

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Palabras del Presidente
Pedro Pineda B.

Caso Clínico

Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features o NIFTP). En qué estamos hoy, a propósito de un caso
Patricio Salman M, Iván Salazar S, Antonieta Solar.

Adenoma hipofisario ectópico del seno esfenoidal persistente tras cirugía manejado con tratamiento conservador
María Martínez G, Pablo Trincado A, María Elena López A.

Hiperkalemia postoperatoria en Síndrome de hueso hambriento post-paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica terminal
Magdalena Fuenzalida P, Dalay Purto H, Clara Rioseco R, Sofía Kutscher C, María Paz Amenábar M, Rodrigo Tagle V, Aquiles Jara C.

Artículo Original

Variación de dosis de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides post implementación de guías ATA 2015
Lucas Fuenzalida M, Tomás González A, Marcelo Portilla R, Patricio Gac E, Francisco Rodríguez M, Patricio Cabané T, Daniel Rappoport W.

Hipertiroidismo en personas mayores de 65 Años. Serie de casos de un hospital universitario
Alejandra Lanás M, Macarena Yevenes O, Gabriel Ramírez L, Valeria Cepeda O, Natalia García S, Daniela Avila O, Ángela Garrido M, Cristian Aguilar D, Francisco Cordero A, Gabriel Castro M, Ademir Estrada F, Pedro Pineda B.

Artículo de Revisión

Diabetes mellitus y Covid-19. Epidemiología, fisiopatología, manejo ambulatorio e intrahospitalario. Revisión
Patricio Salman M, Patricia C. Gómez G, Néstor Soto I.

Ética, Humanismo y Sociedad

Duelo ambiguo
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

El Síndrome circadiano: es el Síndrome metabólico y ¡mucho más!!
Raquel Burrows, MD, Paulina Correa, PhD.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Words of the president
Pedro Pineda B.

Clinical Case

Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). We are we today, about a case
Patricio Salman M, Iván Salazar S, Antonieta Solar.

Ectopic pituitary adenoma in the sphenoid sinus persistent after surgery managed with conservative treatment
María Martínez G, Pablo Trincado A, María Elena López A.

Hyperkalemia-associated Hungry Bone Syndrome post-parathyroidectomy in End-Stage Renal Disease
Magdalena Fuenzalida P, Dalay Purto H, Clara Rioseco R, Sofía Kutscher C., María Paz Amenábar M., Rodrigo Tagle V, Aquiles Jara C.

Original Articles

Variation of radioiodine dose in patients with differentiated thyroid cancer after implementation of the ATA 2015 guidelines
Lucas Fuenzalida M, Tomás González A, Marcelo Portilla R., Patricio Gac E, Francisco Rodríguez M, Patricio Cabané T, Daniel Rappoport W.

Thyrotoxicosis in the elderly. Case series report from a university hospital
Alejandra Lanás M, Macarena Yevenes O, Gabriel Ramírez L, Valeria Cepeda O, Natalia García S, Daniela Avila O, Ángela Garrido M, Cristian Aguilar D, Francisco Cordero A, Gabriel Castro M, Ademir Estrada F, Pedro Pineda B.

Review Article

Diabetes mellitus and Covid-19. Epidemiology, pathophysiology, outpatient and inpatient management. Review
Patricio Salman M, Patricia C. Gómez G, Néstor Soto I.

Ethics, Humanism and Society

Ambiguous Duel
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more!
Raquel Burrows, MD, Paulina Correa, PhD.

Instructions to authors

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

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

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

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

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

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

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Producción

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

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

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

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

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

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas
Dr. Luis Mauricio Hurtado L.
Dr. Camilo Jiménez
Dr. José Alfredo Martínez
Dr. Rodolfo Rey
Dr. Alfredo Reza Albarrán
Dr. Juan Francisco Santibáñez
Dr. Manuel Serrano-Ríos

Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides. Hospital
General de México. D.F. México.
Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna. The University of
Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.
Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina.
Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México.
Professor of Research Institute for Medical Research. University
of Belgrade. Belgrado, Serbia.
Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España.

Fundada el 4 de junio de 1958

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

Directorio Noviembre 2018- Noviembre 2020

Presidente

Dr. Pedro Pineda B.

Past Presidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Vicepresidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Secretaria General

Dra. María Isabel Hernández C.

Tesorera

Dra. María Soledad Hidalgo V.

Directores

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

Dr. Cristian Carvajal M. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

Dr. Félix Vásquez R. (Representante Área Occidente)

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

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

Dra. Maritza Vivanco J. (Representante Pediatría)

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

Dr. Iván Quevedo L. (Representante GES)

Dra. Cecilia Vargas R. (Representante Área Norte)

Invitado

Dr. Javier Vega V. (Representante Becados)

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial 143

Palabras del Presidente
Pedro Pineda B.

Caso Clínico 145

Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features o NIFTP). En qué estamos hoy, a propósito de un caso
Patricio Salman M, Iván Salazar S, Antonieta Solar.

Adenoma hipofisario ectópico del seno esfenoidal persistente tras cirugía manejado con tratamiento conservador 150
María Martínez G, Pablo Trincado A, María Elena López A.

Hiperkalemia postoperatoria en Síndrome de hueso hambriento post-paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica terminal 154
Magdalena Fuenzalida P., Dalay Purto H, Clara Rioseco R, Sofía Kutscher C, María Paz Amenábar M, Rodrigo Tagle V, Aquiles Jara C.

Artículo Original 159

Variación de dosis de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides post implementación de guías ATA 2015
Lucas Fuenzalida M, Tomás González A, Marcelo Portilla R, Patricio Gac E, Francisco Rodríguez M, Patricio Cabané T, Daniel Rappoport W.

Hipertiroidismo en personas mayores de 65 Años. Serie de casos de un hospital universitario 166
Alejandra Lanás M, Macarena Yevenes O, Gabriel Ramírez L, Valeria Cepeda O, Natalia García S, Daniela Avila O, Ángela Garrido M, Cristian Aguilar D, Francisco Cordero A, Gabriel Castro M, Ademir Estrada F, Pedro Pineda B.

Artículo de Revisión 170

Diabetes mellitus y Covid-19. Epidemiología, fisiopatología, manejo ambulatorio e intrahospitalario. Revisión
Patricio Salman M, Patricia C. Gómez G, Néstor Soto I.

Ética, Humanismo y Sociedad 177

Duelo ambiguo
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada 179

El Síndrome circadiano: es el Síndrome metabólico y ¡mucho más!!
Raquel Burrows, MD, Paulina Correa, PhD.

Instrucciones a los autores 181

Content

Editorial
Words of the president
Pedro Pineda B.

Clinical Case
Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). We are we today, about a case
Patricio Salman M, Iván Salazar S, Antonieta Solar.

Ectopic pituitary adenoma in the sphenoid sinus persistent after surgery managed with conservative treatment
María Martínez G, Pablo Trincado A, María Elena López A.

Hyperkalemia-associated Hungry Bone Syndrome post-parathyroidectomy in End-Stage Renal Disease
Magdalena Fuenzalida P, Dalay Purto H, Clara Rioseco R, Sofía Kutscher C, María Paz Amenábar M, Rodrigo Tagle V, Aquiles Jara C.

Original Articles
Variation of radioiodine dose in patients with differentiated thyroid cancer after implementation of the ATA 2015 guidelines
Lucas Fuenzalida M, Tomás González A, Marcelo Portilla R, Patricio Gac E, Francisco Rodríguez M, Patricio Cabané T, Daniel Rappoport W.

Thyrotoxicosis in the elderly. Case series report from a university hospital
Alejandra Lanás M, Macarena Yevenes O, Gabriel Ramírez L, Valeria Cepeda O, Natalia García S, Daniela Avila O, Ángela Garrido M, Cristian Aguilar D, Francisco Cordero A, Gabriel Castro M, Ademir Estrada F, Pedro Pineda B.

Review Article
Diabetes mellitus and Covid-19. Epidemiology, pathophysiology, outpatient and inpatient management. Review
Patricio Salman M, Patricia C. Gómez G, Néstor Soto I.

Ethics, Humanism and Society
Ambiguous Duel
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature
The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more!
Raquel Burrows, MD, Paulina Correa, PhD.

Instructions to authors

Palabras del Presidente

Words of the president

Tal como lo hice al inaugurar mi gestión como presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), agradezco la oportunidad que el Editor de la Revista SOCHED me ha otorgado para dirigirme a sus lectores.

Estos dos años han visto el desarrollo de acontecimientos que han provocado cambios vertiginosos y muy significativos en el quehacer del país y de nuestra Sociedad Científica, que sólo el paso del tiempo permitirá evaluar adecuadamente.

Los desafíos que hemos enfrentado, nos han permitido reflexionar sobre el sentido de nuestra sociedad en general, y también en el rol que SOCHED debe desempeñar en los procesos que nos atañen directamente.

Durante mi gestión, y con el apoyo constante de la Directiva y del Directorio de SOCHED, se han desarrollado iniciativas inclusivas destinadas a favorecer la participación de las distintas áreas que convergen en nuestra Sociedad. Esto se ha hecho realidad en las tareas de Educación Continua para profesionales especialistas y no especialistas, en las actividades con becados de especialidad, en las iniciativas originadas en el seno de SOCHED frente a las autoridades de Salud, y en la participación de sus socios en distintas instancias gubernamentales que tienen por objetivo primordial el intentar mejorar la salud de nuestra población.

Un ejemplo de los esfuerzos por mantener las actividades de Educación Continua fue el inédito desarrollo de nuestro XXX Congreso SOCHED, que pese a las dificultades por todos conocidas, pudo llevarse a cabo exitosamente gracias a la enorme colaboración de los asistentes, docentes e investigadores, que depositaron su confianza en SOCHED para llevar a cabo esta difícil tarea. Un reconocimiento especial por esta gran labor es el que merece quien fue su Secretario Ejecutivo, el Dr. Félix Vásquez.

Las lecciones aprendidas en este proceso sin duda permitirán que nuestro XXXI Congreso SOCHED, a realizarse en noviembre y encabezado por su Secretaria Ejecutiva la Dra. Carolina Pérez, sea de alta calidad y aún más interactivo, permitiendo un contacto virtual pero más cercano entre sus asistentes.

Otro aspecto que me permito resaltar ha sido el desarrollo de la interacción tanto con profesionales no especialistas como con pacientes a través de nuestras redes sociales, las que han permitido mantener el contacto más cercano con ellos en estos difíciles tiempos de distanciamiento físico. En esta labor se ha destacado también nuestra Secretaria General, la Dra. María Isabel Hernández y el Comité de página web.

Las actividades de investigación financiadas por SOCHED han permitido el desarrollo de numerosos proyectos, donde la labor del Comité de Investigación encabezado por la Dra. Cecilia Johnson ha sido fundamental. Sin duda el desarrollo futuro de estos proyectos colaborará en la formación de un sólido núcleo de investigadores en Endocrinología y Diabetes de gran importancia a nivel nacional.

Como una forma de ampliar los horizontes de nuestros Socios fuera de nuestras fronteras, se han mantenido los apoyos para asistencia a Congresos y Estadías Breves en el extranjero, creándose además la categoría de Estadías Prolongadas. Pese a las dificultades actuales en los desplazamientos internacionales, estas iniciativas beneficiaron a muchos socios durante 2019. De la misma forma, se han reforzado los contactos internacionales con otras Sociedades Científicas y Federaciones como IDF, ISE, IOF, FELAEN y SEEN

Pese a los difíciles momentos que vive nuestro país, la solidez de las bases de SOCHED y una dedicada gestión de su Tesorera Dra. María Soledad Hidalgo, han permitido mantener la sustentabilidad y crecimiento de nuestra Sociedad.

La labor ha sido intensa, pero llena de satisfacciones, lo que permite augurar y desear el mayor de los éxitos en su gestión al futuro presidente de SOCHED, Germán Iñiguez. Sin duda sabrá recibir el testigo de tantos y tantos que me han precedido y conducir a SOCHED a un promisorio futuro.

Un gran abrazo a todos

Dr. Pedro Pineda B.



Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features o NIFTP). En qué estamos hoy, a propósito de un caso

Patricio Salman M¹, Iván Salazar S², Antonieta Solar³.

Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). We are we today, about a case

Resumen: Es bien conocido que ha existido en las últimas décadas un incremento en los casos de cáncer diferenciado de tiroides, especialmente los microcarcinomas. Diversos factores han contribuido a pesquisar pequeños cánceres como el aumento de la disponibilidad de exámenes imagenológicos. Estos pequeños cánceres tiroideos pueden tener un comportamiento no agresivo y no producir letalidad; esto es lo que se conoce como sobrediagnóstico. Esto último tiene implicancias tanto médicas como económicas por terapias agresivas. Así, desde el año 2015, un grupo de expertos cambia la nomenclatura en anatomía patológica del carcinoma papilar tiroideo variante folicular encapsulado (NIEFVPTC de sus siglas en inglés) por Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP de sus siglas en inglés). Este cambio se basó en un estudio de Nikiforov donde los NIEFVPTC no tenían efectos adversos ni mortalidad en su seguimiento. Así, la intención inicial del cambio de nomenclatura es eliminar la palabra cáncer y evitar los sobreatamientos innecesarios. Presentamos un caso clínico de una paciente que se sometió a cirugía por un nódulo tiroideo clasificado Bethesda III donde la biopsia definitiva posterior a cirugía evidenció que se trataba de un NIFTP. A raíz de este caso analizamos la literatura hasta la fecha de esta nueva entidad y hacemos un repaso histórico de los carcinomas papilares tiroideos variante folicular. Además, desarrollamos nuevas interrogantes que se plantean desde este nuevo diagnóstico anatomopatológico, de cómo sospecharlo previo a una cirugía, cuál es la cirugía de elección, y cómo debiera ser el seguimiento una vez diagnosticado. Palabras clave: Carcinoma papilar tiroideo; Microcarcinoma; NIEFVPTC; NIFTP.

Abstract: It is well known that there has been an increase in cases of differentiated thyroid cancer in recent decades, especially microcarcinomas. Several factors have contributed to diagnose small cancers such as the increased availability of imaging tests. These small thyroid cancers can have a non-aggressive behavior and not cause lethality, this is what is known as overdiagnosis. The latter has medical as well as economic implications for aggressive therapies. Thus, since 2015, a group of experts has changed the nomenclature in pathological anatomy of encapsulated variant papillary thyroid carcinoma (NIEFVPTC) for non-invasive thyroid follicular neoplasia with papillary nuclear characteristics (NIFTP). This change was based on a Nikiforov study where the NIEFVPTC had no adverse effects or mortality in their follow-up; thus, the initial intention of the nomenclature change is to eliminate the word cancer and avoid unnecessary over-treatments. We present a clinical case of a patient who underwent surgery for a thyroid nodule classified Bethesda III where the definitive biopsy after surgery showed that it was a NIFTP. Following this case,

1. Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.
2. Jefe Unidad Anatomía Patológica Hospital Las Higueras. Concepción, Chile.
3. Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Concepción, Chile.

*Correspondencia:
Patricio Salman Mardones
psalman@udec.cl
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Chacabuco con Janequeo s/n, 4to piso. Barrio Universitario. Concepción.
Teléfono: (41) 2204921

Sin financiamiento. Sin conflicto de interés.

Recibido: 25-05-2020
Aceptado: 04-07-2020

CASO CLÍNICO

we analyze the literature to date of this new entity and make a historical review of the follicular variant papillary thyroid carcinomas. In addition, we develop new questions that arise from this new pathological diagnosis, how to suspect it prior to surgery, what is the surgery of choice, and what should the follow-up once diagnosed.
Keywords: Microcarcinoma; NIEFVPTC; NIFTP; Papillary thyroid carcinoma.

Introducción

Existe evidencia de un aumento de pesquisa de carcinomas papilares diferenciados. Muchos de ellos, son microcarcinomas que pueden tener un comportamiento no agresivo y no producir letalidad; esto es lo que se conoce como sobrediagnóstico. El 2015 se cambió la nomenclatura del NIEFVPTC por NIFTP para eliminar la palabra cáncer y evitar sobretratamientos innecesarios. Presentamos el caso clínico de una paciente con este último diagnóstico y desarrollamos los desafíos diagnósticos y terapéuticos de esta nueva entidad.

Caso clínico

Paciente género femenino, 36 años, enfermera. Consulta el año 2018 por aumento volumen cervical indoloro, lateralizado a izquierda, de un mes de evolución. Sin antecedentes personales mórbidos previos, sin exposición a radioterapia externa previa. Hermana con hipotiroidismo primario. Sin uso de medicamentos. Al examen físico destacaba nódulo tiroideo palpable, móvil, no doloroso, no adherido a planos profundos, sin adenopatías palpables. Resto del examen físico normal. Se realizó ecografía tiroidea que evidenció “un nódulo tiroideo izquierdo con transformación quística excéntrica la cual posee otra imagen nodular en su interior parcialmente vascularizada de 20x12x19 mm” (Figura 1). Bioquímica con TSH 0,33 (VN 0,3-5,0), T4 libre 0,92 (VN 0,7-2,0), anticuerpo AntiTPO < 60, anticuerpo antitiroglobulina < 30. Se realizó biopsia PAF con resultado “Hallazgos corresponden a atipias de significado indeterminado (Bethesda III)”. Se discutió alternativas a seguir con paciente, y debido a una alta aprehensión personal quiso someterse de una tiroidectomía total. Un primer informe de la biopsia definitiva mostró “lesión quística de pared fibrosa de 2x1,7 cm y con nódulo central de 1,3 cm correspondiente a Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto”. Una segunda revisión de la biopsia la reclasificó en “Neoplasia folicular tiroidea no invasiva con características nucleares de tipo papilar (NIFTP)” (Figura 2). La paciente evoluciona en forma favorable posterior a cirugía, con sustitución de levotiroxina, y no recibió yodo radioactivo.

