C, Simonetti, Canzi E, Zanchi R, Pietta P. Metabolism of Stevioside and Rebaudioside A from Stevia Rebaudiana extracts by Human Microflora. *J Ag Food Chem* 2003; 51(2): 6618-6622.
13. European Food Safety Authority, Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the safety of steviol glycosides for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal* 2010; 8(4): 1537.
14. Lee CN, Wong KL, Liu JC, Chen YJ, Cheng JT, Chan P. Inhibitory effect of stevioside on calcium influx to produce anti-hypertension. *Planta Med* 2001; 67: 796-799.
15. Chang JC, Wu MC, Liu IM, Cheng JT. Increase of insulin sensitivity by stevioside in fructose-rich chow-fed rats. *Horm Metab Res* 2005; 37: 610-616.
16. Gregersen S, Jeppesen PB, Holst JJ, Hermansen K. Antihyperglycemic effects of stevioside in type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 2004; 53: 73-76.
17. Jeppesen PB, Gregersen S, Rolfsen SE, Jepsen M, Colombo M, Agger A et al. Antihyperglycemic and blood pressure-reducing effects of stevioside in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rat. *Metabolism* 2003; 52: 372-378.
18. Jeppesen PB, Gregersen S, Alstrup KK, Hermansen K. Stevioside induces antihyperglycemic, insulinotropic and glucagonostatic effects in vivo: Studies in the diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Phytomedicine* 2002; 9: 9-14.
19. Jeppesen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. Stevioside acts directly on pancreatic beta cells to secrete insulin: actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitiveK⁺-channel activity. *Metabolism* 2000;49(2): 20.
20. Anton SD, Martin CK, Han H, Coulon S, Cefalu WT, Geisselman et al. Effects of stevia, aspartame, and sucrose on food intake, satiety, and postprandial glucose and insulin levels. *Appetite* 2010; 55: 37-43.
21. Barriocanal LA, Palacios M, Benitez G, Benitez S, Jimenez JT, Jimenez N et al. Apparent lack of pharmacological effect of steviol glycosides used as a sweeteners in humans. A pilot study of repeated exposures in some normotensive individuals with type 1 and type 2 diabetes. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008; 51: 37-41.
22. Maki KC, Curry LL, Reeves MS, Toth PD, McKenney JM, Farmer MV. Chronic consumption of rebaudioside A, a steviol glycoside, in men and women with type 2 diabetes mellitus. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(7): S47-S53.

23. Jeppesen PB, Barriocanal L, Meyer MT, Palacios M, Canete F, Benítez S et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with type 2 diabetes: a long-term randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2006; 49(1): 511-512.
24. Rizwan F, Rashid HU, Yesmine S, Monjur F, Chatterjee TK1. Preliminary analysis of the effect of Stevia (*Stevia rebaudiana*) in patients with chronic kidney disease (stage I to stage III). *Contemp Clin Trials Commun* 2018; 12:17-25.
25. Ibrahim O, Spradlin J. Process for manufacturing D-tagatose 2000. Disponible en www.uspto.gov [Consultado el 23 de junio de 2019].
26. Fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Safety evaluation of certain food additives and contaminants IPCS -International Programme on Chemical Safety. World Health Organization. Geneva; 2002. Disponible en <http://www.who.int/ipcs/publications/jecfa/en/Summary63final.pdf>. [Consultado el 23 de junio de 2019].
27. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) 2008. D-Tagatose: Chemical and Technical Assessment (CTA). 61st JECFA.
28. Buemann B, Toubro S, Holst JJ, Rehfeld JF, Bibby BM, Astrup A. D-Tagatose, a stereoisomer of D-fructose increases blood uric acid concentration. *Metabolism* 2000;49(8):969-976.
29. Saunders JP, Donner TW, Sadler JH, Levin G V, Makris NG. Effects of acute and repeated oral doses of d-tagatose on plasma uric acid in normal and diabetic humans. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1999;29(2): S57-65.
30. Ma J, Bellon M, Wishart J, Young R, Blackshaw L, Jones K, et al. Effect of the artificial sweetener, sucralose, on gastric emptying and incretin hormone release in healthy subjects. *Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: 735-739.
31. Lu Y, Levin G, Donner T. Tagatose, a new antidiabetic and obesity control drug. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 34-109.
32. Ensor M, Williams J, Smith R, Banfield A, Lodder R. Effects of three low-doses of D-Tagatose on glycemic control over six months in subjects with mild type 2 diabetes mellitus under control with diet and exercise. *J Endocrinol Diabetes Obes*. 2014; 2(4): 1057.
33. Donner TW, Wilbur JF, Ostrowski D. D-tagatose, a novel hexose: acute effects on carbohydrate tolerance in subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(5): 285-291.
34. Buemann B, Toubro S, Raben A, Blundell J, Astrup A. The acute effect of D-tagatose on food intake in human subjects. *Br J Nutr*. 2000; 84(2): 227-231.
35. Little T, Gopinath A, Patel E, Mcglone A, Lassman D, D'Amato M, et al. Gastric emptying of hexose sugars: role of osmolality, molecular structure and the CCK1 receptor. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22(11): 1183-1190.
36. Livesey G. Fructose ingestion: dose-dependent responses in health research. *J Nutr*. 2009;139(6): 1246S-1252S.
37. Buemann B, Gesmar H, Astrup A, Quistorff B. Effects of oral D-tagatose, a stereoisomer of D-fructose, on liver metabolism in man as examined by 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2000; 49(10): 1335-1339.
38. Boesch C, Ith M, Jung B, Bruegger K, Erban S, Diamantis I, et al. Effect of Oral D-Tagatose on Liver Volume and Hepatic Glycogen Accumulation in Healthy Male Volunteers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001; 33(2): 257-267.

CASO CLÍNICO

Encefalopatía asociada a Enfermedad Tiroidea, un diagnóstico a tener en mente

María Victoria Figueroa F¹, Carolina Villalobos R^{1,*}, Cristóbal Heskia V², León Raposo S^{1,3}, Eduardo Schulz G^{1,3}.

Encephalopathy associated with thyroid disease, a diagnosis to take into account

Resumen. Mujer de 54 años con antecedentes de Hipertensión arterial e Hipotiroidismo. Historia de aproximadamente 3 meses de evolución caracterizado al inicio por ánimo bajo, cambios en el comportamiento con aparición progresiva de conductas extraña, ideas delirantes y alucinaciones visuales y auditivas, junto con disminución en requerimientos de hormonas tiroideas hasta la suspensión. Consulta en varios centros donde se cataloga como Trastorno depresivo severo con síntomas psicóticos, Síndrome confusional, Síndrome Psicótico. En este contexto se pesquisa Hipertiroidismo con títulos elevados de Anticuerpos Antitiroideos e inicia tratamiento con Metimazol y Betabloqueo. Tras extenso estudio que descartan causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes; se inicia tratamiento con pulsos de Metilprednisolona con excelente y rápida respuesta clínica, la cual mantiene durante el curso del seguimiento con dosis decrecientes de corticoides.

Palabras clave: Anticuerpos antitiroideos, Corticoides, Encefalopatía.

Abstract. A 54-year-old woman with a history of arterial hypertension and hypothyroidism. History of approximately 3 months of evolution characterized at the beginning by low mood, changes in behavior with progressive appearance of bizarre behaviors, delusional ideas and visual and auditory hallucinations. Consultation in several centers where it is classified as severe Depressive disorder with psychotic symptoms, Confusional syndrome, Psychotic syndrome. Hyperthyroidism is investigated with high titers of Antithyroid Antibodies and initiates treatment with Methimazole and Betablock. After extensive study that ruled out infectious, neoplastic and autoimmune causes; Treatment with Methylprednisolone pulses is initiated with excellent and rapid clinical response, which is maintained during the course of follow-up with decreasing doses of corticosteroid.

Keywords: Antithyroid antibody, Encephalopathy, Steroids.

1. Departamento de Endocrinología y Diabetes. Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile.

2. Instituto de Neurociencias Clínicas. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

3. Licenciado en Medicina, estudiante 7° año de Medicina, Universidad Austral, Valdivia, Chile.

Conflictos de interés u apoyo financiero: Ninguno

*Correspondencia: cvillalobosrubilar@gmail.com

Servicio de Medicina, Hospital Base Valdivia.

Introducción

Objetivo: Reportar un caso clínico de STREAT (Encefalopatía respondedora a corticoides asociadas a Tiroiditis Autoinmune) que consulta por cuadro psicótico.

Las encefalopatías autoinmunes son causadas por inmunidad celular o humoral contra antígenos presentes en el parénquima cerebral¹. Existen anticuerpos contra antígenos de superficie celular y contra antígenos intracitoplasmáticos. En el caso de los anticuerpos contra antígenos de superficie, éstos tienen un rol patogénico por sí mismos, produciendo alteración funcional de los receptores, como en la encefalitis por anticuerpos anti receptor de N-metil-D aspartato (R-NMDA) una de las más reportadas². También se describen las encefalitis por inmunidad contra antígenos no esclarecidos aún como la encefalomielitis, la encefalitis lúpica y la encefalitis de Hashimoto^{1,2}.

Recibido 19-07-2019
Aceptado: 23-08-2019

CASO CLÍNICO

Caso clínico

Mujer 55 años con antecedentes de Hipotiroidismo 10 años de evolución en tratamiento con Levotiroxina 75 mcg. En marzo 2018 inicia tratamiento con Sertralina por cuadro de Trastorno del ánimo por 6 meses que abandona por no notar mejoría del cuadro, junto a lo cual también suspende Levotiroxina por indicación médica (normalización de la función tiroidea); familia relata que las alteraciones eran más bien discretas, y del tipo falta de ánimo que no limitan sus actividades laborales como asesora del hogar. Desde diciembre 2018 las alteraciones se exacerban e inicia cuadro larvado de alteraciones conductuales que motivan el abandono de su trabajo. En enero 2019, persiste cuadro depresivo, alteraciones conductuales, caracterizadas por fallas de la memoria, desorientación témporo-espacial ideas delirantes con tintes conspiratorios, alucinaciones visuales y auditivas e intranquilidad psicomotora hasta la agitación con agresividad e insomnio. Consulta en Centro de salud cercano, donde se hace diagnóstico de Episodio Depresivo con síntomas psicóticos, inicia tratamiento con Risperidona y se deriva a Hospital de mayor complejidad donde estudio muestra TSH: 0,0038 Uui/ml - T4: 17,2 ug/dl; dg: Hipertiroidismo y Síndrome Confusional de origen orgánico, inicia tratamiento con Thyrozol. Al alta, se reagudiza cuadro psicótico agregándose conductas obsesivo-compulsivas por la limpieza y movimientos estereotipados complejos, consulta nuevamente donde se prescriben Benzodiazepinas y corticoides en bajas dosis por 7 días. Evoluciona sin mejoría. Se traslada de ciudad, donde consulta en reiteradas ocasiones, hospitalizándose para estudio diagnóstico; ingresa con alteración de cualitativa de consciencia, movimientos estereotipados, temblor fino de extremidades y exoftalmos. Diagnóstico: Psicosis Aguda v/s Síndrome confusional Agudo e Hipertiroidismo en tratamiento. Evaluada en primera instancia por Psiquiatra a quien le impresiona cuadro de etiología orgánica. Analítica inicial con perfil bioquímico completo no muestra alteraciones salvo alteración del perfil tiroideo. TSH<0,01 – T4 Libre 1,5 IU/ml - AntiTPO: 552 IU/ml - Antitiroglobulina: 778 IU/ml – TRAB: 13,4 UI/L. Neurólogo solicita descartar causas estructurales/paraneoplásicas. Se realiza TC Cerebro sin lesiones. RM c/ Gadolinio sin hallazgos patológicos. Cintigrama tiroideo: “Bocio difuso hiperfuncionante”. TAC TAP sin hallazgos patológicos. EEG: “con trazado de somnolencia y fragmento de vigilia, con exceso de actividad beta y asimetría en arrastre occipital. Sin actividad epileptiforme. Hallazgos inespecíficos” LCR: normal. Se realizó Panel de encefalitis autoinmune (Tabla 1). Cultivos y estudio VIH, VDRL, Virus Hepatitis B y C, Varicela Zóster, Herpes Simple 1 y 2, Herpes Virus humano 6, Complejo Mycobacterium Tuberculosis, Virus Epstein Barr y Citomegalovirus todos Negativos. Habiendo descartado causas infecciosas y neoplásicas, se plantea STREAT y se inicia tratamiento con 1 gramo de Metilprednisolona por 3 días, con excelente respuesta clínica y remisión de la mayoría de las alteraciones descritas en la fase aguda del cuadro ya al 4° día de inicio de corticoides. Una vez terminadas las 3 dosis de Metilprednisolona ev, se cambia a Prednisona oral a dosis de 1 mg/d + Thyrozol 10 mg/d.

Alta a los 16 días del ingreso. Evoluciona satisfactoriamente, volviendo a su estado basal según lo referido por familiares cercanos. Se disminuyen los corticoides gradualmente, bajando la

Tabla 1. Panel para Encefalitis Autoinmune en LCR.