Discusión

Existe un importante incremento en las últimas décadas de cáncer de tiroides, especialmente de microcarcinomas. Son diversos factores los que han hecho pesquisar pequeños cánceres asintomáticos, muchos de ellos no letales, lo que se conoce como sobrediagnóstico. En global se estima un sobrediagnóstico de 470 mil mujeres y 90 mil hombres en 2 décadas en 12 países estudiados. Algunas consecuencias del sobretratamiento en cáncer de tiroides son altos costos

económicos, stress psicológico/QoL, seguimientos prolongados y terapias agresivas (tiroidectomías totales, hipoparatiroidismos post quirúrgicos, lesión de nervio recurrente, efectos secundarios del yodo radioactivo). Varios países tienen documentado el aumento del diagnóstico de cáncer de tiroides por mayor screening, siendo el caso de Korea del Sur el de mayor demostración de ello, pero la literatura muestra que paralelo a esta mayor pesquisa, la mortalidad se mantiene estable^{1,2,3}.

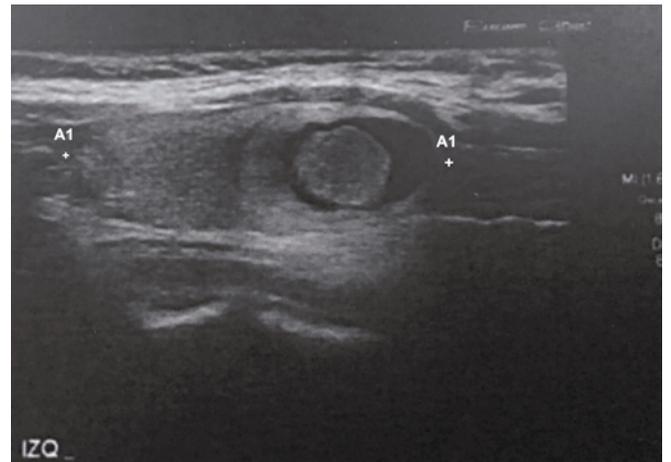


Figura 1: Ecografía tiroidea paciente. Nódulo tiroideo izquierdo con transformación quística excéntrica la cual posee otra imagen nodular, de 20x12x19 mm.

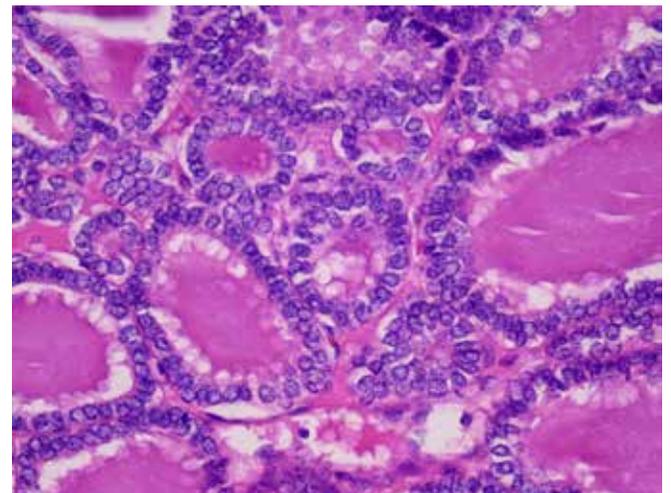


Figura 2: Biopsia paciente. Tinción Hematoxilina Eosina. Aumento 400 X. Descripción: Se observa una lesión de patrón folicular con núcleos con características de tipo papilar.

Historia del Cáncer Papilar Tiroideo Variante Folicular (FVPTC)

Hacia el año 2000, el FVPTC fue reconocido como una entidad “problemática” dada la falta de criterios claros para las características nucleares requeridas para hacer el diagnóstico, y además, una escasa reproducibilidad entre patólogos para una misma muestra (10-53%). The Chernobyl Pathologists Group propuso una clasificación para tumores encapsulados con características nucleares cuestionables: “tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto”⁴.

En las décadas anteriores la manera de diagnosticar cáncer papilar de tiroides (PTC) y cáncer folicular de tiroides (FTC) cambió de un patrón arquitectural a uno de características nucleares. Así, cada vez cobró más importancia los cambios nucleares para el diagnóstico de cáncer papilar tiroideo⁵.

El FVPTC fue descrito inicialmente por Lindsay en 1960 como un tumor de crecimiento folicular, con características nucleares similares a PTC y diseminación linfática similar a PTC. En las siguientes décadas, el grado de atipia nuclear para hacer diagnóstico de FVPTC se fue volviendo menos estricto, apareciendo tumores con el patrón nuclear de FVPTC pero sin invasión o infiltración. Así, el número de FVPTC se incrementó dramáticamente (en algunos estudios pasó de un 10 a un 25% de todos los PTC)⁵.

En el año 2006 Liu et al publicó un estudio que categorizó al FVPTC en IFVPTC (infiltrativo) y en EFVPTC (encapsulado), y su vez el EFVPTC fue subclasificado en EFVPTC invasivo y en EFVPTC no invasivo^{4,5}.

¿Cómo surge y qué significa NIFTP?

En el año 2015, un grupo de expertos en tiroides (24 patólogos, 2 endocrinólogos, 1 cirujano, 1 bioestadístico y 1 representante de los pacientes y 1 psiquiatra) se reunieron para revisar la nomenclatura del EFVPTC. Así, en el año

2016 publicaron su artículo donde evaluaron 109 pacientes en forma retrospectiva con EFVPTC que fueron tratados con cirugía sin tratamiento con yodo radioactivo y con seguimiento promedio de 13 años. En este trabajo se establecieron criterios diagnósticos para EFVPTC (criterios mayores, menores y de exclusión del punto de vista histológico) y además evaluaron en 2 grupos los EFVPTC (EFVPTC invasivo y en EFVPTC no invasivo) su comportamiento y pronóstico. En este último punto se demostró que durante el seguimiento no hubo efectos adversos ni mortalidad en el grupo EFVPTC no invasivo, a diferencia del grupo EFVPTC invasivo. Por tanto, sugirieron el cambio de nomenclatura de EFVPTC no invasivo a NIFTP y además crearon los primeros criterios histológicos para NIFTP y además de un score nuclear para tipo papilar (score de 0 a 3)⁶. Al año siguiente, en el 2017 la WHO incorpora al NIFTP dentro de la clasificación de tumores tiroideos⁷ (Tabla 1). Finalmente, lo que se busca con la nueva clasificación es que si un EFVPTC invade vasos o infiltra la cápsula se denomine EFVPTC, pero si no lo hace cambie a NIFTP, eliminando la palabra cáncer del diagnóstico histológico⁸.

Implicancias del NIFTP

El cambio de NIEFVPTC por NIFTP es eliminar la palabra cáncer y disminuir los sobretratamientos innecesarios, por tratamientos más proporcionales. Así, distintos autores han evaluado cómo cambia el riesgo de cáncer de las biopsias de nódulos tiroideos con el sistema Bethesda en las categorías indeterminadas y malignas. Una revisión evaluó que en el caso de la “atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado” (AUS/FLUS) su riesgo de cáncer baja entre un 4,9-45%. En el caso de “sospecha de lesión folicular/lesión folicular” (SFN/FN) baja el riesgo de cáncer entre un 10-36%. Incluso la categoría “sospecha malignidad” (SM) baja su riesgo de cáncer entre un 13,5-48%⁹.

Tabla 1. Clasificación de la WHO 2017 de tumores tiroideos foliculares.

		Invasión vascular/capsular		
		Presente	Cuestionable/ incompleta	Ausente
Rasgos nucleares tipo PTC	Presente	PTC variante folicular	Tumor bien diferenciado de potencial maligno incierto (WDT-UMP)	NIFTP
	Cuestionable/ incompleta	Carcinoma bien diferenciado, NOS		
	Ausente	Carcinoma folicular	Tumor folicular de potencial maligno incierto (FT-UMP)	Adenoma folicular

CASO CLÍNICO

Uno de los aspectos controversiales con NIFTP es si es posible diseminación con este diagnóstico. Una revisión vio que esta posibilidad se podía dar entre un 0% a 8%, principalmente compromiso nodal metastásico¹⁰. No obstante, estos compromisos han sido cuestionados dado que esos estudios no todos evaluaron en forma completa el tumor (por tanto, no pudiendo descartar en alguna parte algún tipo de invasión), uno de los estudios mostró un caso que tenía margen de resección positivo, otro caso ocurrió con la mutación BRAF V600E y en otros casos habían metástasis nodales en un cáncer concomitante a un NIFTP en la misma muestra. Por tanto, algunos autores sugieren que las metástasis linfonodales o a distancia son incompatibles con el diagnóstico de NIFTP⁴.

Dado lo anterior, el NIFTP Working Group propone una modificación a los criterios originales de Nikiforov, fundamentalmente que no debe haber papilas verdaderas y reemplazar "true papillae <1%" por "no true papillae". Con esto se busca criterios más estrictos en términos que no se clasifiquen tumores como NIFTP con un potencial de agresividad mayor.

Finalmente, si se excluye como carcinoma a los NIFTP, podría aumentar la tasa de parámetros histológicos de mayor riesgo en los PTC restantes⁴. Así, un estudio evidenció que después de eliminar los NIFTP de los PTC hay una disminución del grupo de bajo riesgo según ATA¹¹. Por tanto, los restantes FVPTC podrían en conjunto no tener un comportamiento necesariamente indolente o de baja agresividad dado que si se excluyen los NIFTP disminuye en este grupo un número de tumores que son en sí mismos no agresivos y en teoría no cáncer como son los NIFTP. Esto deberá aclararse con nuevos estudios, ahora prospectivos.

Diagnóstico de NIFTP ¿Puede realizarse previo a la cirugía?

El NIFTP es un diagnóstico quirúrgico, por tanto, el desafío es intentar predecirlo previo a la cirugía. Las herramientas para el diagnóstico preoperatorio son la ecografía preoperatoria, PAF y estudios moleculares. Si bien, ninguna herramienta por sí sola o en conjunto puede asegurar el diagnóstico de NIFTP, el estudio integrado pudiera entregar una conducta quirúrgica razonable¹⁰.

- Ecografía tiroidea: en general, los NIFTP son nódulos de sospecha ecográfica de malignidad baja-intermedia, hipo o isoecogénicos, bordes bien circunscritos y ausencia de calcificaciones. Algunos NIFTP pueden tener halo hipoecogénico completo¹⁰.
- Citología (PAF): Según la 4ta edición de la clasificación de la WHO no se puede establecer una distinción completa entre NIFTP y PTC. No obstante, la mayoría de los NIFTP caen en categorías de riesgo Bethesda intermedio. AUS/FLUS (Bethesda III) corresponde a un 15% de los NIFTP, FN/SFN (Bethesda IV) un 56% y SUS (Bethesda V) un 27%⁷. Por otro lado, no se puede hacer una diferencia categórica entre NIFTP e IEFVPTC dado la similitud nuclear. No obstante, un estudio analizó una serie de casos de NIFTP y IEFVPTC encontrando que los núcleos de los NIFTP fueron más pequeños y

menos irregulares que IEFVPTC¹². Un score nuclear 3 (rasgos nucleares pronunciados de PTC) es muy poco probable de ser un NIFTP¹³.

- Marcadores moleculares: de poder contar con ellos, en particular en biopsias de riesgo intermedio (Bethesda III/IV) pudieran ayudar a una aproximación. Esto es porque los NIFTP tienen genes asociados principalmente a RAS, y otros como PAX8-PPAR γ , TERTp y BRAF K601E; mientras que el PTC clásico está asociado a BRAFV600E^{9,5}.

Conducta frente el NIFTP

Tal como se mencionó, lo ideal y el desafío es intentar predecir el NIFTP antes de la cirugía. Hasta ahora no hay evidencia sobre el manejo de esta neoplasia dado que la literatura en su mayoría es retrospectiva y faltan estudios prospectivos. No obstante, se pueden sacar algunas recomendaciones de la literatura existente.

Respecto al tipo de cirugía, la lobectomía o hemitiroidectomía es razonable, evitando cirugías más invasivas con mayor riesgo quirúrgico.

Por otro lado, no estaría indicada la terapia con yodo radioactivo posterior.

Si el NIFTP mide más de 4 cm la conducta debiera ser la misma, dado que hay reportes con ese tamaño y no cambia la evolución.

Hay pocas recomendaciones oficiales en la literatura, la ATA el 2017 propone que "el diagnóstico de NIFTP es una neoplasia de excelente pronóstico, pero que no hay claridad de cómo el paciente debiera ser monitorizado y recomienda que debiera ser como de un cáncer de bajo riesgo, hasta no tener estudios prospectivos"¹⁵. La AACE/ACE el 2017 propone "que se debe explicar al paciente que el diagnóstico de NIFTP no significa "tumor benigno" sino una "neoplasia de bajo riesgo" y que una hemitiroidectomía es adecuada como cirugía, y en cuanto al seguimiento dado la falta de datos no propone recomendaciones basadas en evidencia y cada caso ser evaluado en forma individual"⁸. Recientemente, Ferris et al propone que el paciente todavía debiera seguirse anualmente con medición de marcadores tumorales (tiroglobulina y anticuerpos antitiroglobulina) y ocasionalmente a ecografía cervical para detección de recurrencia tumoral¹⁵. Esta última postura, va en cierta manera en contra del sentido del cambio de nomenclatura eliminando la palabra cáncer y evitar tanto tratamientos agresivos como seguimientos intensivos, tal como lo expresan algunos autores¹⁶.

En resumen, presentamos el caso de una paciente con un NIFTP que plantea a la fecha varios desafíos diagnósticos y de manejo, y que se necesitan estudios prospectivos para aclarar la significancia de esta nueva neoplasia.

Referencia

- Fagin JA, Wells Jr SA. *Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. N Engl J Med.* 2016; 375: 1054-1067.
- Davies L, Welch HG. *Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA.* 2006; 295: 2164-2167.
- Davies L, Welch HG. *Thyroid cancer survival in the United States:*

- observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136: 440-444.
4. Hung YP, Barletta JA. A user's guide to non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Histopathology.* 2018; 72: 53-69.
 5. Tallini G, Tuttle RM, Ghossein RA. The history of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 15-22.
 6. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, Baloch ZW, Basolo F, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol.* 2016; 2(8): 1023-1029.
 7. Kakudo K, El-Naggar AK, Hodak S, Khanafshar E, Nikiforov YE, et al. Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) in thyroid tumor classification. *Pathology International.* 2018; 68: 327-333.
 8. Baloch ZW, Harrell RM, Brett EM, Randolph G, Garber JR. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state commentary: Managing thyroid tumors diagnosed as noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Endocr Pract.* 2017; 23: 1153-1158.
 9. Amendoeira I, Maia T, Sobrinho-Simoes M. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP): impact on the reclassification of thyroid nodules. *Endocrine related cancer.* 2018; 25: R247-R258.
 10. Range DE, Jiang XS. An update on noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Curr Opin Oncol.* 2018; 30(1): 1-7.
 11. Wong KS, Strickland KC, Angell TE, et al. The flip side of NIFTP: an increase in rates of unfavorable histologic parameters in the remainder of papillary thyroid carcinomas. *Endocr Pathol.* 2017; 28: 171-176.
 12. Bizzarro T, Martini M, Capodimonti S, et al. The morphologic analysis of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) on liquid based cytology: some insights of their identification in our institutional experience. *Cancer.* 2016; 124: 699-710.
 13. Rossi ED, Faquin WC. NIFTP revised: Chronicle of a change foretold. *Cancer cytopathol.* 2018; 126(11): 897-901.
 14. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, Bible KC, Caturegli P, et al. American thyroid association guidelines on the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without invasion to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Thyroid.* 2017; 27(4): 481-483.
 15. Ferris RL, Nikiforov Y, Terris D, et al. AHNS series: do you know your guidelines? AHNS endocrine section consensus statement: state-of-the-art thyroid surgical recommendations in the era of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features. *Head Neck.* 2018; 40: 1881-1888.
 16. Rosario PW. Follow-up of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP). *Head Neck.* 2019; 41(3): 833-834.

CASO CLÍNICO

Adenoma hipofisario ectópico del seno esfenoidal persistente tras cirugía manejado con tratamiento conservador

María Martínez G¹, Pablo Trincado A², María Elena López A².

Ectopic pituitary adenoma in the sphenoid sinus persistent after surgery managed with conservative treatment

Resumen: Los adenomas hipofisarios ectópicos (EPA) constituyen un reto diagnóstico, dada su escasa prevalencia y variada presentación en la que puede incluirse un síndrome de hipersecreción de hormonas hipofisarias. La clínica suele ser larvada e inespecífica, no presentan ninguna característica radiológica diferencial y el diagnóstico habitualmente es anatomopatológico. Sin embargo, a pesar de ser tumores benignos, pueden presentar un comportamiento agresivo, con invasión ósea y difícil resección completa, por lo que un diagnóstico de sospecha precoz podría resultar en un tratamiento más eficaz y con un menor número de complicaciones. Presentamos el caso de una paciente con un adenoma hipofisario ectópico silente en el seno esfenoidal con inmunohistoquímica positiva para Hormona de crecimiento (GH) y prolactina que presentaba restos tumorales tras la intervención quirúrgica y ha sido manejada con tratamiento médico conservado, con buenos resultados. **Palabras clave:** Adenoma hipofisario; Cabergolina; Seno esfenoidal; Tumor ectópico.