IgG anti NMDAR (Receptor de Glutamato tipo NMDA)	Negativo
IgG anti AMPAR 1 (Receptor de Glutamato tipo AMPA, sub 1)	Negativo
IgG anti AMPA 2 (Receptor de Glutamato tipo AMPA, sub 2)	Negativo
IgG anti CASPR2 (Proteína asociada a Contactina 2, del complejo VGKC)	Negativo
IgG anti LGI1 (Proteína Inactivada del glioma Rica en Leucina 1, complejo VGKC)	Negativo
IgG anti GABAb R1/R2 (Receptor de GABA tipo B, sub 1 y 2)	Negativo

dosis inicial a 0.7 mg/kg/d a los 25 días de iniciado el tratamiento. (También se disminuye el tratamiento con Metimazol a 5 mg/d) A las 10 semanas del inicio del tratamiento esteroideal, se encuentra en buenas condiciones y ha mantenido la remisión de clínica neuropsiquiátrica, Niveles de TSH frenados con T4 L: 1,7 ng/dl, sin infección intercurrente. Se indica terapia I131 y disminución de Prednisona a 0,3 mg/kg/d (Tabla 2).

Discusión

La Encefalopatía respondedora a esteroides asociada a Tiroiditis autoinmune (STREAT) es un desorden infrecuente reportado por primera vez el año 1966 por Brain et al.³ y denominado Encefalopatía de Hashimoto.

La prevalencia estimada es de 2,1/100.000 personas y la edad promedio de aparición está entre los 45 y 55 años, con claro predominio femenino (5/1)⁴.

Se plantean como claves diagnósticas la encefalopatía asociada a crisis convulsivas, mioclonus, alucinaciones y/o episodios stroke-like, enfermedad tiroidea sutil o subclínica, con neuroimágenes normales o inespecíficas, presencia de anticuerpos antitiroideos (Anti TPO o Antitiroglobulina), y ausencia de otro anticuerpo neuronal⁵.

La relación entre la Encefalopatía de Hashimoto y autoinmunidad del SNC no es clara, aunque roles contribuyentes de varios autoanticuerpos han sido propuestos. Alta reactividad contra el Antígeno Alfa-enolasa humano fue descrito en pacientes con Encefalopatía de Hashimoto comparado con controles sanos y con pacientes portadores de otras enfermedades neurológicas⁶.

CASO CLÍNICO

Tabla 2. Evolución del perfil tiroideo y Anticuerpos durante el seguimiento.

	04/02/2019	22/02/2019	18/04/2019
TSH (uUI/ml)	<0.01	0.01	0.01
T4L (ng/dl)	1.5	0.69	1.79
T4 (ug/dl)	7.59	4.48	9.54
Anti TPO (UI/ml)	552	508	<5
Anti TG (UI/ml)	830	778.2	<10
TRAb (UI/L)	13,4	-	-

Los anticuerpos antitiroideos en el LCR son propuestos, como un mecanismo para el desarrollo de la Encefalopatía de Hashimoto; sin embargo la ausencia de anticuerpos antitiroideos en el LCR de nuestro paciente así como en el de otros reportados, no soporta la teoría que una síntesis intratecal de anticuerpos antitiroideos y complejos inmunes circulantes en el LCR cause encefalopatía; la evidencia es insuficiente para determinar la relación causal entre la presencia de anticuerpos antitiroideos en LCR y la presentación clínica de la enfermedad; así como tampoco existe una relación en términos de títulos de anticuerpos.

Hallazgos histológicos de biopsias cerebrales en adultos con Encefalopatía de Hashimoto son sugerentes de una vasculitis del SNC y muestran inflamación de pequeño y mediano vaso de sustancia blanca y gris e infiltración linfocitaria transmural⁷. El uso de técnicas histológicas para distinguir la Encefalopatía de Hashimoto de una vasculitis primaria de SNC es controversial ya que existe una sobreposición de características histológicas que quizá constituyan parte del mismo proceso patológico.

La presentación clínica del cuadro de nuestra paciente, es concordante tanto en extensión de tiempo como en las manifestaciones iniciales con lo descrito en la literatura. Fueron llamativos las alteraciones del discurso, los delirios religiosos, la confusión y el deterioro de la memoria como también un cuadro larvado de trastorno del ánimo. Dentro de los diagnósticos diferenciales a considerar, se menciona la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, Accidente Isquémico Transitorio y/o Enfermedad de Alzheimer; mientras que, dentro del grupo de las Encefalitis, lideran la Encefalitis infecciosa, Encefalitis Límbica Paraneoplásica y Encefalitis anti receptor NMDA⁸.

En cuanto a la función tiroidea, nuestra paciente se presentó como una Enfermedad de Graves, una manifestación atípica de la Encefalopatía, ya que, en la mayoría de los casos descritos, los niveles de TSH suelen ser normales y 1/3 de los pacientes tiene enfermedad preexistente siendo la Tiroiditis de Hashimoto, la más frecuente.

El LCR puede presentar⁹ una leve a moderada hiperproteíorraquia, lo cual estuvo ausente en el análisis de LCR de nuestra paciente.

Anormalidades del EEG están descritas hasta en el 82% de los casos con enlentecimiento difuso y sin actividad epiléptica consistente con encefalopatía en la mayoría de los casos. La RM muestra alteraciones en el 52% de los casos del tipo hiperintensidades inespecíficas de la sustancia blanca. Ninguna de estas alteraciones se presentó en nuestro caso.

En relación al tratamiento y resultados, la mayoría de los casos descritos, han sido tratados con corticoides como primera línea de tratamiento en infusión endovenosa durante los tres primeros días y luego Prednisona oral en dosis de 60 mg/día. Terapias inmunosupresoras de segunda línea como Inmunoglobulina endovenosa, Azatioprina, plasmaféresis, Metotrexato, Rituximab, Ciclofosfamida o Micofenolato son usadas en un 25% de los pacientes por respuesta insuficiente, recaída, dependencia de esteroides o eventos adversos.

Según la revisión de Laurent⁸, respuestas neurológicas completas o parciales están descritas hasta en el 93% de los casos dentro de los primeros 3 meses y se correlaciona con la caída en el nivel de anticuerpos. En el seguimiento a 12 meses, el 91%, mostró respuesta neurológica completa o parcial. Los respondedores completos y parciales o NO respondedores, no difirieron en sus características basales al inicio, así como tampoco en el tiempo de inicio de los síntomas al inicio de tratamiento, la presentación clínica o los títulos de anticuerpos. De todos los pacientes tratados el 16% tuvo al menos un episodio de recaída; más frecuente en aquellos pacientes que debutaron con coma y no se observó diferencias en la vía de administración del corticoide.

Las causas de muerte más frecuentemente observadas son infección, infarto cardíaco/ miocarditis o de origen incierto.