Abstract: Ectopic pituitary adenomas constitute a diagnostic challenge, given their low prevalence and varied presentation in which a pituitary hormone hypersecretion syndrome may be included. Clinical symptoms are usually latent and nonspecific, they have no differential radiological characteristics and the diagnosis is usually anatomopathological. However, despite being benign tumors, they can exhibit aggressive behavior, with bone invasion and difficult complete resection, so a diagnosis of early suspicion could result in more effective treatment and fewer complications. We present the case of a patient with a silent ectopic pituitary adenoma in the sphenoid sinus with positive immunohistochemistry for Growth Hormone (GH) and prolactin who had tumor remnants after surgery and was managed with conservative medical treatment, with good results.

Keywords: Cabergoline; Ectopic tumor; Pituitary adenoma; Sphenoid sinus.

1. Unidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Barbastro. Huesca. España
2. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

*Correspondencia:
María Martínez García
mariamartinez1109@gmail.com
Teléfono: 974249000
Dirección: Carretera Nacional 240, s/n,
22300 Barbastro, Huesca. España.

Recibido: 29-05-2020
Aceptado: 18-07-2020

Caso clínico

Mujer de 70 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Acude a su médico por sensación de mareo e inestabilidad de larga evolución, con aumento de intensidad en los últimos meses, así como dolor peri orbitario derecho de un año de evolución, sin disminución de la agudeza visual, náuseas ni vómitos. La paciente no refería galactorrea ni presentaba fenotipo de acromegalia. Dada la persistencia de la clínica y la ausencia de mejoría tras tratamiento con sulpirida y betahistina, se solicita TAC cerebral, en el que se objetiva una ocupación del seno esfenoidal derecho, de morfología nodular, que podría corresponder a un pólipo.

CASO CLÍNICO

La TAC de senos paranasales confirma una tumoración de 13x10x15 mm en seno esfenoidal derecho, en íntimo contacto con carótida interna supraclinoidea, con erosión de pared posterior de seno esfenoidal, sin invasión intracraneal.

Posteriormente, la resonancia magnética (RM) muestra una silla turca "parcialmente vacía", elongación de la carótida interna derecha en el segmento cavernoso, y por delante de la elongación y de la silla turca, una formación nodular de partes blandas, isointensa en T1 y T2, de 13x10x10 mm. Su morfología es regular, estructura homogénea y se realiza también de forma homogénea tras la inyección del contraste, con una base de implantación sobre el tabique interesfenoidal y crecimiento en el interior del seno esfenoidal derecho sin extensión hacia la silla turca ni senos cavernosos (Figura 1). Se decide resección endoscópica nasosinusal de la lesión realizando previa esfenoidotomía.

El diagnóstico anatomopatológico fue de adenoma hipofisario ectópico, de 12 mm, que contactaba con bordes y con inmunohistoquímica positiva frente a prolactina y HGH-GH, además de a CKAE1-AE, CK8/18, CD56, cromogranina y sinaptofisina.

Es derivada a Endocrinología donde se realiza estudio hormonal hipofisario que no demuestra alteración: TSH 1,09

$\mu\text{U/mL}$ (0,38-5,33), T4 Libre 0,75 ng/dL (0,58-1,64), LH 27,41 mUI/mL (postmenopausia 10,87- 58,64), FSH 86,25 mUI/mL (postmenopausia 16,74-113,59), prolactina 8,91 ng/mL (2,74-19,64), cortisol 17,14 $\mu\text{g/dL}$ (5-25), ACTH 28,6 pg/mL (7,5-63,3), GH 0,028 ng/mL (0,01-3,607), IGF-1 86,5 ng/mL (35,1-216) y osmolaridad en orina 734 mOsm/kg (300-900).

A los 5 meses, la RM de control objetiva cambios postquirúrgicos sin poder descartar restos tumorales. Una gammagrafía con receptores de somatostatina $^{99\text{m}}\text{Tc}$ muestra una hipercaptación focal de intensidad superior a la esperable para la actividad fisiológica normal hipofisaria en la región del seno esfenoidal, anterior e inferior a hipófisis, donde se ubicaba el EPA, pudiendo corresponder a restos tumorales (Figura 2).

Ante estos hallazgos, y dada la expresión de prolactina y GH en el tejido tumoral, se inicia tratamiento con cabergolina a dosis bajas (medio comprimido de 0.5 mg, 2 veces por semana) y somatulina 60 mg subcutánea profunda cada 28 días para evitar el crecimiento de restos tumorales, siendo este último suspendido por mala tolerancia. Actualmente la paciente se encuentra asintomática 30 meses después de la cirugía y no se ha objetivado crecimiento tumoral en los controles radiológicos realizados periódicamente.

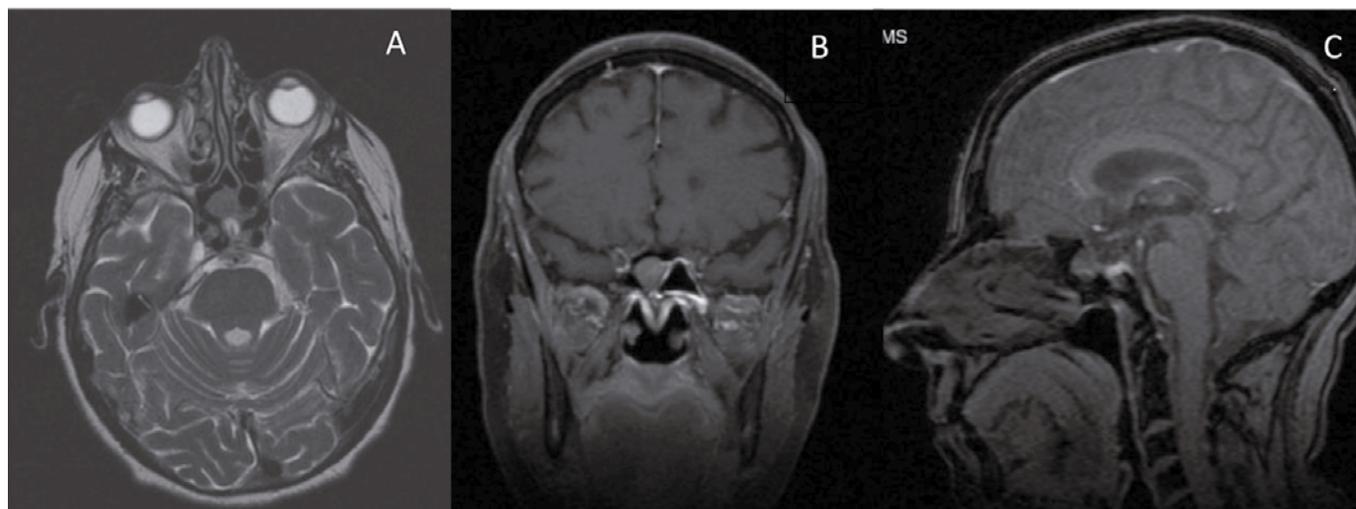


Figura 1: Resonancia magnética de senos paranasales con contraste. En corte axial (1A) se observa formación nodular, isointensa en T1 con el parénquima cerebral, situada por delante de elongación de la arteria carótida derecha y de la silla turca. También se observa en corte coronal (1B), con base de implantación sobre el tabique interesfenoidal y sin extensión a senos cavernosos, así como en corte sagital (1C), presentando crecimiento en el interior del seno esfenoidal derecho.

CASO CLÍNICO

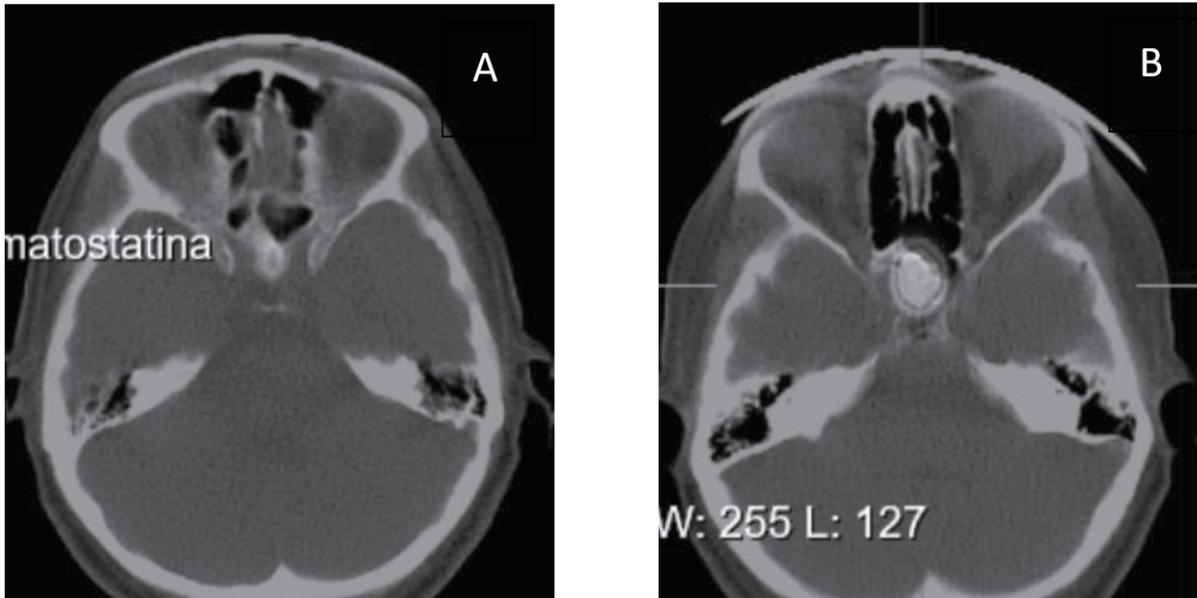


Figura 2: Gammagrafía de receptores de somatostatina con ^{99m}Tc . Se observa en ambas imágenes (2A y 2B) hipercaptación focal en región de seno esfenoidal derecho, anterior e inferior a hipófisis, en el territorio en el que se ubicaba el adenoma ectópico biopsiado, pudiendo corresponder a restos del adenoma ectópico.

Discusión

Los adenomas hipofisarios representan un 10% de los tumores cerebrales y suponen los tumores más habituales de la silla turca. Sin embargo, también se han descrito casos de adenomas hipofisarios ectópicos (EPA), definidos así cuando su crecimiento se produce fuera del área selar y sin continuidad con la glándula hipofisaria. Descritos por primera vez por Erdheim en 1909, su prevalencia es extremadamente baja, con 85 casos reportados en una revisión publicada en 2019¹. Este hecho, así como su muy variada presentación y la coexistencia de síndromes de hipersecreción hormonal, conllevan un difícil diagnóstico.

Se desconoce con exactitud el origen de la existencia de estos adenomas ectópicos, aunque se han propuesto varias explicaciones. La primera de ellas, y más aceptada, consiste en que constituyen una persistencia de células hipofisarias residuales tras el proceso de migración embrionaria de la bolsa de Rathke desde el techo faríngeo. Otra hipótesis relaciona su origen con la presencia de células aberrantes de la porción supra diafragmática del pars tuberalis ubicado en la región selar. Cualquiera de los dos supuestos explicaría que las localizaciones más habituales de EPA sean seno esfenoidal y región supraselar con un 34% cada una^{2,3}, aunque es cierto que en una cuarta parte de los casos pueden presentarse también en otras localizaciones como clivus, nasofaringe, seno cavernoso y tercer ventrículo^{1,2}. Otras posibles causas incluyen la presencia de células migratorias aberrantes del conducto craneofaríngeo (en el caso de los adenomas localizados en el

tercer ventrículo) y la diseminación de un adenoma intraselar primario que, en rigor, no constituiría un verdadero EPA⁴. Por otra parte, no es descartable una predisposición genética como factor determinante en la transformación neoplásica de estas células, pues durante la embriogénesis se ha descrito un depósito de células fuera de la silla turca en el 75% de los cerebros normales^{5,6}.

Su presentación clínica se correlaciona con la localización del tumor y el posible exceso de producción hormonal¹. Las principales manifestaciones clínicas debidas a la localización incluyen cefalea en tumores del clivus, congestión sinusal si existe invasión del seno esfenoidal, epistaxis en los tumores nasofaríngeos y parálisis de un nervio craneal en los EPA del seno cavernoso⁷. En comparación con los de ubicación selar, se ha descrito un mayor porcentaje de tumores que presentan secreción hormonal, con evidencia inmunohistoquímica en un 85% y expresión clínica en un 50% de los casos¹. Otros autores describen cifras similares, con un 75.6% de secreción hormonal en una serie de 75 casos revisados³. A diferencia de los eutópicos, en los que predominan los prolactinomas y los adenomas no funcionantes, en los EPA es más frecuente la producción de ACTH (37,2%), seguidos por prolactinomas (25,6%), adenomas inactivos (23,3%) y secretores de GH (10,5%)^{2,3,8}. Curiosamente, además de ser más prevalente la secreción hormonal, también se ha descrito una relación con la localización, de forma que los tumores de seno esfenoidal son más propensos a producir ACTH, los del clivus, prolactina y los nasofaríngeos, TSH. Otra diferencia descrita con respecto

a los adenomas eutópicos, tal y como sucede en el caso descrito, se relaciona con la mayor frecuencia de secreción bihormonal, incluyendo frecuentemente la TSH¹. Por ello, ante la sospecha de un EPA, y dada la alta probabilidad de que sea funcionante, debería realizarse un estudio hormonal hipofisario completo.

Radiológicamente estos tumores pueden imitar otras lesiones de la base del cráneo, mostrándose isodensos o ligeramente hiperdensos en la TC⁷. La RM es útil para evaluar la extensión, la integridad de la duramadre y confirmar la presencia de glándula hipofisaria normal², mostrándose isointensos en las imágenes T1 y con realce uniforme isointensos o ligeramente hiperintensos en T2, un patrón similar al observado en los meningiomas eseno-orbitales⁷. Aunque se desconoce el mecanismo y a pesar de tratarse de tumores benignos, también se ha objetivado un comportamiento más agresivo en comparación con los localizados en la zona selar y presentando invasión ósea en más de un tercio de los casos, así como focos de necrosis y transformación maligna en 6 de 85 casos¹. Debido a su escasa prevalencia, el diagnóstico preoperatorio es difícil de establecer, especialmente en los EPA no funcionantes asintomáticos, ya que los procedimientos diagnósticos habitualmente sugieren en primer lugar otro tipo de neoplasias, como cordomas, carcinoma nasofaríngeo, tumores salivales o tumor metastásico^{7,8,9}.

Por tanto, para el diagnóstico de estos tumores se requiere el estudio histopatológico del tumor, incluyendo una inmunohistoquímica con marcadores neuroendocrinos y hormonas hipofisarias, siendo recomendable añadir al estudio estructural de las células tumorales un análisis genético o genómico adicional^{2,7}. Generalmente están compuestos por células monomórficas cromofóbicas, sin atipia nuclear, de tamaño pequeño a mediano con reducido recuento mitótico y dispuestas en un patrón sinusoidal. El diagnóstico diferencial histológico incluye tumores carcinoides, carcinoma neuroendocrino, paraganglioma y carcinomas del tracto respiratorio superior⁸.

La transformación maligna es muy rara, y el tratamiento principal es la resección quirúrgica por lo que es fundamental un diagnóstico precoz, valorando la administración de radioterapia postoperatoria en los casos en los que la resección no puede realizarse o ha sido incompleta⁸. No obstante, algunos autores recomiendan de forma rutinaria realizar una evaluación hormonal en presencia de cualquier lesión paraselar, de modo que se pueda llevar a cabo un diagnóstico precoz y evitar en algunos casos una biopsia o una intervención quirúrgica. De hecho, en los últimos años, algunos casos de EPA productores de Prolactina, han sido eficazmente manejados con tratamiento médico con agonistas dopaminérgicos¹⁰, y EPAS productores de GH o TSH podrían beneficiarse de tratamientos con análogos de somatostatina^{11,12}. Así, en el caso que presentamos, la

evolución con tratamiento con cabergolina ha permitido una estabilización de la enfermedad, sin precisar nuevos tratamientos adicionales.