Conclusión

El Síndrome STREAT es una entidad cuya existencia está aún en discusión pero que debería ser considerado en cualquier paciente con Encefalopatía aguda o subaguda, con deterioro cognitivo progresivo y signos de la esfera psiquiátrica sin etiología evidente. Los esteroides siguen siendo la primera línea de tratamiento con tasas de respuesta similar ya sea de manera endovenosa u oral y deben ser iniciados precozmente. En relación al tiempo de tratamiento, diversos estudios muestran

que resulta prudente prolongarlo por un año con disminución progresiva, de manera de evitar las recaídas. La mayor parte del tiempo, el tratamiento, conduce a una mejoría marcada.

Referencias

1. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404.
2. Varley J, Taylor J, Associate SRI. Neuropharmacology Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology*. 2018; 132: 72-75.
3. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*. 1966; 2: 512-514.
4. Mocellon R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007; 21: 799-811.
5. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63 (2): 197-202.
6. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of aenolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 130e6.
7. Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2159e67.
8. Laurent C, et al, Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): Characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15: 1129-1133.
9. Tamagno et al, Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease in patients with Grave's disease: clinical manifestations, follow up and outcomes. *BMJ Neurology* 2010; 10: 27.

CASO CLÍNICO

Hipotiroidismo refractario idiopático: Un caso clínico

Héctor Santana S.^{1,*}, Anabel Bate F.², Victoria Novik A.³, Osvaldo Álvarez V.⁴

Idiopathic refractory hypothyroidism: Case report

Resumen: Introducción: El hipotiroidismo constituye una patología frecuente, y su tratamiento habitual es el suplemento de levotiroxina (LT4) oral (VO). Sin embargo, existen casos inhabituales donde no es posible corregir esta condición a pesar de la utilización de LT4 en dosis alta. El hipotiroidismo refractario se define como la persistencia del hipotiroidismo a pesar del uso de LT4 > 1,9 ug/kg/día. La prevalencia del hipotiroidismo refractario no ha sido suficientemente documentada hasta ahora. Descripción del caso: Mujer de 53 años con antecedentes de hipotiroidismo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial e insulinoresistencia. Fue derivada desde APS a nivel terciario por hipotiroidismo persistente a pesar del uso de LT4 800 ug/día y liotironina 80 ug/día. En forma ambulatoria se descartaron distintas causas, como mala adhesión al tratamiento, pseudo-malabsorción, síndromes de malabsorción; interacciones farmacológicas o interacciones alimentarias. Ante esto, y manteniéndose en su condición, se decide hospitalizar. Durante la hospitalización se prueban distintas fórmulas de administración. Finalmente, se logra respuesta adecuada con LT4 por vía rectal 100 ug/día asociado a 100 ug c/12 horas VO. Discusión: A pesar de no contar con herramientas óptimas para enfrentar este caso, se logró aplicar una estrategia sistemática especializada, que permitió un buen manejo de la paciente. Luego de probar distintas formulaciones de hormonas tiroideas, se logró respuesta mediante la administración por vía rectal, lo cual sugiere que esta paciente presentaba algún trastorno celular/bioquímico intestinal alto, que impedía la absorción óptima de LT4 VO. Conclusiones: La principal fortaleza de este trabajo consiste en la demostración de la utilidad práctica, en un contexto de recursos limitados, de una estrategia de estudio y tratamiento sistemático del hipotiroidismo refractario, lo cual ha sido escasamente publicado en la literatura internacional. Además, se recalca la importancia de una intervención especializada oportuna para evitar los riesgos sistémicos asociados a dosis altas de hormonas tiroideas.

Palabras clave: Enfermedades tiroideas, Hipotiroidismo primario, Levotiroxina, Síndromes de malabsorción.

Abstract. Introduction: Hypothyroidism is a common condition, and its usual treatment is the supplement of oral levothyroxine (po). However, there are unusual cases where it is not possible to correct this condition despite the use of high-dose levothyroxine. Refractory hypothyroidism is defined as the persistence of hypothyroidism despite the use of levothyroxine > 1.9 ug/kg/day. The prevalence of refractory hypothyroidism has not been sufficiently documented so far. Case description: 53 year old woman with a history of hypothyroidism, obesity, dyslipidemia, hypertension and insulin resistance. She was sent from primary care to tertiary level due to persistent hypothyroidism despite the use of 800 ug/day levothyroxine and liothyronine 80 ug/day. On an outpatient basis, different causes were excluded as poor adherence to treatment, pseudo-malabsorption, malabsorption syndromes; drug interactions or food interactions. Given this, and staying on her condition, it was decided to hospitalize. Different forms of administration were tested during hospitalization. Finally, got adequate response with levothyroxine rectally 100 ug/day associated with 100 ug po bid. Discussion: Despite not having optimum tools to deal with this case, it was succeeded thanks to the implementation of a specialized systematic strategy. After testing different formulations of thyroid hormones, a positive response by rectal administration was achieved, which suggests that this patient presented any high intestinal cell/

1. Internista Hospital de Quilpué y Hospital Naval Almirante Nef de Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.
2. Internista Hospital Dr. Gustavo Fricke, Docente Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello sede Viña del Mar. Viña del Mar, Chile.
3. Endocrinóloga, Docente Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello sede Viña del Mar y de Facultad de Medicina de Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
4. Químico farmacéutico Hospital Dr. Gustavo Fricke. Universidad Andrés Bello, Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Medicina, Viña del Mar, Chile.

No se recibió apoyo financiero alguno

*Correspondencia:
Héctor Santana Sánchez
hectorleonardos@gmail.com
Von Schroeders 385. Depto. 26. Viña del Mar
569-87680398

Recibido 24-07-2019
Aceptado: 29-08-2019

biochemist disorder that prevented the optimal absorption of levothyroxine po. Conclusions: The main strength of this work consists in demonstrating the practical utility, in a context of limited resources, of a study and systematic treatment strategy of refractory hypothyroidism, which has barely been published in the international literature. It is also highlighted the importance of an early specialized intervention to prevent the systemic risks associated with high doses of thyroid hormones.

Keywords: Malabsorption syndromes, Primary hypothyroidism, Sodium levothyroxine, Thyroid diseases.

Introducción

El hipotiroidismo en el adulto, ya sea de origen autoinmune o posterior a una tiroidectomía o tratamiento con yodo 131, es una patología frecuente y fácil de tratar mediante la administración de tiroxina sintética (levotiroxina, LT4) vía oral (VO)⁽¹⁾.

La dosis sustitutiva media diaria de LT4, necesaria para normalizar la TSH, es de 112 +/- 19 ug (1,63 +/- 0,42 ug/kg). Así, el 90% de los pacientes que siguieron a una tiroidectomía total, vieron su TSH normalizada con 100-200 ug de LT4⁽²⁾.

Alrededor del 81% de la dosis de LT4 oral es absorbida en el tracto gastrointestinal, con un pico de absorción entre la primera y la tercera hora post-administración^(1,3).