En conclusión, el EPA se debe tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de los tumores de seno esfenoidal, siendo recomendable la realización de RM, así como biopsia esfenoidal previas al tratamiento quirúrgico, ya que pese a tratarse de tumores benignos, pueden presentar un comportamiento agresivo, con invasión ósea y difícil resección completa en los que un diagnóstico de sospecha precoz podría resultar en un tratamiento más eficaz y con menos complicaciones. En caso de comprobarse anatomopatológicamente la presencia de un EPA, debería realizarse un estudio hormonal completo y según los resultados, podría manejarse la posible persistencia o recidiva tumoral con tratamiento conservador según la secreción hormonal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Referencias

1. Shuman W, Loewenstern J, Pai A, Bederson J, Shrivastava R. Variability in Clinical Presentation and Pathologic Implications of Ectopic Pituitary Tumors: Critical Review of Literature. *World Neurosurg*. 2019; 122: 397-403. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.200>
2. Ali R, Noma U, Jansen M, Smyth D. Ectopic pituitary adenoma presenting as midline nasopharyngeal mass. *Ir J Med Sci* 2010; 179: 593-595. DOI <https://doi.org/10.1007/s11845-008-0236-x>.
3. Mitsuya K, Nakasu Y, Nioka H, Nakasu S. Ectopic growth hormone-releasing adenoma in the cavernous sinus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44: 380-385.
4. Pasquini E, Faustini-Fustini M, Sciarretta V, Saggese D, Roncaroli F, Serra D et al. Ectopic TSH-secreting pituitary adenoma of the vomerosphenoidal junction. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 253-257. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480253>
5. Ibarra-de la Torre A, Trujillo-Ojeda HM, Silva-Morales F, Ceballos-Arellano I, Acha-Herrera RE, Rivera-Salgado I, et al. Adenoma invasor en seno esfenoidal y clivus. *Arch Neurocienc (Mex)* 2005; 10(3): 191-195.
6. Hori A. Suprasellar peri-infundibular ectopic adenohypophysis in fetal and adult brains. *J Neurosurg* 1985; 63: 113-115.
7. Wang H, Yu W, Zhang Z, Xu W, Zhang F, Bao W. Ectopic Pituitary Adenoma in the Spheno-Orbital Region. *J Neuro-Ophthalmol* 2010; 30: 135-137.
8. Quitral R, Contreras JM. Adenoma ectópico hipofisario: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2008; 68: 295-300.
9. Mizutani A, Yamaguchi-Okada M, Yokota N, Namba H. Asymptomatic non-functioning ectopic pituitary adenoma in the suprasellar region: A case report. *B. J. Neurosurgery* 2009; 23(3): 321-323.
10. Agely A, Okromelidze L, Vilanilam GK, Chaichana KL, Middlebrooks EH, Gupta V. Ectopic pituitary adenomas: common presentations of a rare entity. *Pituitary*. 2019 Aug; 22(4): 339-343.
11. Ortiz E, Peldoza M, Monnier E, Gejman R, Henriquez M, Barra MI, et al. Ectopic pituitary adenoma of the TSH-secreting sphenoidal sinus with excellent response to somatostatin analogs. *Theory of the embryogenesis and literature review from a clinical case. Steroids*. 2020 Feb; 154: 108535.
12. Ramírez C, Hernández-Ramírez LC, Espinosa-de-los-Monteros AL, Franco JM, Guinto G, Mercado M. Ectopic acromegaly due to a GH-secreting pituitary adenoma in the sphenoid sinus: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*. 2013 Oct; 6(1): 411.

CASO CLÍNICO

Hiperkalemia postoperatoria en síndrome de hueso hambriento post-paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica terminal

Magdalena Fuenzalida P¹, Dalay Purto H¹, Clara Rioseco R¹, Sofía Kutscher C¹, María Paz Amenábar M¹, Rodrigo Tagle V², Aquiles Jara C².

Hyperkalemia-associated hungry bone syndrome post-parathyroidectomy in end-stage renal disease

Resumen: *Introducción: El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una complicación de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT). A pesar de nuevas terapias médicas como calcimiméticos, en HPTS refractarios la paratiroidectomía (PTX) continúa siendo necesaria. Una complicación frecuente en estos pacientes posterior a la PTX es el síndrome de hueso hambriento (SHH), caracterizado por una profunda y prolongada hipocalcemia asociada a hipofosfatemia, secundaria a un excesivo aumento de su captación ósea. Una complicación menos descrita, pero con consecuencias graves e incluso fatales, es la hiperkalemia. El propósito de este trabajo consiste en enfatizar el riesgo de hiperkalemia por SHH a partir de un caso clínico, señalar los mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y consideraciones terapéuticas. Caso clínico: Mujer de 35 años, con ERCT de causa desconocida, HPTS refractario con PTX total e implante de glándulas en antebrazo hace 9 años. Ingresó por recurrencia de HPTS. Cintigrama MIBI SPECT/CT® evidenció implante hiperfuncionante, indicándose PTX del injerto. Exámenes preoperatorios: calcemia 8.6 mg/dL, fosfatasas alcalinas 1115 UI/L (VN <100), PTH intacta (PTHi) 3509 pg/ml y kalemia 4.8 mEq/L. Biopsia: hiperplasia paratiroidea nodular. En postoperatorio inmediato presentó hiperkalemia de 7.1 mEq/L con cambios electrocardiográficos, requiriendo hemodiálisis de urgencia. Posteriormente desarrolló hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, de difícil control. Discusión: El SHH post HPTS puede coexistir con hiperkalemia postoperatoria inmediata grave, incluso fatal si no se identifica y corrige a tiempo. El mecanismo fisiopatológico aún no está bien dilucidado. Varios factores pudieran intervenir, incluyendo aumento del metabolismo celular, traumatismo tisular, fármacos anestésicos, fluidos perioperatorios y flujo de iones transmembrana. El nivel de potasio previo a la cirugía, menor edad, género masculino, tiempo entre la última hemodiálisis y la cirugía, y duración de la PTX, son factores de riesgo para hiperkalemia postoperatoria. El conocimiento de esta grave complicación permitirá estar preparado para monitorizar y eventualmente tratar. Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario; Hiperkalemia; Hipocalcemia; Insuficiencia renal crónica; Paratiroidectomía.*

Abstract: *Introduction: Secondary Hyperparathyroidism (SHPT) is a complication of End-Stage Renal Disease (ESRD). Although new medical therapies (i.e. calcimimetics,) parathyroidectomy (PTX) continues to be necessary in refractory cases. A well-known complication after PTX is an entity called Hungry Bone Syndrome (HBS), characterized by deep and prolonged hypocalcemia associated with hypophosphatemia, secondary to an excessive increase in bone formation. A less reported complication, but with severe or even fatal consequences, is hyperkalemia. The purpose of this*

1. Estudiante de Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

2. Departamento de Nefrología. Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Rodrigo Tagle / rtagle@med.puc.cl
Departamento de Nefrología.
Escuela de Medicina. Facultad de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.
Teléfono: +56961581978.

Recibido: 18-05-2020
Aceptado: 26-06-2020

work consists of emphasizing the risk of hyperkalemia in HBS, reporting a clinical case that points out the physiopathological mechanisms, risk factors, and therapeutic considerations. Clinical case: 35-year-old woman with ESRD of unknown cause with refractory SHPT with total PTX and forearm gland grafts nine years ago. She presented SHPT recurrency. MIBI SPECT/CT® scan showed a hyperfunctioning implant, indicating graft PTX. Preoperative tests: calcemia 8.6 mg/dL, phosphatemia 7.3 mg/dL, alkaline phosphatases 1115 UI/L (VN<100), intact PTH (iPTH) 3509 pg/ml and kalemia 4.8 mEq/L. Biopsy: parathyroid nodular hyperplasia. In the immediate postoperative period, she presented hyperkalemia at 7.1 mEq/L with electrocardiographic changes, requiring emergency hemodialysis. Later she developed hypocalcemia, hypophosphatemia, and hypomagnesemia of difficult control. Discussion: HBS post PTX can coexist with severe immediate postoperative hyperkalemia, which can be even fatal if not detected and corrected. The physiopathological mechanism is still not entirely elucidated. Various factors could interfere, including an increase in cell metabolism, tissue traumatism, anesthetic drugs, intraoperative fluids, and transmembrane ion flow. Preoperative potassium levels, younger age, male gender, the time elapsed between last hemodialysis and surgery, and duration of PTX are risk factors for post-surgical hyperkalemia. Knowing this severe complication will allow the medical team to be prepared for monitoring and eventually treating it.

Key words: Chronic Renal Insufficiency; Hyperkalemia; Hypocalcemia; Parathyroidectomy; Secondary hyperparathyroidism.

Introducción

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT)^{1,2}. Constituye el principal trastorno óseo-mineral en la población chilena en hemodiálisis crónica, donde el 67% tiene niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH) sobre los niveles máximos recomendados por KDOQI, y un 19% presenta HPTS grave (iPTH > 1.000 pg/ml)³. La terapia actual consiste en dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, optimización de la diálisis, calcitriol y calcimiméticos. Sin embargo, la paratiroidectomía (PTX) continúa siendo un procedimiento necesario en HPTS refractarios².

Comúnmente, se produce un descenso leve a moderado en la calcemia luego de la PTX en pacientes con HPTS. Algunos pacientes desarrollan una disminución pronunciada y persistente de la concentración de calcio sérico, asociado a hipofosfatemia, lo que se denomina síndrome de hueso hambriento (SHH), el cual requiere importantes aportes de calcio y fósforo. Ocurre a consecuencia de una rápida remineralización ósea debido al descenso abrupto de la iPTH, luego de un período sostenido de estimulación de la resorción y formación ósea¹. La incidencia comunicada del SHH es variable y oscila entre un 27,4% y un 86,6%⁴. Contribuye a la mortalidad y morbilidad asociada a la PTX por arritmias y convulsiones¹. Se han estudiado distintos marcadores que pueden predecir mayor riesgo de desarrollar SHH. Estos pacientes generalmente presentan niveles de fosfatasas alcalinas tres veces superior al límite normal y niveles de iPTH mayor a 1.000 pg/ml. Sin embargo, aún no se han establecido puntos de corte para estos parámetros².

La hiperkalemia post PTX es otra complicación descrita, pero poco conocida. La incidencia reportada oscila entre un

25 y 80%⁵ y se asocia a mortalidad si no se identifica y corrige a tiempo. Los factores de riesgo y mecanismos subyacentes no se han establecido claramente⁵.

El propósito de este trabajo consiste en enfatizar el riesgo de hiperkalemia asociada a SHH posterior a la PTX en pacientes con HPTS en ERCT. Señalar los posibles mecanismos fisiopatológicos, factores de riesgo y algunas consideraciones del manejo perioperatorio.

Caso clínico

Mujer de 35 años, con antecedente de ERCT de causa desconocida, en hemodiálisis desde hace 19 años. A los 6 años de ERCT, desarrolló HPTS requiriendo PTX parcial. Luego de 4 años requirió una PTX total con autoimplante de glándulas en antebrazo.

Nueve años después, presentó ascenso progresivo y persistente de iPTH refractario a terapia con dieta baja en fósforo, optimización de la diálisis, calcimiméticos (cinacalcet) y calcitriol. El cintigrama MIBI SPECT/CT® reveló un implante hiperfuncionante (Figura 1). Por lo anterior, se indicó PTX del injerto.

Exámenes preoperatorios: calcemia 8.6 mg/dL, fosfatemia 7.3 mg/dL, fosfatasas alcalinas 1115 UI/L (VN <100), iPTH 3509 pg/ml, bicarbonato plasmático 20.8 mEq/L y kalemia 4.8 mEq/L.

Al día siguiente de su última sesión de hemodiálisis, se realizó implantectomía con reimplante de 4 fragmentos. La iPTH disminuyó en el intraoperatorio (iPTH 4255 pg/ml post incisión y 915, 551, 425 y 368 pg/ml a los 5, 10, 15 y 20 minutos respectivamente), considerándose una PTX exitosa¹. Biopsia intraoperatoria informó hiperplasia nodular paratiroidea, que posteriormente se confirmó.

CASO CLÍNICO

En el postoperatorio inmediato cursó con hiperkalemia hasta 7.1 mEq/L con cambios electrocardiográficos, que requirió traslado a Unidad de Cuidados Intensivos y hemodiálisis de urgencia.

Posteriormente, persistió con tendencia a la hiperkalemia y precozmente desarrolló SHH con hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia de difícil manejo (Tabla 1).

Tras 3 semanas con infusiones endovenosas de calcio, hemodiálisis frecuentes con calcio alto en el dializado (4.0 mEq/L), elevados aportes orales de calcio elemental (12 gr/día), fósforo (19 gr/día), y calcitriol (4 ug/día), logró estabilizar parámetros y fue dada de alta.

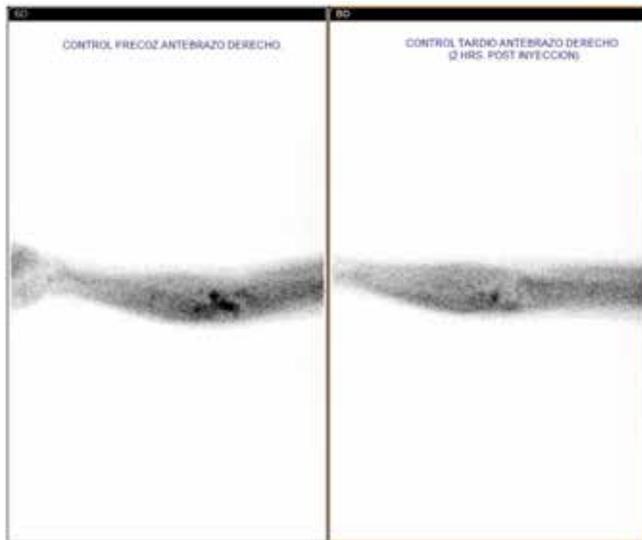


Figura 1: Cintigrama SESTAMIBI® implantes paratiroides de antebrazo.

Discusión

El SHH aumenta la morbimortalidad asociada al procedimiento, prolonga la estadía hospitalaria y puede coexistir con hiperkalemia grave^{2,5}.

Estos pacientes pueden presentar grados variables de hipocalcemia, por lo que sería óptimo contar con protocolos de suplementación de calcio individualizados. Yang y col proponen 4 ecuaciones que permiten predecir la velocidad media de descenso en la calcemia postoperatoria y la dosis de suplementación de calcio a partir de parámetros preoperatorios: fosfatasas alcalinas, iPTH y hemoglobina⁴. Sin embargo, resultan difíciles de aplicar en la práctica clínica. La suplementación de magnesio debe ser considerada según los niveles plasmáticos y los quelantes de fósforo en general deben suspenderse, pues la fosfatemia disminuye. Incluso, se debe considerar suplementar fósforo cuando desciende bajo 1 mg/dl¹.

La hiperkalemia es una complicación de aparición más precoz que la hipocalcemia. Factores de riesgo tradicionalmente descritos en pacientes en hemodiálisis son: kalemia mayor a 4,4 mEq/L previo a la cirugía⁵, edad menor de 50 años, género masculino⁶, uso de inhibidores de enzima convertidora angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), tiempo transcurrido entre la última hemodiálisis y la cirugía⁵, duración de la PTX⁷ y un aumento mayor a 0.5 mEq/L de la kalemia posterior a la inducción anestésica⁸. Adicionalmente, aumentan el riesgo tanto de SHH e hiperkalemia los niveles preoperatorios de fosfatasas alcalinas y la dosis total de suplemento de calcio endovenoso⁹. En consecuencia, los pacientes con mayor riesgo de SHH tienen también mayor riesgo de hiperkalemia. Esto último, de gran relevancia clínica para el control y seguimiento de pacientes post PTX.

Tabla 1. Exámenes preoperatorios, postoperatorios y al alta.

	Preoperatorio	Postoperatorio inmediato	Postoperatorio			Alta
			Día 0	Día 1	Día 2	Día 22
Sodio (mEq/L)	142	136	136	142	128	135
Potasio (mEq/L)	4.8	6.9	7.1	4.6	5.4	5.6
Cloro (mEq/L)	96	106	93	99	90	96
Calcio total (mg/dL)	8.6	-	-	8.2	-	9.4
Albúmina (g/dL)	4.1	-	-	-	-	4.4
Calcio iónico (mg/dL)	-	3.8	3.6	4.0	3.2	4.6
Fosfatemia (mg/dL)	7.3	-	-	4.4	-	1.8
Magnesemia (mg/dL)	1.8	-	1.6	1.6	-	-
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	40	-	63	21	46	23
Fosfatasas Alcalinas (UI/L)	1115	-	-	-	-	1548
iPTH (pg/ml)	3509	368	N.E	-	-	79

N.E: No efectuada

Se plantea que el mecanismo fisiopatológico detrás de la hiperkalemia en estos pacientes es multifactorial, incluyendo: aumento del metabolismo celular con acidosis metabólica y respiratoria que afecta la redistribución del potasio, traumatismo tisular, fármacos anestésicos, manejo de fluidos intraoperatorios y flujo de iones transmembrana⁷.

Una vez realizada la PTX, se produce un secuestro del calcio por parte del hueso. La hipocalcemia generada promovería la entrada de sodio en células del músculo esquelético, mediante la bomba Na-K ATPasa, con la subsiguiente salida de potasio y aumento de la kalemia durante y después de la PTX⁹.

Cabe destacar que la hiperkalemia post PTX puede ocurrir en el intraoperatorio, postoperatorio inmediato o hasta dentro de 24 horas luego de la cirugía¹⁰. Debido a esto, es oportuno realizar un monitoreo precoz y frecuente de la kalemia en estos pacientes. En contraparte, la hipocalcemia comienza a manifestarse desde el día 1 posterior a la cirugía¹¹.

La hiperkalemia post PTX en este caso podría atribuirse a los siguientes factores: a) traumatismo tisular, b) inductor anestésico, c) fluidos perioperatorios, d) acidosis metabólica.

En cuanto al traumatismo tisular, los implantes de paratiroides se encontraban en los músculos del antebrazo, tejido con alto contenido en potasio.

Respecto al manejo anestésico de pacientes con ERCT y considerando el riesgo de desarrollar hiperkalemia, se recomienda el uso de propofol y relajantes musculares no depolarizantes por sobre otros anestésicos^{12,13,14,15}. En cambio, el uso de succinilcolina se asocia a un aumento de la kalemia en 0,5 a 1 mEq/L y no es recomendado de primera línea¹⁶. En nuestro caso, no puede atribuirse la hiperkalemia al uso de inductores anestésicos, pues se utilizó propofol y atracurio.

En relación a la volemicización perioperatoria existe evidencia contradictoria respecto a su rol en las variaciones plasmáticas de potasio. Diversos autores señalan que el uso de suero Ringer Lactato (SRL) no se asocia a un aumento de la kalemia en pacientes con ERCT^{17,18,19}. El volumen de distribución se equilibrará entre el espacio intra y extracelular, por lo que el aporte con una infusión de 4 mEq/L de potasio no generaría un efecto acumulativo en el extracelular^{17,18,19}. Adicionalmente, se menciona que la volemicización con NaCl 0,9% se asocia a mayor incidencia de hiperkalemia, ya que la solución potencia la generación o perpetuación de acidosis metabólica^{17,18,19}. Por el contrario, Gkotmi y col señalan que el SRL sí generaría un efecto aditivo en la concentración de potasio extracelular en pacientes con ERCT²⁰. Es importante destacar que en pacientes con ERCT el aporte de volumen está restringido, y en este caso se aportaron 500 mL SRL (2 mEq totales de potasio), por lo que el trastorno determinado por volemicización es menos probable.

Respecto a la acidosis metabólica, tal como se mencionó en el caso, previo al procedimiento la paciente cursaba con leve acidosis, propia de los pacientes en hemodiálisis, pero con normokalemia. Durante el intraoperatorio no hubo cambios en su estado ácido base (Tabla 1). Por ende, este mecanismo no influyó en el desarrollo de hiperkalemia.

Por último, la paciente no recibió ARAII ni IECA.

En definitiva, el grave trastorno electrolítico tuvo relación directa con el desarrollo de SHH, como ha sido descrito en la literatura.

En conclusión, el SHH es un trastorno que aumenta la morbimortalidad asociada a la PTX, cuyas alteraciones metabólicas (hipocalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia e hiperkalemia) pueden tener repercusiones clínicas graves. La hiperkalemia es una complicación poco conocida, que ocurre precozmente en el postoperatorio inmediato. Para prevenirla es importante tener en cuenta los factores predisponentes, realizar una adecuada diálisis preoperatoria, estudiar el potasio preoperatorio y considerar los fármacos anestésicos y fluidos perioperatorios. Se debe monitorizar rigurosamente la kalemia de estos pacientes en el postoperatorio inmediato y estar preparado para tratar esta complicación de manera oportuna.

Agradecimientos

Se agradece al equipo quirúrgico y de imagenología por su contribución a esta publicación.

Referencias

- Jain N, Reilly R. Hungry bone syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2017; 26(4): 250-255.
- Ho L, Wong P, Sin H, Wong Y, Lo K, Chan S et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrology*. 2017; 18(1): 12.
- Quintero N, Parra D, Jara A. Hiperparatiroidismo secundario es el trastorno óseo-mineral predominante en pacientes en hemodiálisis crónica en Chile. XLVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, 6-9 de octubre de 2017, Burgos, España.
- Yang G, Zha X, Mao H, Yu X, Wang N, Xing C. Hypocalcemia-based prediction of hungry bone syndrome after parathyroidectomy in hemodialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res*. 2018; 46(12): 4985-4994.
- Li S, Liu S, Chen Q, Ge P, Jiang J, Sheng X et al. Clinical predictor of postoperative hyperkalemia after parathyroidectomy in patients with hemodialysis. *Int J Surg* 2018; 53: 1-4.
- Yang YL, Lu HF, Chung KC, Jawan B, Chou FF. Young age, male sex, and end-stage renal disease with secondary hyperparathyroidism as risk factors for intraoperative hyperkalemia during parathyroidectomy. *J Clin Anesth* 2015; 27(3): 195-200.
- Pauling M, Lee JC, Serpell JW, Wilson S. Severe hyperkalaemia complicating parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Anaesth. Intensive Care* 2017; 45(3): 365-368.
- Bajaj Y, Roberts S, Simon D, Snowden C, Gianopoulos I, England RJ. Intra-operative hyperkalemia: a serious but under recognised complication of renal parathyroidectomy a prospective study: how we do it. *Clin Otolaryngol* 2011; 36: 69-72.
- Yang G, Wang J, Sun J, Zha X, Wang N, Xing C. Perioperative hyperkalemia in hemodialysis patients undergoing parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Intern Emerg Med* 2019; 14(7): 1065-1071.
- Song YH, Cai GY, Xiao YF, Wang YP, Yang ST, Chen XM. Can we predict who will develop postoperative hyperkalaemia after parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism? *BMC Nephrol*. 2019; 20(1): 225.
- Ho LY, Wong PN, Sin HK, Wong YY, Lo KC, Chan SF et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 12.
- Ickx B, Cockshott D, Byttebier L, De Pauw L, Vandesteene A, D'Hollander AA. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesthesia* 1998; 81: 854-860.

CASO CLÍNICO

13. Fahey M, Rupp S, Fisher D, Miller, R, Sharma M, Canfell C et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology*. 1984; 61: 699-702.
14. Bryson H, Faulds D. Cistracurium Bessilate. A review of its pharmacology and clinical potential in anesthetic practice. *Drugs*. 1997; 53: 848-866.
15. Sparr H, Beaufort T, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents. How do they compare with established agents? *Drugs*. 2001; 61: 919-942.
16. Thapa S, Brull S J. Succinylcholine-induced hyperkalemia in patients with renal failure: an old question revisited. *Anesth Analg* 2000; 91: 237-241.
17. Singh S, Kerndt CC, Davis D. Ringer's Lactate. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500033/>
18. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1518-1524.
19. Modi MP, Vora KS, Parikh GP, Shah VR. A comparative study of impact of infusion of Ringer's Lactate solution versus normal saline on acid-base balance and serum electrolytes during live related renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012; 23: 135-137.
20. Gkotmi N, Kosher C, Filippatos TD, Elisaf MS. Use of intravenous fluids/ solutions: a narrative review. *Current Medical Research and Opinion*. 2016; 33: 459-471.

Variación de dosis de radioyodo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides post implementación de guías ATA 2015

Lucas Fuenzalida M¹, Tomás González A¹, Marcelo Portilla R¹, Patricio Gac E², Francisco Rodríguez M², Patricio Cabané T², Daniel Rappoport W.^{2,3*}

Variation of radioiodine dose in patients with differentiated thyroid cancer after implementation of the ATA 2015 guidelines

Resumen: *Introducción:* El cáncer diferenciado de tiroides (CDT), es actualmente la neoplasia endocrina más frecuente. Su tratamiento estándar es la resolución quirúrgica, asociado a ablación con radioyodo (RI) según la clasificación propuesta por la American Thyroid Association (ATA). Las indicaciones y dosis de este último, han ido variando en los últimos años según avanzan las investigaciones en este ámbito. *Objetivo:* En el siguiente estudio se compararon las dosis de RI utilizadas previo y posterior a la implementación de las últimas guías de la ATA. *Materiales y métodos:* Estudio retrospectivo observacional de 70 pacientes con diagnóstico de CDT del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 2012 y 2017. Se agruparon los pacientes en dos cohortes, los operados entre los años 2012-2015 y los 2016-2017 clasificándolos según riesgo ATA, TNM y riesgo de recurrencia. Se consignaron las dosis de RI utilizadas y se compararon entre las cohortes. *Análisis estadístico:* Mann Whithney. *Resultados:* Al comparar la dosis de RI entre ambas cohortes, según TNM y riesgo ATA, se obtuvo los siguientes resultados: los pacientes T1b de la cohorte 2012-2015 presentaron dosis de RI significativamente mayores que los de la cohorte 2016-2017; también se evidenció que en pacientes NO hubo una diferencia estadísticamente significativa, mostrando una tendencia a disminuir la dosis de RI; además, en los pacientes de la cohorte 2012-2015 con riesgo ATA intermedio, se obtuvo que las dosis de RI fueron significativamente mayores que las utilizadas en la cohorte 2016-2017. *Conclusión:* Se concluye que las variaciones de las dosis de RI utilizadas en pacientes con CDT en un hospital universitario van acorde a las recomendaciones internacionales actuales, particularmente la publicación de la guía ATA 2015, aplicándose radioablación con menor dosis de RI. Dado este cambio, se ha evidenciado igualdad de efectos con dosis menores de RI y consecuentemente menos efectos adversos.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides; Radioyodo.

Abstract: *Introduction:* Differentiated thyroid cancer (CDT) is currently the most frequent endocrine neoplasia. Its standard of care is surgical treatment, associated with radioiodine ablation (IR) according to the classification proposed by the American Thyroid Association (ATA). The indications and doses of the latter have changed in recent years as research in this area advances. *Objective:* In the following study, the doses of IR used before and after the implementation of the latest ATA guidelines were compared. *Materials and methods:* Retrospective observational study of 70 patients with a diagnosis of CDT from the Clinical Hospital of the University of Chile between 2012 and 2017. Patients were grouped into two cohorts, those surgically intervened between the years 2012-2015 and 2016-2017, classifying them

1. Interno de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Unidad de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Departamento de Cirugía, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Daniel Rappoport Wurgaft.
dr.rappoport@gmail.com
Teléfono: +56992360724.

Recibido: 08-05-2020
Aceptado: 26.06-2020

ARTÍCULO ORIGINAL

according to ATA risk, TNM and recurrence risk. The IR doses used were reported and compared between the cohorts. Statistical analysis: Mann Whithney. Results: When comparing the IR dose between both cohorts, according to TNM and ATA risk, the following results were obtained: T1b patients in the 2012-2015 cohort had significantly higher IR doses than those in the 2016-2017 cohort; It was also evidenced that NO patients showed a statistically significant tendency to decrease the IR dose; In addition, the 2012-2015 cohort with intermediate ATA risk, revealed IR doses significantly higher than those used in the 2016-2017 cohort. Conclusion: It is concluded that the variations in IR doses, used in patients with CDT in a university hospital, are in accordance with current international recommendations, particularly the publication of the ATA 2015 guidelines, applying radioablation with a lower dose of IR. Given this change, equality of effects has been evidenced with lower doses of IR and consequently fewer adverse effects.

Key words: Differentiated thyroid cancer; Radioiodine.

Introducción

Se estima que un 5% de los nódulos tiroideos puncionados corresponden a cáncer de tiroides, siendo actualmente la neoplasia endocrina más frecuente¹. De ellos, el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa el 95% del total, pudiendo identificarse dos subtipos histológicos principales en este grupo: papilar (92%) y folicular (5%)². En menor proporción, pueden corresponder a cáncer medular de tiroides o tumores anaplásicos (2-3% y 2% respectivamente), sin olvidar la existencia de linfomas y metástasis en menor frecuencia².

El tratamiento estándar del CDT corresponde a la resolución quirúrgica con posterior ablación con radioyodo (RI) en caso de requerirse³. Lo anterior es definido mediante la clasificación propuesta por la American Thyroid Association (ATA), la cual estratifica a los pacientes en 3 grupos (alto, intermedio y bajo riesgo) según el riesgo de recurrencia o persistencia de enfermedad (Tabla 1)⁴. El RI, continúa siendo el tratamiento adyuvante de elección para el CDT, en los casos necesarios. Las indicaciones y dosis, han ido variando en los últimos años según avanzan las investigaciones en este ámbito, con una tendencia a menores dosis^{5,6,7}.

Esto debido en parte, a que en la última guía ATA publicada el 2015, se postulan los grupos de riesgo, y que en el grupo de bajo riesgo, dosis menores de hasta 30 mci, podrían ser igual de efectivas que las dosis mayores utilizadas previamente en este grupo de pacientes⁴.

En el siguiente estudio se compararon las dosis de RI utilizadas previo y posterior a la implementación de las últimas guías de la ATA⁴.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo observacional, entre los años 2012 y 2017, tratados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) con el diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

Como criterios de inclusión del estudio se utilizó: diagnóstico de CDT operado y que hayan recibido adyuvancia con radioyodo en nuestra institución. Además, que tuvieran al menos una toma de valores plasmáticos de pTg, TSH y valores de Anti Tg. Se excluyeron los pacientes con títulos de anticuerpos antitiroglobulinas positivos (>20 ng/mL).

Se agruparon los pacientes en dos cohortes, los operados entre los años 2012-2015 y los 2016 y 2017 clasificándolos según riesgo ATA, TNM y riesgo de recurrencia⁴. Se consignaron la edad, el sexo de los pacientes, la histología y el tipo de cirugía. De la misma manera se consignaron las dosis de radioyodo utilizadas y se compararon entre las cohortes.

Análisis estadístico: Mann Whithney. Se consideró un p-value 0.05 como valor significativo.

Resultados

De los 700 pacientes recopilados, solo 70 cumplieron los criterios de inclusión. En la tabla 2. Se exponen las características de los pacientes separados por cohortes.

Se agruparon los pacientes según la clasificación TNM y etapa, separados por cohorte. Es importante considerar que las etapas cambian según si los pacientes son menores o mayores de 45 años. En nuestra muestra, en ambas cohortes los menores de 45 años fueron clasificados como etapa I ya que ninguno de ellos presentó metástasis a distancia (Tabla 3).

Se agruparon los pacientes según riesgo de recurrencia de acuerdo a la clasificación de la guía ATA y según las dosis de RI utilizadas (Tabla 4).

Se analizaron las dosis de radioyodo utilizadas en ambas cohortes según la clasificación TNM para CDT de forma separada según T (tamaño tumoral), N (metástasis linfonodal) y M (metástasis a distancia)⁴. En los pacientes con T1a no hubo diferencias significativas entre las dosis de RI administradas (p-value: 0,31) (Gráfico 1). Por el contrario, los pacientes T1b de la cohorte 2012-2015 presentaron

Tabla 1. Estratificación de riesgo de recurrencia. Adaptado de 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid.

Riesgo ATA bajo	<p>→ Cáncer papilar con todas estas condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resección tumoral completa • Ausencia de metástasis locales o a distancia, invasión loco-regional, histología agresiva o invasión vascular. • Si recibe I-131, ausencia de captación fuera del lecho tiroideo en la exploración sistémica • Compromiso ganglionar ausente o hasta 5 ganglios con micrometástasis <p>→ Cáncer papilar variedad folicular encapsulado, intratiroideo</p> <p>→ Cáncer folicular intratiroideo, con hasta 4 focos de invasión vascular</p> <p>→ Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal</p>
Riesgo ATA intermedio	<p>Presencia de cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Extensión extra-tiroidea microscópica → Captación de I131 cervical en la exploración sistémica → Histología agresiva (células altas, variante hobnail, células columnares, etc.) → Cáncer papilar con invasión vascular → Compromiso ganglionar clínico o más de 5 ganglios de hasta 3 cm → Microcarcinoma papilar con extensión extratiroidea y BRAFV600E mutado (si se sabe)
Riesgo ATA alto	<p>Presencia de cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Invasión extratiroidea macroscópica → Resección tumoral incompleta → Metástasis a distancia → Tiroglobulina sérica post operatoria sugerente de metástasis a distancia → Compromiso ganglionar con nódulos > 3 cm → Cáncer folicular con más de 4 focos de invasión vascular

Tabla 2. Características de los pacientes. TT+V: Tiroidectomía total más vaciamiento de algún grupo ganglionar.

	Cohorte 2012-2015	Cohorte 2016 y 2017
Total de pacientes	26	44
Edad (promedio)	47 años	46,4 años
< 45 años	46,2%	6,8%
> 45 años	53,8%	93,2%
Sexo femenino	80,7%	93,1%
Histología		
Folicular	7,7%	2,3%
Papilar	92,3%	97,7%
Cirugía		
TT	23,1%	29,5%
TT+V	76,9%	70,5%

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 3. TNM y etapa TNM.

	Cohorte 2012-2015	Cohorte 2016 y 2017
TNM		
T1a	42,3%	27,3%
T1b	26,9%	45,4%
T2	23,1%	27,3%
T3	7,7%	0%
T4	0%	0%
N0	65,4%	54,5%
N1	34,6%	45,5%
M0	100%	100%
M1	0%	0%
Etapa TNM		
I	50%	65,9%
II	15,4%	9,1%
III y IV	34,6%	25%

Tabla 4. Riesgo de recurrencia según la ATA y dosis de radioyodo. S/d: sin datos.

	Cohorte 2012-2015	Cohorte 2016 y 2017
Riesgo ATA		
Alto	3,8%	0%
Intermedio	50%	54,5%
Bajo	38,5%	43,2%
s/d	7,7%	2,3%

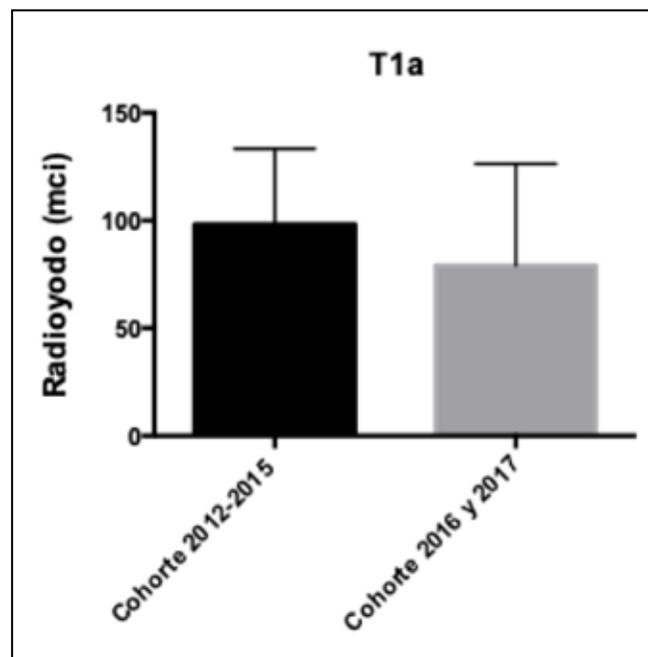


Gráfico 1: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes estadio T1a, según cohortes.

dosis de RI significativamente mayores que los de la cohorte 2016-2017 (p-value: 0,02) (Gráfico 2). Por otro lado, en los pacientes con tumores T2 no hubo diferencias significativas entre ambas cohortes (p-value: 0,47) (Gráfico 3). Dado que en la muestra no hubo los suficientes pacientes T3 y T4 no se realizó el análisis correspondiente.