Un estudio se interesó por los sitios de la LT4 marcada con yodo 131; éste puso en evidencia que el 15 +/- 5% de la dosis administrada oralmente era absorbida a nivel del duodeno, 29 +/- 14% a nivel de yeyuno-íleon superior y 24 +/- 11% a nivel de yeyuno-íleon inferior⁽⁴⁾.

La absorción de LT4 en el ser humano es mayor en ayuno, principalmente por la importancia de la acidez gástrica^(5,6,7).

La absorción es seguida de una metabolización hepática, con excreción de T4 y T3 conjugadas en la bilis, que son desconjugadas y parcialmente reabsorbidas por el intestino⁽¹⁾.

El hipotiroidismo refractario es una condición clínica cuyo reconocimiento ha aumentado en todo el mundo. Su prevalencia no ha sido suficientemente documentada. El hipotiroidismo primario se considera refractario a LT4 oral cuando existe evidencia clínica o bioquímica de hipotiroidismo a pesar del aumento de dosis de LT4 más allá de 1,9 ug/kg/día y/o, un nivel de TSH > 4,5 mU/L luego de 6 semanas desde el último aumento de dosis⁽⁸⁾.

Cuando se enfrentan casos en los cuales se requieren altas dosis de LT4 oral, es necesario confirmar la adhesión al tratamiento y luego buscar causas de malabsorción o aumento de la demanda de LT4⁽⁸⁾.

Entre las causas de hipotiroidismo refractario se debe considerar: mala adherencia al tratamiento, deficiencia de deiodinasa, malabsorción, entre otras. Existen muy pocos casos reportados en la literatura en los cuales el hipotiroidismo refractario responde sólo a LT4 parenteral, sin existir evidencia alguna de un trastorno relacionado con malabsorción⁽⁹⁾.

Entre las causas de malabsorción se deben considerar factores dietarios, interacciones medicamentosas, trastornos gastrointestinales e incluso edema de la mucosa intestinal por hipotiroidismo grave⁽¹⁰⁾.

La LT4 está disponible tanto por VO, intravenosa, intramuscular o subcutánea; sin embargo, la administración parenteral está reservada a hipotiroidismo grave, coma

mixedematoso o hipotiroidismo refractario⁽¹⁾. Además, es necesario destacar que en Chile la LT4 parenteral es escasa y, por ende, representa un alto costo, de poca disponibilidad.

Se presenta una paciente que tenía hipotiroidismo que solo respondió a la administración por enema rectal de LT4.

Caso clínico

Mujer de 53 años con antecedentes de hipotiroidismo, obesidad mórbida, insulinoresistencia, hipertensión arterial y dislipidemia. En tratamiento con LT4 800 ug/día y liotironina 80 ug/día fraccionada. Fue derivada desde APS al Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar por TSH persistentemente elevada.

En la anamnesis inicial se descartó consumo de alimentos, cirugías o fármacos sospechosos de afectar la absorción del medicamento.

Se descartó pseudo-malabsorción con test de absorción para LT4. Los exámenes complementarios mostraron déficit de vitamina B12, déficit de vitamina D y presencia de *Helicobacter pylori* en endoscopia alta, el cual fue erradicado. Se descartaron otras patologías.

Se cambió tratamiento a liotironina VO y luego a sublingual, sin respuesta. Luego se realizó test de absorción para liotironina, el cual resultó negativo (no absorbió en forma adecuada) (Tabla 1).

Se usó LT4 en supositorios rectales y posteriormente vaginales, sin éxito (Tabla 1).

Se investigó la posibilidad de adquirir LT4 inyectable; sin embargo, ante su alto costo, y no disponibilidad en nuestro país, se decide la hospitalización para tratamiento con esquema intensificado por sonda naso-enteral y LT4 en enema rectal (Tabla 1). Con estas últimas medidas adoptadas, se logró una excelente respuesta, con ascenso de T3 y T4 a niveles supra-terapéuticos. Posteriormente se ajusta la dosis, llegando finalmente a LT4 100 ug c/12 hrs VO y 100 ug/día en enema rectal.

En el control al alta, a la semana y al mes se mantuvo la respuesta favorable (Tabla 1).

Discusión

El hipotiroidismo refractario, aunque infrecuente, representa un desafío para los diferentes profesionales encargados de controlar y tratar los casos en que es necesario utilizar dosis altas de LT4, lo cual constituye una situación altamente riesgosa, dada la alta probabilidad de aparición de eventos adversos asociados, especialmente cardiovasculares y óseos.

En el presente caso, se observó que la paciente fue

CASO CLÍNICO

Tabla 1. Intervenciones terapéuticas y valores de laboratorio en paciente con hipotiroidismo refractario.

	TSH (uUI/mL)	T4T (N 5.53-11) ug/dl)	T3 (VN 0.97-1.69 ng/dl)
LT4 800 ug, T3 80 ug oral	373		0.73
Test absorción LT4 inicial	323	0.44	
Test absorción LT4 final	322		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs oral	332		
Test absorción liotironina inicial	356		0.31
Test absorción liotironina final	371		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs SL.	323		
Liotironina 100 ug c/ 8 hrs + supositorios LT4 200	313		0.30
LT4 200 ug c/ 8hrs óvulos vaginales	348	0.5	0.3
H: LT4 200 ug c/ 6 hrs SNE + liotironina 100 ug c/ 12 SNE + LT4 200 ug c/ 8 enema	11.5	0.4	7.19
H: LT4 100 ug c/ 8 hrs enema + liotironina 100 ug VO	3.98	18	5.74
H: LT4 50 ug c/ 8 hrs VO+150 ug enema	2.82	15	5.69
H: LT4 50 ug c/ 8 VO+LT4 100 ug enema	2.38	13.3	2.89
H: LT4 100 ug c/ 12 hrs VO, 100 ug enema	2.08	14.4	2.07
LT4 100 ug c/12 hrs VO + T4 100 ug/enema	10.3	10.9	
LT4 100 ug c/12 VO + T4 200 ug/enema	7.73	8.78	1.4

H: Hospitalizada. VO: Vía oral SNE: Sonda naso enteral LT4: levotiroxina.

derivada a Endocrinología luego de haberse aumentado la dosis de LT4 a niveles superiores a los recomendados para iniciar un estudio y manejo especializado, con el consiguiente riesgo asociado al hipertiroidismo iatrogénico.

Luego, encontrándose ya en control ambulatorio de Endocrinología, se inició un estudio y manejo sistemático tendiente a descartar causas de refractariedad, incluyendo en primer lugar la certificación de una buena adhesión al tratamiento; descarte de factores no patológicos de malabsorción tales como medicamentos, dieta, etc; factores personales relacionados a una absorción óptima de LT4, como horario y tolerancia; además del descarte de formulaciones genéricas.