Analizando la presencia de metástasis linfonodal se evidenció que en pacientes N0 hubo una diferencia estadísticamente significativa de la dosis de RI entre las cohortes con un p-value: 0,0001 (Gráfico 4). Por el contrario, se compararon los pacientes N1 entre ambas cohortes, sin resultados estadísticamente significativos (p-value: 0,08) (Gráfico 5).

Se analizaron las dosis de radioyodo entre ambas cohortes según la clasificación de riesgo ATA⁴. En el grupo de pacientes de bajo riesgo, se obtuvo que a pesar de que en la cohorte 2012-2015 se utilizaron mayores dosis de RI esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p-value: 0,16) (Gráfico 6). En cambio, en los pacientes de la cohorte 2012-2015 con riesgo intermedio se obtuvo que las dosis de RI fueron mayores y estadísticamente significativas (p-value: 0,006) (Gráfico 7). Dado que en la muestra solo existe un paciente con riesgo alto, no se pudo realizar el análisis estadístico correspondiente.

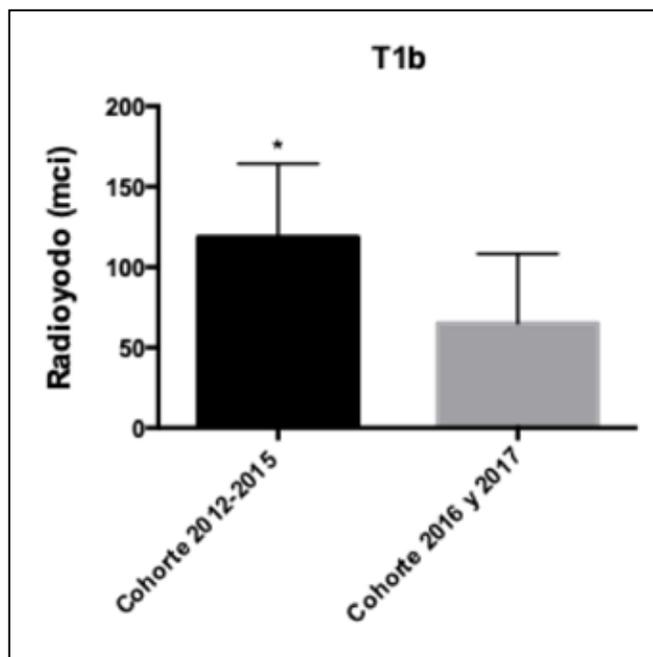


Gráfico 2: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes estadio T1b, según cohortes.

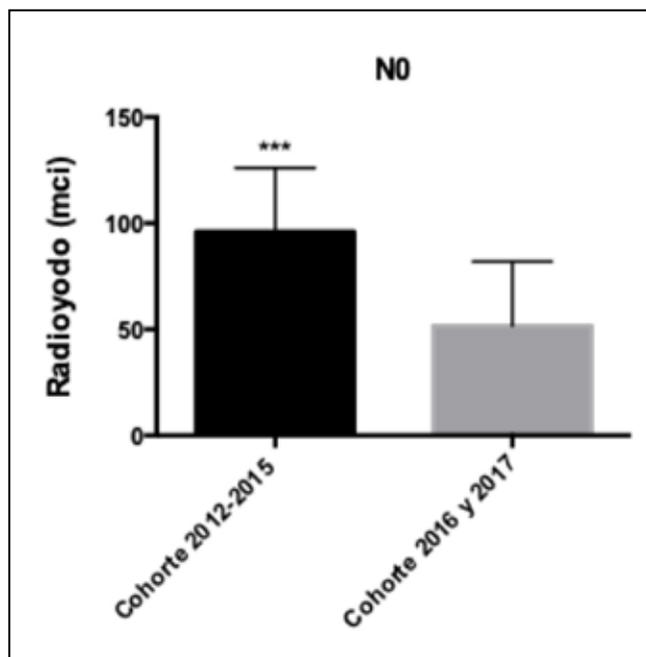


Gráfico 4: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes N0, según cohortes.

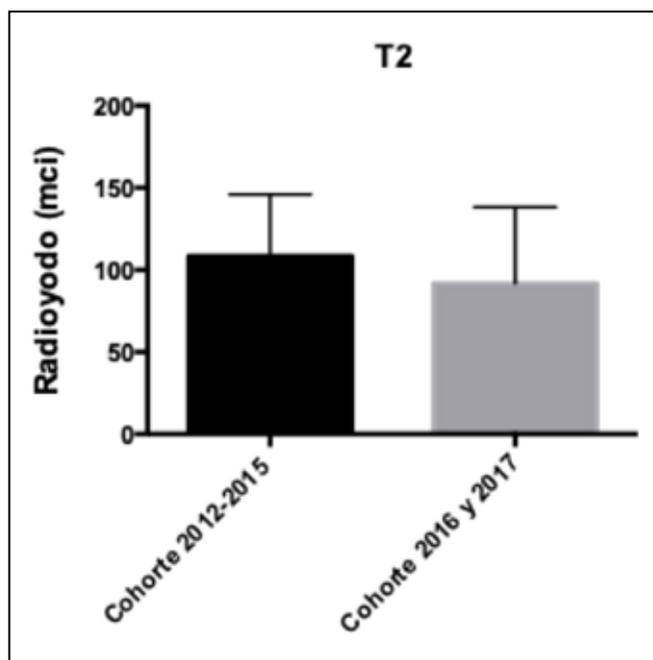


Gráfico 3: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes estadio T2, según cohortes.

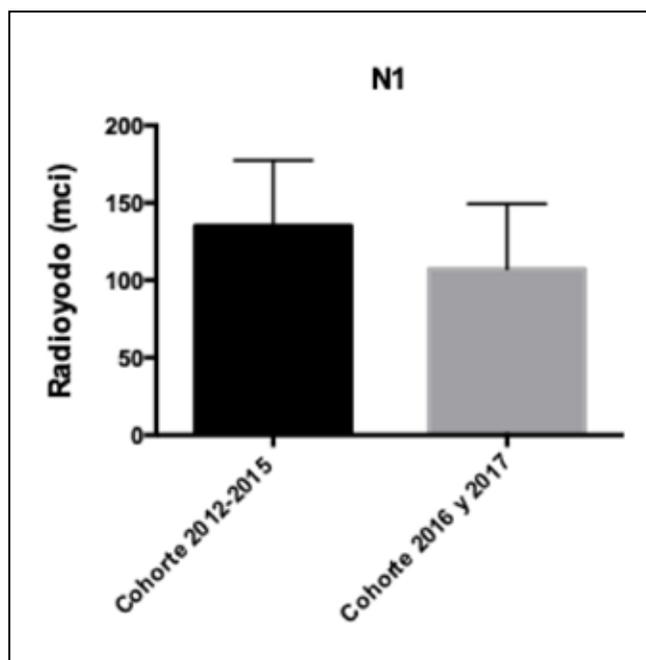


Gráfico 5: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes N1, según cohortes.

ARTÍCULO ORIGINAL

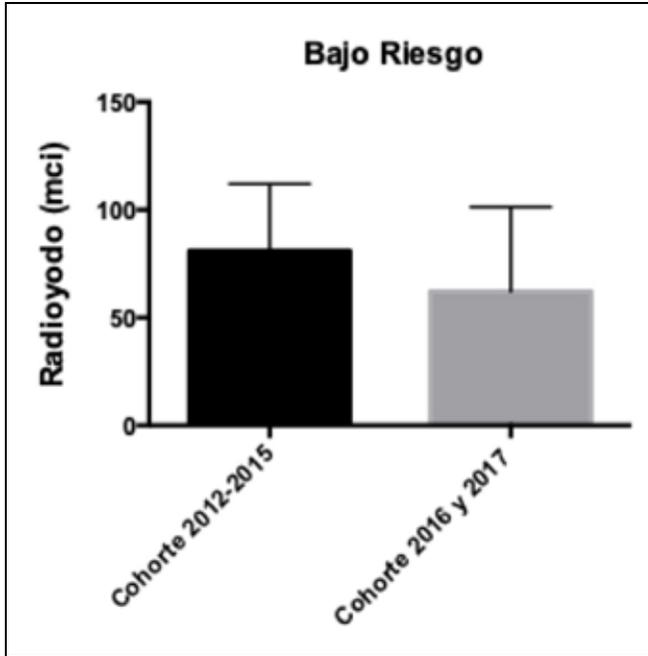


Gráfico 6: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes de bajo riesgo, según cohortes.

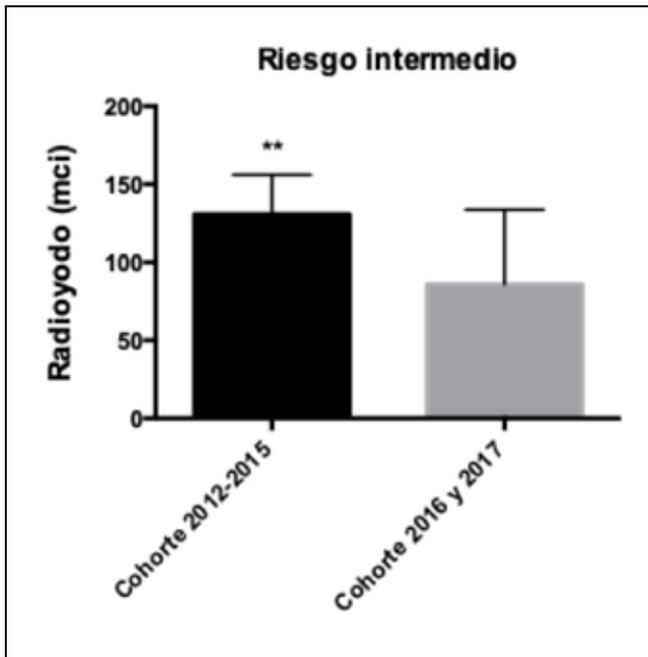


Gráfico 7: Dosis de radioyodo utilizada en pacientes de riesgo intermedio, según cohortes.

Discusión

En la literatura se describe una serie de recomendaciones generales para la indicación de ablación con RI, dependiendo del riesgo, con dosis entre 30 y 150 mci, evidenciándose en distintos artículos rangos variables en las dosis administradas³. En la actualidad, destaca la tendencia a la utilización de dosis cada vez menores de RI, particularmente en individuos de bajo riesgo, donde se ha evidenciado igualdad de efectos con dosis menores de RI y menos efectos adversos^{4,5}.

La publicación de las guía ATA 2015, en donde se cambia el análisis de los grupos de riesgo y por consiguiente se cambia la mirada de estos pacientes, incorporando otros factores a la evaluación multidisciplinaria post operatoria, para definir la necesidad y dosis de la ablación con RI.

En nuestro estudio se analizaron cohortes de pacientes con CDT previos a la guía ATA 2015 y posterior a ésta, considerando los cambios previamente descritos con respecto a las dosis de radioyodo a utilizar. Como era de esperar, en el grupo de pacientes de la cohorte 2012-2015 la dosis de RI fue superior a la de la cohorte 2016 y 2017 independiente del tamaño tumoral (T), siendo significativamente mayor en los T1b. De la misma manera, en pacientes de la cohorte pre guía ATA 2015 se utilizaron dosis mayores de RI independiente de la presencia de metástasis linfonodal, siendo significativamente mayores en pacientes N0 pre guía ATA 2015.

Vemos en nuestros resultados, que el mayor cambio se observa en los pacientes con enfermedad menos agresiva (T1b y n0), lo que podría explicarse por una mayor resistencia a la disminución de las dosis de RI, en pacientes con mayor carga tumoral o enfermedad más agresiva.

En los pacientes de cohorte 2012-2015 se utilizaron dosis mayores de RI independiente del riesgo de recurrencia, siendo significativamente mayores en el grupo de riesgo intermedio.

Al comparar las dosis de RI, se observa un aumento de la utilización de dosis de 30 y 50 mci, en la cohorte 2016 y 2017, lo sigue la relación observada al analizar los diferentes subgrupos entre las cohortes.

Llama la atención que de nuestra base de datos de 700 pacientes, solo 70 cumplieran los criterios de inclusión. Esto podría explicarse, por un número elevado de casos que completan su tratamiento adyuvante en otras instituciones y a la falta de mayor prolijidad, en el registro clínico.

Se concluye que las variaciones de las dosis de RI utilizadas en pacientes con CDT en un hospital universitario van acorde a las recomendaciones internacionales actuales; utilizando radioablación con menor dosis de RI.

Referencias

- Majlis S, Tala H. Novedades según Patologías Específicas: Cáncer de Tiroides. *Innovacion Oncologica en Clinica Alemana*. 188-194.
- Programa de Cáncer del Adulto 2020. *Protocolo Clínico: Cáncer Diferenciado de Tiroides*. Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile. 2020
- Rosario P, Xavier A, Calsolari M. Value of Postoperative Thyroglobulin and Ultrasonography for the Indication of Ablation and¹³¹I Activity in Patients with Thyroid Cancer and Low Risk of Recurrence. *Thyroid*. 2011; 21(1): 49-53.
- Haugen B. et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.

- Thyroid*. 2016; 26(1): 1-92.
5. *Feldt-Rasmussen U, Petersen PH, Date J, et al. Serum thyroglobulin in patients undergoing subtotal thyroidectomy for toxic and nontoxic goiter. J Endocrinol Invest* 1982; 5(3): 161-164.
 6. *Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. N Engl J Med*. 2012; 366(18): 1663-1673.
 7. *Medina S, Garcia F, Granados M. Impacto de la Medicina Nuclear en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Diferenciado de Tiroides. Gac Med Mex*. 2018; 154: 509-519.

ARTÍCULO ORIGINAL

Hipertiroidismo en personas mayores de 65 años. Serie de casos de un hospital universitario

Alejandra Lanas M¹, Macarena Yevenes O⁴, Gabriel Ramirez L⁴, Valeria Cepeda O⁴, Natalia García S¹, Daniela Avila O¹, Ángela Garrido M¹, Cristian Aguilar D¹, Francisco Cordero A¹, Gabriel Castro M², Ademir Estrada F³, Pedro Pineda B¹.

Thyrotoxicosis in the elderly. Case series report from a university hospital

Resumen: *Introducción:* En Chile en las últimas décadas ha aumentado la población de personas mayores de 65 años. La tirotoxicosis en este grupo está asociada a complicaciones como fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardíaca (ICC), osteoporosis y aumento de la mortalidad. En algunos casos puede presentarse con síntomas no específicos, cuadro conocido como hipertiroidismo apático. *Objetivos:* Evaluar las características clínicas de la tirotoxicosis en personas mayores. *Método:* Serie de casos retrospectiva. Se analizaron fichas clínicas de pacientes mayores de 65 años con el diagnóstico de tirotoxicosis controlados en nuestro centro entre enero de 2012 y mayo de 2018. *Resultados:* En el periodo estudiado 54 pacientes fueron diagnosticados de tirotoxicosis. Se excluyen 4 por datos incompletos. El 80% corresponden a mujeres. La mediana de edad fue 71 años (rango 65-94), sin diferencias por género ($p=0,61$). La etiología más frecuente fue enfermedad de Graves (EG) en 64%, seguido por bocio multinodular hiperfuncionante en 20%, adenoma tóxico en 10% y asociada a fármacos en 6%. De los pacientes con EG, 28% presentó orbitopatía distiroidea (OD) clínicamente evidente. Un 30% se diagnosticó en contexto de baja de peso, deterioro cognitivo o patología cardiovascular, sin presentar síntomas clásicos de hipertiroidismo. Un 16% presentó FA, 14% ICC y 6% fractura osteoporótica. El 28% fue diagnosticado durante una hospitalización o requirió ser hospitalizado durante los meses siguientes. Los mayores de 75 años presentan una mayor probabilidad de hipertiroidismo apático (OR 5,1, IC95% 1,15-22,7 $p=0,01$). Además, las complicaciones aumentan en mayores de 75 años, encontrándose en este grupo todos los casos de FA. *Conclusiones:* La etiología más común de tirotoxicosis fue la EG, a diferencia de lo reportado en otras poblaciones. Un número importante de pacientes debutó sin síntomas clásicos de hipertiroidismo, principalmente mayores de 75 años, por lo que se debe tener una alta sospecha en este grupo etario.

Palabras clave: Hipertiroidismo; Persona mayor; Tirotoxicosis.

Abstract: *Introduction:* Hyperthyroidism in the elderly can produce severe complications such as atrial fibrillation (AF), heart failure (CHF) and osteoporosis. In the elderly, thyrotoxicosis may have only nonspecific symptoms, known as apathetic hyperthyroidism. *Objective:* To evaluate the clinical characteristics of thyrotoxicosis in the elderly. *Methods:* Retrospective case series. We reviewed clinical records of patients with thyrotoxicosis older than 65 years, between January 2012 and March 2019. *Results:* During this period, 54 patients were diagnosed with thyrotoxicosis. Four patients were excluded due to incomplete data. 80% were women. The average age was 73 years (range 65-94), without age difference between gender ($p=0,61$). The

1. Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Medicina Nuclear, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
3. Sección Geriatría, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
4. Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Alejandra Lanas / alelanasm@gmail.com
Santos Dumont 999, Sección de Endocrinología. Independencia.
Fono: 29788430
Móvil: +56 9 96411518

Recibido: 13-07-2020
Aceptado: 21-08-2020

most frequent etiology was Graves' disease in 64%. Hyperfunctioning multinodular goiter was confirmed in 20%, toxic adenoma in 10% and drug-associated in 6%. Twenty eight percent of Graves' disease patients had dysthyroid orbitopathy. Thirty percent presented as apathetic hyperthyroidism. Sixteen percent of the patients presented AF, 14% CHF, and 6% osteoporotic fracture. Twenty-eight percent were diagnosed during hospitalization or required hospitalization in the following months. Those older than 75 years had a greater probability of presenting apathetic hyperthyroidism (OR 5.1, 95% CI 1.15- 22.7 p=0.01). Complications increase in this age group, with all cases of AF. Conclusions: The most common etiology of thyrotoxicosis in this group was GD. This differs from other populations. A significant number of patients presented without classic symptoms of hyperthyroidism, especially in people older than 75 years. Special attention should be paid to atypical symptoms of hyperthyroidism in this group.

Keywords: Hyperthyroidism; Elderly; Thyrotoxicosis.

Introducción

En las últimas décadas Chile se encuentra en una transición demográfica, aumentando la población de personas mayores de 65 años. Según datos del Instituto Nacional de Estadísticas se estima que para el 2031 existan 102 personas mayores de 65 años y más, por cada 100 menores de 15 años¹. Es por esto que resulta importante conocer la realidad nacional de la patología endocrinológica en este grupo etáreo^{2,3}.

La tirotoxicosis es una condición caracterizada por un excesivo efecto de las hormonas tiroideas a nivel tisular. El hipertiroidismo es el cuadro resultante del exceso de síntesis de hormonas a nivel tiroideo. Por fines prácticos en este artículo se utilizará este último término de manera indistinta.

El hipertiroidismo es una patología endocrinológica frecuente, con una prevalencia reportada en nuestro país de 1,2% de la población general y de 1,53% en adultos mayores de 65 años. La prevalencia es más alta en mujeres, llegando al 2,17% y en mujeres mayores de 65 años alcanza un 2,46%⁴. Estos resultados son similares a lo descrito en la literatura internacional.

Respecto a la etiología, se ha descrito como la principal causa de hipertiroidismo en adultos mayores a la presencia de nódulos tiroideos autónomos, aunque la distribución depende del estatus de yodo de la población en estudio⁵. En zonas con deficiencia de yodo la patología nodular es la principal causa de hipertiroidismo, la cual disminuye en frecuencia luego de la aplicación de un programa nacional de yodación, disminuyendo la frecuencia de hipertiroidismo^{5,6}. A pesar de esto el bocio multinodular hiperfuncionante y el adenoma tóxico permanecen como la causa más frecuente en las personas mayores⁵.

El hipertiroidismo en el adulto mayor puede manifestarse con síntomas inespecíficos, como anorexia, depresión, debilidad muscular o baja de peso, en ausencia de síntomas adrenérgicos clásicos como temblor, ansiedad y sudoración^{7,8,9}. Este cuadro se ha denominado hipertiroidismo apático, el cual puede ser confundido con otras patologías o atribuido al envejecimiento

per se, llevando a un retraso en el diagnóstico.

En personas mayores de 60 años el hipertiroidismo está asociado a complicaciones severas y a un aumento en la mortalidad^{9,10}. Las complicaciones cardiovasculares son más frecuentes en el adulto mayor, con un aumento en el riesgo de arritmias, infarto al miocardio, enfermedad tromboembólica y accidente cerebrovascular¹¹. Particularmente existe un aumento en la fibrilación auricular (FA) con una frecuencia de 35% en mayores de 70 años en comparación al 2% en jóvenes⁷. El hipertiroidismo subclínico también se asocia a un aumento en el riesgo de FA^{12,13}, aumentando también la mortalidad global y especialmente de causa cardiovascular¹⁴.

Además es conocido que el hipertiroidismo produce un aumento en el recambio óseo y una disminución de la densidad mineral ósea, particularmente en mujeres post menopausicas¹⁵. Esto aumenta el riesgo de osteoporosis y fracturas en este grupo etario, y este riesgo se eleva a mayor edad y a medida que aumenta el tiempo en que se mantenga la TSH baja^{16,17}.

En este estudio caracterizamos la presentación clínica, etiología y el desarrollo de complicaciones en un grupo de pacientes adultos mayores que cursan con tirotoxicosis, evaluados en nuestro centro.

Pacientes y Método

Estudio de serie de casos retrospectiva. Se realiza revisión de fichas clínicas electrónicas de pacientes mayores de 65 años que se controlan en un hospital clínico universitario, con el diagnóstico de tirotoxicosis entre enero de 2012 y marzo de 2019. Para la inclusión de pacientes se evaluaron todos aquellos con el diagnóstico registrado como: tirotoxicosis, hipertiroidismo, bocio multinodular hiperfuncionante, adenoma tóxico y enfermedad de Graves.

Se evalúan variables demográficas, etiología, características clínicas, forma de presentación, comorbilidades, niveles de TSH, T4L, T3, la presencia de anticuerpo antireceptor de TSH (TRAb) y anticuerpos antitiroperoxidasa (TPO), la frecuencia de orbitopatía distiroidea (OD), el tratamiento efectuado y

ARTÍCULO ORIGINAL

sus complicaciones. Se excluyen del análisis a pacientes con fichas clínicas incompletas. El diagnóstico etiológico fue definido por un médico especialista de acuerdo al cuadro clínico, ecografía tiroidea, captación de radioyodo y siendo confirmado por la presencia de TRAb positivos y/o cintigrama tiroideo compatible.

La descripción de la población se realizó por medio de frecuencias, se realizó cálculo de promedios o medianas en caso de que las variables no presentaran distribución normal y se calcula OR para la asociación de complicaciones según grupo etario mayor o menor de 75 años. Para el análisis se utiliza el programa estadístico STATA.

Resultados

Se revisaron fichas clínicas de 54 pacientes mayores de 65 años que se controlaron por tirotoxicosis en el periodo estudiado. Se excluyeron del análisis 4 pacientes por presentar datos incompletos en registro clínico. De los pacientes estudiados, el 80% (n=40) correspondían a sexo femenino y la mediana de edad fue de 71 años (rango 65-94 años), sin diferencias por género (p=0,61). Como se ve en la tabla 1, la etiología más frecuente fue Enfermedad de Graves (EG) en 64% (n=32), seguido por bocio multinodular hiperfuncionante (BMN) en 20% (n=10), adenoma tóxico en 10% (n=5) y por fármacos 6% (n=3).

En cuanto a la presentación clínica, un 30% (n=15) se manifestó con cuadro compatible con hipertiroidismo

apático, con síntomas como baja de peso, deterioro cognitivo o patología cardiovascular aislada, sin exhibir síntomas clásicos de hipertiroidismo. Un 16% (n=8) de los pacientes presentaron FA y 14% (n=7) insuficiencia cardiaca (ICC). El 6% (n=3) presentó fractura osteoporótica. El 28% (n=14) fue diagnosticado durante una hospitalización o requirió ser hospitalizado durante los meses siguientes. De los pacientes con EG, un 28% presentó compromiso ocular clínicamente evidente. Al ser un estudio retrospectivo no todos los pacientes contaban con densitometría ósea, por lo que no fue posible analizar la frecuencia de osteoporosis.

En relación a las diferencias según rango de edad, en los pacientes mayores de 75 años, se encontró una mayor probabilidad de presentar hipertiroidismo apático (OR 5,1, IC95% 1,15-22,7), comparado con los menores de 75 años (Tabla 2). Además, se evidenció un aumento de las complicaciones de hipertiroidismo en este grupo etario, encontrándose todos los casos de FA en este grupo (n=9), una mayor frecuencia de ICC (23,5 vs 9%), pero no significativa estadísticamente (OR 3.1 IC95% 0,4-23 p=0,1). También se observaron más casos que requirieron de hospitalización (18,1 vs 47%) pero esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (OR 4.0, IC95% 0.9-19.9 p=0.03). En el grupo de mayor edad se presentó el único caso de infarto a miocardio, el cual posteriormente fallece.

Respecto al tratamiento del hipertiroidismo según etiología, se encontró que en EG el 34% (n=19) recibió tratamiento con

Tabla 1. Causas de Hipertiroidismo en personas mayores.

Etiología Hipertiroidismo	Número de casos n = 50 (%)
Enfermedad de Graves	32 (64%)
Bocio multinodular hiperfuncionante	10 (20%)
Adenoma tóxico	5 (10%)
Fármacos	3 (6%)

*Total de la muestra n = 50

Tabla 2. Presentación clínica de los pacientes con hipertiroidismo según edad (Expresado en porcentaje).

	65-75 años n=33	75 años n=17	OR	p
Fibrilación auricular	0	47	—	
Insuficiencia cardiaca	3	23,5	3,1	0,04
Infarto al miocardio	0	5,8	—	
Hipertiroidismo apático	6	52,9	5,1	0,01
Demencia	0	35,3	—	
Fractura por fragilidad	6	5,8	1	1
Hospitalización	18,1	47	4,6	0,03
Muerte	0	5,8	—	
Orbitopatía distiroidea	24,2	5,8	0,26	0,23

radioyodo, en el 12,5% (n=4) se realizó tiroidectomía y en los restantes se manejó exclusivamente con fármacos antitiroideos. Los pacientes con BMN hiperfuncionante y adenoma tóxico fueron tratados en su mayoría con radioyodo (78,6%) y el resto con tiroidectomía (21,4%).

Discusión

Este estudio incluye el mayor número de personas mayores de 65 años publicado en nuestro país. En Chile se realiza yodación de la sal como política de salud pública¹⁸. En la población general con suficiencia de yodo la principal causa de hipertiroidismo es la EG¹⁹. En el presente estudio también observamos que la EG fue la causa más frecuente de hipertiroidismo. Esto difiere con lo reportado en otras poblaciones con aporte suficiente de yodo, en donde a pesar de aumentar la frecuencia de EG, se mantiene la patología nodular autónoma como la primera causa de hipertiroidismo⁵.

Un porcentaje importante de nuestros pacientes se presentó con síntomas inespecíficos, lo que es compatible con el cuadro conocido como hipertiroidismo apático^{7,8,9}. Esto fue más frecuente en mayores de 75 años, alguno de los cuales debutaron con complicaciones cardiovasculares. Esto es concordante con lo ya descrito en la literatura, donde se ha observado de manera consistente en los distintos reportes un aumento en el riesgo de FA, enfermedad tromboembólica, infarto al miocardio y muerte cardiovascular^{9,10}. Estas complicaciones aumentan a mayor edad, y en el presente estudio todos los casos de FA se observaron en mayores de 75 años. A pesar de que encontramos más casos de ICC y hospitalizaciones, no se encontraron diferencias estadísticas probablemente por el tamaño insuficiente de la muestra.

Una limitación de nuestro estudio es que los datos se obtienen de manera retrospectiva, lo que puede producir pérdida de información. Por este motivo no fue posible establecer la frecuencia de osteoporosis, ya que no todos los pacientes contaban con una densitometría ósea. Además, existe un sesgo en nuestra población, al ser personas que se atienden en un hospital universitario, donde la población puede ser distinta a la población general.

Con nuestros resultados podemos concluir que la principal etiología en nuestro grupo fue la EG, dato que es relevante y que se debe confirmar con nuevos estudios. Además, en nuestra población se confirma que número importante de pacientes debutó sin síntomas clásicos de hipertiroidismo, principalmente los mayores de 75 años. Esto nos debe llevar a estar atentos a esta forma de presentación en personas mayores, particularmente considerando que ellos son los que tienen una mayor probabilidad de complicaciones.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas. Estimaciones y proyecciones de la población de Chile 1992-2050. 2018 diciembre.
2. Canaris GJ, Manowitz NR, Gilbert, Ridgway, E Chester. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. 2000; 160. www.archinternmed.com.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(2): 489-499.
4. Nacional E. Encuesta nacional de salud. Chile 2009-2010 1. 2010.
5. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark a. *J Intern Med.* 1991; 229(5): 415-420. doi:10.1111/j.1365-2796.1991.tb00368.x
6. Petersen M, Knudsen N, Carlé A, et al. Thyrotoxicosis after iodine fortification. A 21-year Danish population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(3): 360-366. doi:10.1111/cen.13751
7. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, et al. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996; 44(1): 50-53. doi:10.1111/j.1532-5415.1996.tb05637.x
8. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL, Franklyn JA. Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: A large cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(6): 2715-2726. doi:10.1210/jc.2009-2495
9. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouée S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: Relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(3): 445-451. doi:10.1111/cen.12816
10. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid.* 2002; 12(6): 483-487. doi:10.1089/105072502760143854
11. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Cannegieter SC, Vandembroucke JP, Sørensen HT, Jørgensen JOL. Acute cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hyperthyroidism: A population-based cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(1): 1-9. doi:10.1530/EJE-16-0576
12. Vadeloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): 1344-1351. doi:10.1210/jc.2010-2693
13. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(1): 186-193. doi:10.1210/jc.2009-1625
14. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012; 172(10): 799-809. doi:10.1001/archinternmed.2012.402
15. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JHD. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol.* 2012; 213(3): 209-221. doi:10.1530/JOE-12-0059
16. Vestergaard P, Leif M. Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture. *Thyroid.* 2003; 13(6): 585-593.
17. Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedüs L. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-The OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(9): 2040-2050. doi:10.1002/jbmr.2244
18. Muzzo S. Tendencia de la nutrición de yodo durante las últimas décadas en escolares chilenos y sus consecuencias. *Rev chil endocrinol diabetes.* 2011; 4(4): 283-289. http://www.revistasoched.cl/4_2011/6-4-2011.pdf.
19. Lanás A, Díaz P, Eugenin D, et al. Caracterización de pacientes controlados por enfermedad de Basedow Graves en un hospital universitario. *Rev Med Chil.* 2017; 145(4): 436-440. doi:10.4067/S0034-98872017000400003

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diabetes mellitus y Covid-19. Epidemiología, fisiopatología, manejo ambulatorio e intrahospitalario. Revisión

Patricio Salman M¹, Patricia C. Gómez G^{2,3}, Néstor Soto I.⁴

Diabetes mellitus and Covid-19. Epidemiology, pathophysiology, outpatient and inpatient management. Review

Resumen: La diabetes mellitus ha sido asociado a una mayor probabilidad de enfermedad más grave por Covid-19. Los estudios epidemiológicos evidencian que los pacientes diabéticos tienen un riesgo mayor de un cuadro grave que requiera UCI, ventilación mecánica y probabilidad de morir. Un buen control metabólico parece fundamental para disminuir este riesgo. En el caso del manejo ambulatorio es importante asegurar la continuidad de los tratamientos crónicos, medir los niveles de glicemia capilar y minimizar la posibilidad de infección. En caso de infección por SARS-Cov2 el paciente diabético deberá hacer los ajustes necesarios en su tratamiento tanto para lograr un control glicémico adecuado como para disminuir los riesgos de algunos fármacos antidiabéticos. El uso de telemedicina constituye una excelente herramienta para facilitar el logro de los objetivos terapéuticos. En caso de requerir hospitalización, se ha evidenciado que los pacientes diabéticos tienen altos requerimientos de insulina y rápida tendencia a producir cetosis. Considerando la situación actual de pandemia las metas intrahospitalarias pueden ser más laxas y seguras, en especial en pacientes no críticos. En caso de pacientes críticos idealmente se debe mantener las metas glicémicas entre 140-180 mg/dL. **Palabras clave:** Covid19; Diabetes; Hiperglicemia; SARS-Cov2.

Abstract: Diabetes mellitus has been associated with a higher probability of severe disease due to Covid-19. Epidemiological studies show that diabetic patients have an increased risk of a serious condition requiring ICU, mechanical ventilation and of course the probability of dying. Good metabolic control seems essential to reduce this risk. In the case of outpatient management, it is very important to ensure the continuity of chronic treatments, measure capillary blood glucose levels and minimize the possibility of infection. In case of SARS-Cov2 infection, the diabetic patient should make the necessary adjustments in their treatment, both to achieve adequate glycemic control and to reduce the risks of some antidiabetic drugs. Telemedicine is an excellent tool to facilitate the achievement to therapeutic goals. In case of requiring hospitalization, it has been shown that diabetic patients have high insulin requirements and rapid tendency to produce ketosis. Considering the current situation of a pandemic, intrahospital goals may be laxer and safer, especially in non-critically ill patients. In the case of critically ill patients, the glycemic goals should ideally be maintained between 140-180 mg/dL.

Keywords: SARS-Cov2, Covid19, Diabetes, Hyperglycemia.

- 1 Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción Concepción, Chile.
- 2 Sección Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 3 Centro de Diabetes Adulto. Clínica las Condes. Santiago, Chile.
- 4 Unidad de Endocrinología y Diabetes. Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Sin financiamiento. Sin conflicto de interés.