Posteriormente, se realizó un test de absorción de LT4 y liotironina, los cuales, aunque no están estandarizados, permiten descartar pseudo - malabsorción mediante la administración de altas dosis de hormonas tiroideas y seguimiento posterior de TSH.

Dado que se mantuvo la condición de hipotiroidismo refractario, se intentó posteriormente la prueba de distintos modos de administración de hormonas tiroideas, tales como T3 sublingual, además de LT4 en óvulos vaginales y en supositorios rectales, sin obtenerse una respuesta favorable.

Tras estos intentos fallidos, se decidió hospitalizar a la paciente con el fin de efectuar pruebas específicas para encontrar causas de malabsorción verdadera, como test de ureasa; estudio biopsico y serológico de esprúe; descarte de patologías infecciosas y descarte de otras enfermedades sistémicas. Las causas de hipotiroidismo refractario son muchas, y en esta paciente de descartaron razonablemente todas (Tabla 2)⁽⁸⁾.

Una vez que se completó el estudio y se confirmó la

Tabla 2 (modificado de referencia 8). Causas primarias de hipotiroidismo refractario.**Biodisponibilidad disminuida**

1. Mala adherencia o intolerancia al tratamiento
2. Mala digestión por factores relacionados con el paciente
 - Inhibidores de bomba de protones
 - Infección por *Helicobacter pylori*
 - Malabsorción intestinal de LT4

Factores luminales

Comidas, café, medicamentos.

Factores intramurales

Síndrome de intestino corto, intolerancia a la lactosa, enteropatía por gluten, enfermedad inflamatoria intestinal, enteropatía infiltrativa, infección por *Giardia*.

LT4: levotiroxina.

malabsorción, se decide probar distintas alternativas de administración de hormonas tiroideas. Finalmente, se logra una respuesta terapéutica favorable luego del uso de liotironina y LT4 oral en dosis altas asociado a LT4 en enema. Posteriormente se redujo progresivamente hasta obtener una respuesta cercana a lo óptimo mediante el uso de LT4 oral asociado a enema con LT4.

Según lo anterior, estaríamos en presencia de una malabsorción verdadera, ya que todas las formas de administración por vía oral o enteral, que son fisiológicamente

activas en la absorción especialmente de LT4, fracasaron. Es posible entonces, que la paciente tenga una alteración en la absorción a nivel intestinal alto. Lamentablemente, no podemos conocer de manera exacta la causa de esta alteración, la cual probablemente se encuentra a nivel celular/bioquímico.

En la literatura se describe una falla en la identificación de la causa de hipotiroidismo refractario, a pesar de un estudio exhaustivo, de aproximadamente 10-20%, lo cual es posible que se haya reducido en el último tiempo⁽¹³⁾.

Actualmente en el mundo se encuentran disponibles formulaciones alternativas de LT4 que son menos susceptibles a intolerancia o malabsorción, como la forma líquida y en softgel, cuya eficacia ha sido recientemente reportada⁽¹⁴⁾.

En conclusión, el hipotiroidismo refractario, aunque infrecuente, constituye un desafío clínico importante, el cual requiere un enfoque sistemático de estudio, con el objetivo de lograr una respuesta clínica favorable y evitar una exposición riesgosa del paciente a altas dosis de hormonas tiroideas exógenas, además de evitar un gasto innecesario en fármacos de alto costo. La fortaleza de este trabajo fue demostrar la factibilidad y utilidad práctica, en un contexto de recursos limitados, de realizar un estudio acucioso y una búsqueda de distintas alternativas terapéuticas.

Referencias

1. Livadariu E, Valdés-Socin H, Burlacu MC, et al. Pseudomalabsorption of thyroid hormones: case report and review of literature. *Ann Endocrinol*, 2007; 68: 460-463.
2. Molines L, Fromont I, Morlet-Barla N, et al. L-thyroxine pseudomalabsorption: a fictitious disease. *Presse Med* 2007; 36: 1390-1394.
3. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al. Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316: 764-770.
4. Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991; 1: 241-248.
5. Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 1977; 26: 1-8.
6. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 781-792.
7. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787-1795.
8. Centanni M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J Endocrinol Invest* 2017; 40: 1289-1301.
9. Nishikant D, Chandrasekhar B, et al. A curious case of refractory hypothyroidism due to selective malabsorption of oral thyroxine. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2012; Vol 16: 466-468.
10. Kempke J, Hussain H, Bhan B, Graves L. Treatment of thyroxine malabsorption: a case report. *J Endocrinol Metab* 2015; 5: 192-195.
11. Virili C, Antonelli A, Santaguida MG, Benvenga S, Centanni M. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews* 2018. DOI: 10.1210/er.2018-00168.
12. Benoit A, Bouquegneau A, Petrossians P, Beckers A. Malabsorption des hormones thyroïdiennes. Ou simple manque de compliance? *Rev Med Liège* 2013; 68: 3: 118-121.
13. Suzuki Y, Takeshita E, Kano S, Hirata S, Sato S. Impaired intestinal absorption of thyroid hormone in a case of Hashimoto's disease with anti-T3 and anti-T4 antibody. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1982; 58: 1487-1497.
14. Virili C, Trimboli P, Romanelli F, Centanni M. Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art. *Endocrine* 2016; 54: 3-14.

A vueltas con la autonomía

José Carlos Bermejo

Around with autonomy

Los actuales planes de humanización de la asistencia sanitaria insisten todos —como si de una novedad se tratara— en la necesidad de promover la autonomía de las personas. Casi como única herencia del boom de la reflexión bioética iniciada a fines del siglo XX, como una conquista o una forma de libertad frente al así llamado “paternalismo médico”. Y se construyen expresiones y dichos en torno a fórmulas del “modelo de atención centrado en la persona”.

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

Correspondencia: info@josecarlosbermejo.es

Babel de significados

Hablar de “centrarse en la persona” y respetar el “principio de autonomía” se han convertido en claves para desplegar el aún poco definido significado de “humanizar la asistencia sanitaria”.

El Convenio de Oviedo sobre Derechos Humanos y Biomedicina de 1997, del Consejo de Europa, sancionó con su autoridad, la necesidad de respetar en la relación clínica, la autonomía de las personas, en particular en relación con el significado del consentimiento informado.

Como tal principio, hoy referido solo con la expresión “principio de autonomía”, se formulaba como “principio de respeto a las personas, con la consiguiente obligación de tratar a los sujetos humanos implicados en la experimentación como sujetos autónomos, y de tutelar a las personas cuya autonomía se ve menoscabada o limitada”. La socialización y popularización del concepto, ha ido llevando a formularlo como “principio de autonomía” y, a veces, a reducir el concepto al significado de mera elección según deseos y preferencias.

La autonomía del paciente se ha configurado desde los inicios de la bioética como un principio basililar de toda propuesta ética. Se coloca como pieza fundamental de la relación médico-paciente, como el modo de superar el paternalismo médico de épocas anteriores, y se declina fundamentalmente a través del consentimiento informado.

Como principio de la bioética, aparece por primera vez en el Informe Belmont, y se difunde rápidamente en la nueva disciplina gracias al libro de Beauchamp y Childress “Principios de ética médica”.

Hay que reconocer que hoy puede estarse exagerando por el otro extremo del paternalismo, convirtiendo al profesional de la salud en un mero dispensador de servicios que no se implica mínimamente en las decisiones, justo por ser autónomas.

Este entusiasmo autonomista puede ser, en el fondo, una nueva forma de paternalismo. Al otro lado del péndulo de la exasperación del colectivismo (y del paternalismo), nos estamos encontrando el individualismo. Un extremo y el otro debilitan el concepto de alianza terapéutica o “proceso decisorio compartido”. Un suelo arenoso en uno y otro extremo, donde se amplifica el poder del yo de una forma idolátrica.

Hay que tener en cuenta que la autonomía del sujeto es más una condición sine qua non de la acción moral, más que una herramienta para la buena elección. Que una decisión sea tomada de manera autónoma nos habla de la libertad de quien la toma, no de la bondad de la elección realizada y del proceso seguido para llegar a la misma. También puede ser autónoma una decisión inmoral, para entendernos.

Por eso, hacen falta otros elementos para guiar al sujeto en la elección. Una persona podrá decirle al arquitecto que le proyecte una casa con más o menos habitaciones, más o menos ventanas, según su gusto personal. Pero nunca le podrá decir, alegando a la autonomía

personal, que no le haga los cimientos porque encarece demasiado el proyecto, por ejemplo.

Autonomía y control total del morir

Un punto de llegada máximo de la exaltación del principio de autonomía no es solo promover la legalización, sino hacer deseable la eutanasia. No solo hacerla posible, sino hacerla una forma más de expresión de la autonomía llevada al límite como un valor que refuerza un tipo de libertad total, posiblemente sin discernimiento. Podría llegar a pensarse que tal opción fuese una obligación voluntaria para no cargar con el cuidado, y como sentido último de la autonomía. El deslizamiento del significado de la autonomía hasta este límite se produce en el siglo XX, pues es sabido que el concepto de eutanasia, previamente desafiaba el buen morir, excluyendo lo que hoy entendemos por eutanasia. No es desdeñable cuánto se está usando un lenguaje deliberadamente equívoco, también con la palabra “dignidad”.

Bajo apariencia de promover un bien supuestamente individual, se puede colar una práctica pseudopiadosa que lleve a una situación social que beneficie económicamente a unos pocos. La moda de la eutanasia puede derivar, más que en una oleada de compasión y de respeto de la autonomía, en el derrumbamiento de esa cultura humanística que sostiene las relaciones de cuidado en la sociedad. Aunque las personas podemos tener ideas divergentes, podemos alcanzar consensos a través de diálogos libres y abiertos, sin imposición de valores, por el camino de la alianza terapéutica basada en la confianza recíproca.

El conocido analista contemporáneo Zygmunt Bauman, autor de “La sociedad líquida”, escribe: “Los individuos entran hoy en el ágora solo para encontrarse en compañía de otros individuos solitarios como ellos, y regresan a sus casas con

una soledad corroborada y confirmada”. Todos más libres y autónomos, pero todos más solos, es la consecuencia. “La vida solitaria puede ser alegre, y es probable que sea muy ajetreada, pero también está destinada a ser arriesgada y temerosa”.

Tenemos ante nosotros la necesidad de profundizar en la antropología que sustenta estas miradas cambiantes y pretendidamente humanizadoras, considerando la interdependencia radical como valor que define al ser humano. Empiezan a surgir, en efecto, movimientos y programas que pretenden hacernos caer en la necesidad de construir ciudades, sociedades... de cuidados. Somos no solo autónomos, sino interdependientes, necesitados unos de otros, para sobrevivir, para tomar decisiones, para realizarnos en libertad y responsabilidad.

Libertad no es sinónimo de autonomía. Hay un “nosotros” que reconstruir en los procesos de humanización y de ayuda mutua. Los modelos de relación de ayuda y counselling han de actualizar también sus planteamientos en este momento histórico, ajustando las derivaciones en que ha ido considerándose el concepto de autonomía a algo que supere la mera referencia a deseos, preferencias que nacen de emociones o gustos, a veces lejos del compromiso desde los valores profesados o que teóricamente se quieren realizar. Un camino se abre, por ejemplo, al aceptar la licitud de la persuasión dentro del modelo de counselling integrativo y centrado en la persona.

Llama la atención, dice el obispo italiano Vincenzo Paglia, que mientras tratamos de elaborar leyes para un final de la vida digno, deberíamos tener más anticuerpos frente a la muerte indigna de millones de personas a causa del hambre, de la guerra, de la esclavitud, del abandono terapéutico, etc. Un gran desafío para combinar lo individual y lo colectivo, la defensa de la autonomía y la justicia.

La exposición materna a edulcorantes no nutritivos, afectan el metabolismo y el microbioma de la descendencia

Verónica Sombra¹, Francisca Concha¹, Gabriel Cavada Ch², Martin Gotteland¹.

Maternal exposure to non-nutritive sweeteners impacts progeny's metabolism and microbiome

Olivier-Van Stichelen S, Rother KI, Hanover JA. Maternal Exposure to Non-nutritive Sweeteners Impacts Progeny's Metabolism and Microbiome. *Front Microbiol* 2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01360>

1. Dpto. de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

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

Como una forma de frenar el incremento de los índices de obesidad y diabetes en el mundo y más particularmente en Chile, las empresas de alimentos están incorporando cada vez más edulcorantes no calóricos (ENCs) a los alimentos y bebidas procesados, en remplazo de la sacarosa. En consecuencia, muchas mujeres en edad fértil consumen estos productos durante los periodos de embarazo y amamantamiento, sin que se conozca el impacto real de dicha exposición sobre la salud del feto y lactante. El estudio de Olivier-Van Stichelen y cols. investiga esta situación, utilizando ratones hembras que, durante su gestación y lactancia, son alimentadas con una dieta estándar adicionada con una mezcla de sucralosa y acesulfamo-K en cantidades equivalentes a su ingesta diaria admisible (IDA) o 2 veces esta. Observan que ambos ENCs son detectados en la leche de las madres y que la sucralosa y el acesulfamo-K también pueden ser encontrados en deposiciones y orinas, respectivamente, de las crías a los 14 días post-parto. Estos autores confirman, por lo tanto, que la madre puede transmitir ENCs a su progenie a través de la lactancia. Una primera consecuencia de dicha exposición (con la dosis 2xIDA) es que la ganancia de peso y la glicemia en ayuna de las crías durante el periodo de amamantamiento son menores que las de aquellas crías no expuestas. Además, los hígados de las crías expuestas muestran un aspecto similar a lo reportado en enfermedades hepáticas como el hígado graso no-alcohólico. La presencia de inflamación hepática, previamente reportada en animales consumiendo sucralosa, ha sido relacionada con alteraciones de la función mitocondrial, formación de ácidos biliares, vías de detoxificación y del balance oxidativo¹. El estudio de los metabolomas plasmáticos y fecales realizado en el presente estudio apoya la existencia de alteraciones similares. En efecto, el metaboloma plasmático y, en mayor grado, el metaboloma fecal de las crías expuestas a ENCs (cualquiera sea la dosis) difieren de aquellos de las no expuestas, siendo más específicamente afectadas las vías metabólicas implicadas en el metabolismo de aminoácidos, en particular de la glicina (implicada en la formación de glutatión y de sales biliares), y en los sistemas de detoxificación (enzimas de fase II). Dichos cambios producen la acumulación de ciertos intermediarios metabólicos capaces de dañar el hígado. Se asocian, además, con una disbiosis caracterizada por un aumento considerable del filo Firmicutes (Lachnospiraceae, Oscillospira) a expensa del filo Verrucomicrobia, representando por Akkermansia muciniphila. Esta ampliamente aceptado que este simbionte actúa como un regulador de la síntesis/degradación de mucus y de la función intestinal de barrera, además de regular fenómenos inflamatorios, probablemente a través de la proteína de adhesión Amuc_1100². Su presencia es menor en pacientes con obesidad y diabetes de tipo 2, mientras es estimulada por metformina³. Su disminución en las crías expuesta a los ENCs puede, por lo tanto, ser considerado como un efecto negativo de estos aditivos. Las alteraciones del microbioma observadas en el presente estudio son clínicamente relevantes y han sido asociadas con una mayor incidencia de obesidad y/o síndrome metabólico tanto en roedores como en humanos⁴. A pesar de las limitaciones asociadas al uso de un modelo animal y a la extrapolación de los resultados obtenidos al ser humano, este estudio es relevante

*Correspondencia: Martin Gotteland / mgottela@gmail.com
Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
Av. Independencia 1027. Santiago.

Recibido: 27-08-2019.
Aceptado: 09-09-2019.

ya que evalúa el impacto de ENC's en un grupo etario poco estudiado hasta el momento, pero de alto riesgo, los lactantes. El periodo perinatal es un periodo de alta vulnerabilidad para el ser humano y la exposición a ciertos factores ambientales puede incrementar el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas e inflamatorias durante la infancia y luego en la vida adulta, un riesgo que incluso podría ser transmitido a las siguientes generaciones. Este periodo es por lo tanto clave para realizar intervenciones destinadas a reducir el impacto negativo de dichos factores. Los hallazgos reportados por los autores se suman a una larga lista de evidencias publicadas en los últimos años y que cuestionan la inocuidad del consumo crónico de ENC's y su uso indiscriminado en alimentos y bebidas. En un contexto en que el consumo de ENC's ha aumentado en forma considerable en Chile y el mundo, estos resultados indican que es crucial realizar estudios similares en madres y lactantes que permitan hacer recomendaciones basadas en evidencias sobre el consumo de ENC's durante la gestación y lactancia.

Análisis Estadístico

Este artículo pone de manifiesto un tema importante, dada la fuerte discusión acerca de la nutrición humana, acercándonos a algunas luces en cuanto al uso de edulcorantes en la dieta, comenzando por este estudio experimental en ratas de laboratorio.

El análisis estadístico ocupado, si bien es tradicional en el ambiente estadístico, no es demasiado conocido en la literatura biomédica, salvo en las últimas publicaciones relacionadas con los análisis genéticos. Para leer este artículo e intentar una comprensión mas plena de sus preceptos, hay que tener cierto conocimiento de métodos multivariantes descriptivos que se mencionan en el análisis estadístico, cito: "Biostatistics Spearman correlation, t-test and ANOVA analysis, Principal Component Analysis and Volcano plots were performed and plotted using R. The scripts for the analysis were posted in GITHUB1." Muy probablemente el lector del ambiente médico le parezcan novedosas las metodologías de Análisis de Componentes Principales y los gráficos de volcán; obviamente en nuestro ambiente nos parecen ultra familiares

el test t-Student, la correlación de Spearman o el test ANOVA, sin embargo, no el Análisis de Componentes Principales. Al respecto es bueno ilustrar que dicha metodología se utiliza para la generación de scores con la pretensión de reducir la dimensionalidad de la información recolectada, sobre todo si hay fuertes indicios que dicha información está fuertemente correlacionada (es decir hay una fuerte dependencia de la información que se considera causal), esto siendo tan importante en la comprensión del análisis sólo se menciona y no se expone en profundidad de cuál es el cúmulo de información que fue reducida mediante esta técnica y cuales fueron los motivos para introducir la técnica, en la figura 4 B, se muestra un leve resultado de la metodología, pero se descifra luego de una lectura muy acuciosa del artículo.

Se menciona que el análisis de datos se realizó en el programa R, cuyo uso es ampliamente practicado por comunidades del ambiente docente de la estadística, pero aun carece de una validación por los grandes organismos rectores de la investigación biomédica (FDA por ejemplo), por lo que el artículo parece más un ejercicio docente que una comunicación científica, añadiendo el hecho de que los resultados no se dan en el mismo orden que la profesión de objetivos, lo que dificulta su lectura. Partí calificando el tema como relevante, sin embargo me deja la sensación de conclusiones débiles respecto a las expectativas que puede hacerse el lector.

Referencias

1. Bian X, Chi L, Gao B, Tu P, Ru H, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Front Physiol* 2017; 8: 487. doi: 10.3389/fphys.2017.00487.
2. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019; 25: 1096-1103.
3. Pascale A, Marchesi N, Govoni S, Coppola A, Gazzaruso C. The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 49: 1-5.
4. Schneeberger M, Everard A, Gómez-Valadés AG, Matamoros S, Ramirez S, Delzenne NM, Gomis R, Claret M, Cani PD. *Akkermansia muciniphila* inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Sci Rep*. 2015 nov 13; 5: 16643.

Instrucciones a los autores

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 pie 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 identificación de autor debe completarse con un número arábigo 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.soched.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 atinentes 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

Instrucciones a los autores

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 separan 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 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, López BQ y 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 contruidos 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.

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

Instrucciones a los autores

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 separan 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.

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 _____

Declaración de aceptación de autoría

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

Instrucciones a los autores

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	mm3
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, Dihidroxi-fenilalanina	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	PrI
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasas ácidas	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

Abreviaturas a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasa alcalinas	F AI	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		
National 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.