*Correspondencia:
Patricio Salman Mardones
psalman@udec.cl
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Chacabuco con Concepción.
Teléfono: (41) 2204921

Recibido: 02-07-2020
Aceptado: 12-07-2020

Introducción

Desde la aparición del *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov2) causante de la pandemia denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), la Diabetes Mellitus (DM) ha sido descrita como una de las comorbilidades que se asocia a mayor morbilidad y mortalidad por esta enfermedad. El objetivo de esta revisión es evidenciar la epidemiología, fisiopatología entre la DM y SARS-Cov2, además del manejo ambulatorio e intrahospitalario. Esta revisión nace del trabajo realizado para una actividad webinar on-line de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) que abordó este tema.

Epidemiología

Es conocido que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de infecciones, tanto por bacterias, hongos y virus, debido a alteraciones en la inmunidad innata. En el caso de COVID-19 no hay evidencia que los diabéticos tengan mayor riesgo de infección, pero sí desde los primeros informes se ha puesto en manifiesto que hay mayor riesgo de morbimortalidad. No obstante, este mayor riesgo podría ser reflejo de la mayor prevalencia de DM en adultos mayores (este último grupo también conocido con mayor riesgo de morbimortalidad) y que los diabéticos adultos tienen mayor carga de enfermedad cardiovascular, que también es conocido factor de riesgo para morbimortalidad. Por tanto, si bien puede ser difícil aislar a la DM como factor de riesgo independiente, la literatura hasta ahora es consistente en poner a la DM como uno de los principales factores de riesgo para enfermedad grave por COVID-19. Es más, en pandemias y virus anteriores la DM se mostró también como un factor de riesgo relevante. En la pandemia por H1N1 del 2009 la DM triplicó el riesgo de hospitalización y cuadruplicó el riesgo de ingreso a UCI, y en la infección por MERS-Cov la DM fue el mayor factor de riesgo para enfermedad grave y muerte (OR 7,2-15,7) con una mortalidad del 35%¹.

En el caso de la infección por SARS-Cov2 ya los primeros estudios mostraban esta mayor relación entre DM y morbimortalidad. Un estudio de un hospital de Wuhan, China, evidenció que, entre 191 pacientes, la prevalencia de DM era mayor en los que fallecían (31%) versus los que sobrevivían (14%) con p 0,005². Otro estudio de Wuhan, China, de 201 pacientes hospitalizados la prevalencia de DM fue mayor (19%) en quienes cursan con *distress* respiratorio versus quienes no la hacen (5,1%) con p 0,002³. En otro estudio chino, en 552 hospitales, la prevalencia de DM fue mayor en quienes cursaron con una enfermedad más grave (16,2%) versus quienes no la cursaron (5,7%) y además en el *end point primario* (ingreso a UCI, uso de ventilación mecánica y muerte) la prevalencia de DM fue mayor (26,9%) versus quienes no cumplieron con el *end point primario* (6,1%)⁴. En otro estudio chino, los pacientes diabéticos versus no diabéticos tienen mayor riesgo de neumonía severa, menor recuento de linfocitos, mayor recuento de neutrófilos, mayor proteína C reactiva, mayor ferritina, mayor dímero D y mayor IL-6⁵. Un estudio chino evidenció que la mortalidad de los

diabéticos fue mayor (7,8%) que en los no diabéticos (2,7%) con HR 1,49, y además interesantemente, entre los diabéticos la mortalidad fue mayor (11%) en quienes tenían un control metabólico intrahospitalario deficiente (considerado >180 mg/dL) versus la mortalidad (1,1%) en quienes tenían un control aceptable (<180 mg/dL)⁶. Una revisión recientemente publicada que agrupa diferentes revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohortes muestran que la DM consistentemente se asocia a mayor morbimortalidad⁷. En el caso de Chile, la Sociedad Chilena de Medicina Intensiva (SOCHIMI) en su último reporte epidemiológico evidencia que el segundo antecedente mórbido más frecuente en las UCI en Chile es la DM (23%)⁸.

Respecto a la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y SARS-Cov2 la literatura es escasa, con algunos reportes de casos ambulatorios con buena evolución⁹, debut asociado a cetoacidosis diabética (CAD)¹⁰ y el estudio con mayor número de casos de DM-1 con Covid (+) se publicó recientemente en el cual se agrupó a 33 casos, donde en un 27,3% fue de manejo ambulatorio, necesidad de UCI en un 30,3%, curso de CAD en un 45,5% y mortalidad de un 3%¹¹.

Fisiopatología

En la actualidad se sabe que el SARS-Cov2 ocupa como receptor a la proteína Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima convierte a la Angiotensina II (AgII) en Angiotensina 1-7 (esta última con efectos antiinflamatorios y vasodilatadores). El SARS-Cov2 ocupa como receptor a la ACE2 reduciendo sus niveles haciendo sobreexpresar los niveles de AgII (que tiene efectos proinflamatorios y vasoconstrictores) induciendo daño celular, hiperinflamación y falla respiratoria. En el caso de los diabéticos, la hiperglicemia crónica produce un *down-regulation* de la expresión de la ACE2, con el consiguiente teórico mayor daño a nivel celular. Las células β pancreáticas expresan ACE2 lo que puede traer como consecuencia un daño directo por el SARS-Cov2 al ocupar ACE2 como receptor e infectar a la célula β ¹².

SARS-Cov2 como causa de nueva diabetes y como causa de futura DM-1

Recientemente se han publicado reportes de pacientes previamente sin antecedentes de DM y que han cursado con COVID-19 tanto en ambulatorio como hospitalizados y han presentado un debut de diabetes habitualmente sintomáticos con hiperglicemia marcada. Se ha descartado DM-1 con anticuerpos negativos y se ha atribuido a esta nueva forma de diabetes a la infección por SARS-Cov2. La plausibilidad fisiopatológica es lo mencionado previamente donde las células β pancreáticas expresan en forma importante el receptor para el SARS-Cov2 (ACE2) lo que podría generar un daño masivo e irreversible de la masa celular β pancreática con la consiguiente diabetes. Esto es algo que está recién en investigación y se requiere mayores datos de casos similares^{13,14}.

Otro aspecto distinto es si la infección por SARS-Cov2 pudiera generar o gatillar una autoinmunidad contra la célula β que se traduzca en la aparición a futuro de una DM-1 (como

ARTÍCULO DE REVISIÓN

sí está descrito para otras infecciones virales de este tipo como fue el SARS-Cov1 y el H1N1), por lo que habrá que estar atento a la aparición de debut de DM-1 (a cualquier edad) en los tiempos que vienen¹⁵.

Recomendaciones de manejo ambulatorio

Entre los factores que pueden tener impacto en los resultados de la infección por SARS-Cov2 en pacientes con diabetes, está la coexistencia de comorbilidades tales como hipertensión arterial, obesidad y apnea de sueño. También influye la presencia de complicaciones crónicas de la diabetes, especialmente insuficiencia renal, así como el grado de control metabólico logrado, tanto previo, al momento de la admisión, como durante la hospitalización. De ahí que resulte muy importante que el paciente ambulatorio con diabetes y Covid-19 pueda lograr un buen control metabólico¹⁶.

En nuestro país aproximadamente un 5.0% de los pacientes infectados presentan diabetes mellitus sin requerir hospitalización, siendo la segunda comorbilidad más frecuente después de la hipertensión arterial¹⁷. El tratamiento ambulatorio se ha visto dificultado porque los controles regulares se han suspendido como parte de las medidas de control de la infección en la comunidad. Las atenciones médicas ambulatorias cayeron un 60-70% desde el inicio de la pandemia.

Dentro de las consideraciones preventivas de COVID-19 para personas con diabetes a nivel individual y desde la perspectiva de un servicio de salud, es necesario continuar con la terapia hipoglicémica en uso, medir los niveles de glicemia capilar y eventualmente cuerpos cetónicos, minimizar la exposición al virus y adaptar el estilo de vida a la nueva condición¹⁸.

Si el paciente resulta infectado, asintomático o con síntomas leves, debe continuar con la terapia habitual en su hogar. En el caso de presentar síntomas no severos, se debe mantener la terapia usual con precaución, considerar la suspensión de inhibidores de transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) y de instaurar insulino terapia¹⁸. También es necesario contemplar el control de las comorbilidades, tales como hipertensión arterial y dislipidemia.

Se debe considerar a la población con diabetes como un grupo vulnerable y adaptar estrategias en los servicios de salud para permitir la continuidad de la terapia. Se debe facilitar el retiro y entrega de medicamentos, idealmente por períodos más prolongados de tiempo e idealmente realizar despacho a domicilio.

Es necesario enfatizar el estilo de vida saludable, con alimentación equilibrada y realización de ejercicio físico. En el contexto de cuarentena, la práctica de baile constituye un excelente ejercicio.

Entre los objetivos de terapia se plantea mantener en lo posible glicemias entre 70-140 mg/dL, con nivel de hemoglobina glicosilada (HbA1c) menor de 7%. En los usuarios de monitoreo continuo de glicemia, la meta es lograr un tiempo en rango mayor de 70%, hipoglicemias menos de 4% (objetivos más laxos son apropiados en personas frágiles o adultos mayores)¹².

El uso de terapia hipoglicémica requiere ciertas consideraciones, dependiendo de la condición clínica. En

la tabla 1 se detallan recomendaciones según agente. La insulino terapia no debe ser suspendida en caso de estar usándola. Es necesario un automonitoreo regular y más frecuente o continuar monitoreo continuo y realizar los ajustes de dosis apropiados para lograr las metas.

También es necesario mantener la terapia de las comorbilidades. Se ha discutido la eficacia y seguridad de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), por riesgo incierto de susceptibilidad aumentada para infección y beneficio incierto en mitigar la injuria inflamatoria.

En la interacción del SRAA con SARS-CoV-2, es importante mencionar que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I y antagonistas del receptor de angiotensina aumentan la expresión de la ACE 2, de allí el temor inicial de que los bloqueadores de SRAA pudieran favorecer la infección y empeorar el pronóstico¹⁹. Sin embargo, un meta-análisis reciente que incluyó 4 estudios, demostró que las tasas de mortalidad en Covid-19 de los que recibieron inhibidores de SRAA fue significativamente menor versus no-inhibidores del SRAA²⁰. Por lo tanto, se recomienda continuar con éstos a menos que tenga una contraindicación (hipotensión, hiperkalemia, injuria renal aguda)²¹.

La terapia con aspirina en pacientes que la estén usando se debe mantener, excepto que aparezcan contraindicaciones. El uso de estatinas, con potencial riesgo de alza de transaminasas y miositis, debe ser individualizado según riesgo/beneficio¹⁸.

En el escenario actual de aislamiento social, la telemedicina resulta muy adecuada para asegurar que los pacientes con Covid-19 reciban el cuidado que necesitan²². Estudios previos han demostrado que mediante la telemedicina se logra un control metabólico similar e incluso mejor que con la atención tradicional en DM²³, por lo cual parece que el tiempo de la telemedicina es ahora²⁴.

Las mujeres con diabetes pregestacional han sido identificadas como más vulnerables a los efectos severos de COVID-19, por lo que es necesario extremar las medidas para evitar el contagio en esta población. La prueba de tolerancia a la glucosa constituye la piedra angular para el diagnóstico de diabetes gestacional, pero para evitar la sobreexposición que implica su realización a gran número de personas, sociedades científicas de varios países han recomendado modificar esta práctica durante la pandemia. Se propone el uso de HbA1c >5.9% temprano en el curso del embarazo para identificar la diabetes gestacional. Las recomendaciones a las 24-28 semanas son más divergentes. El **screening** postparto para disglucemia materna debe ser diferido²⁵.

Las situaciones especiales que requieren consulta presencial y eventual hospitalización son las siguientes:

- Debut de diabetes mellitus tipo 1.
- Diabetes mellitus en el embarazo: Primera consulta. El seguimiento podría ser manejado con el uso de telemedicina. Es conveniente hacer coincidir los controles obstétricos o ecográficos con consultas presenciales para control metabólico.
- Pacientes con infecciones del pie/lesiones mayores de pie/gangrena.

Tabla 1. El uso de farmacoterapias para diabetes durante COVID-19.

Terapia	Uso durante Covid-19	Sugerencias
Metformina	Acidosis láctica en hipoxia y enfermedad aguda	Suspender en enfermedad severa o inestabilidad hemodinámica
Inhibidores de SGLT2	Riesgo de deshidratación o cetoacidosis euglicémica.	Suspender si ingesta oral no es tolerada o severamente enfermo
Agonistas receptor GLP-1	Efectos adversos GI y riesgo aspiración	Suspender en severamente enfermo
Inhibidores DPP-4	Bajo riesgo hipoglicemia, posible usar amplio rango de función renal	Puede continuar en enfermo no crítico
Sulfonilureas	Riesgo hipoglicemia si ingesta es baja o uso de hidroxiclороquina	Suspender si es incapaz de mantener ingesta regular
Pioglitazona	Riesgo retención de fluidos y edema.	Suspender con inestabilidad hemodinámica o disfunción cardíaca o hepática
Insulina	Requiere frecuente monitoreo	De elección en pacientes críticos

- Otras situaciones de emergencia, tales como hipoglicemia severa o gastroenteritis.
- Cualquier infección (aparte de COVID-19) que requiera antibióticos intravenosos.
- Cualquier deterioro agudo de funciones de algún órgano (corazón, riñones, ojos, hígado).

Recomendaciones de manejo hospitalario

- Comportamiento clave en hospitalizados por COVID:
- Hiperglicemia en diabéticos y no diabéticos
- Debut de diabetes asociado a COVID 19
- Altos requerimientos de insulina
- Rápida tendencia a la cetoacidosis diabética (CAD)
- Hiperglicemia asociada a corticoides
- Alto riesgo de hipoglicemia

Se conoce que la hiperglicemia es un factor de riesgo asociado a desenlaces desfavorables en el hospital, por lo que su manejo debe ser supervisado y optimizado^{26,27}. Sin embargo, en tiempos de pandemia, muchos hospitales se han visto desbordados y se está entrando a una situación de manejo en crisis. Algunos centros hospitalarios están improvisando estrategias de atención, en un escenario de falta de protocolos de manejo, déficit de equipos de protección personal, insumos

con falta de stock, escasez del personal de salud e importante falta de camas o redistribución de ellas²⁸.

El siguiente texto entrega información de lo publicado hasta ahora y sugerencias de manejo según lo observado a nivel nacional, entendiéndose que debemos proteger al equipo de salud, conservar las medidas de protección y recursos económicos y humanos, sin dejar de atender de manera óptima a nuestros pacientes.

La hiperglicemia se puede observar en pacientes diabéticos como en no diabéticos, por lo que la toma de glicemia sanguínea inicial se recomienda a todo paciente que ingrese al hospital. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) nos permitirá evaluar el control metabólico previo a la hospitalización y ayudará a diagnosticar pacientes diabéticos no conocidos previamente y estar atentos a los que desarrollan hiperglicemia de estrés durante la hospitalización, sin ser diabéticos²⁶. La rápida tendencia a la CAD que se ha observado en estos pacientes COVID-19 sugiere la toma de cetonas en sangre a todo diabético con hiperglicemia y a todo el que hace hiperglicemia sobre 220 mg/dl en el contexto de hiperglicemia de estrés²⁷.

Las metas de glicemia para paciente crítico y no crítico son idealmente entre 140-180 mg/dL, metas de seguridad publicadas según los estudios aleatorizados en unidad de

ARTÍCULO DE REVISIÓN

pacientes críticos. Sin embargo, dada la situación actual de pandemia, se ha permitido sugerir metas más laxas y seguras entre 140-220 mg/dL, en especial en pacientes no críticos. Una meta más bien tranquilizadora, dado lo difícil que ha sido manejar y llegar a estos valores.

En pacientes críticos, con uso de asistencia ventilatoria y necesidad de drogas vasoactivas (DVA), idealmente se debe insistir en mantener el rango entre 140-180 mg/dL, con precaución de generar hipoglicemia^{29,30}.

El manejo debe hacerse mediante insulina, con esquema basal-corrección según protocolos de cada centro hospitalario. El uso de hipoglicemiantes orales en general está contraindicado en su uso hospitalario, en especial la metformina y los iSGLT2 por sus efectos adversos asociados (acidosis láctica y CAD normoglicémica). Estudios publicados avalan el uso de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) para manejo de hiperglicemias leves, asociado a dosis bajas de insulina basal, permitiendo menor dosis de insulina, inyecciones e hipoglicemias, manteniendo un adecuado control metabólico. En tiempos de pandemia donde queremos evitar la exposición a contagio del equipo de salud, podrían usarse estos fármacos como manejo para hiperglicemias leves (<180 mg/dL)³¹.

Si el paciente genera hiperglicemias sobre 180 mg/dL o es usuario previo de insulina, debe iniciarse insulina basal asociado a correcciones precomidas según la tabla 2 y luego ajustar según las metas propuestas.

Al ingreso, muchos pacientes podrían presentar hiperglicemia y no poder determinar inmediatamente su gravedad o evolución,

en ayunas o en espera de exámenes. En este grupo de pacientes se sugiere control de glicemia capilar cada 6 horas y solo usar insulina cristalina de corrección²⁷.

El uso de corticoides, a pesar de no tener una robusta evidencia para el manejo de COVID-19, es frecuente de encontrar y el manejo de hiperglicemia en estos pacientes es difícil de lograr. La hiperglicemia generada por corticoides se observa en especial 6 a 8 horas después de administrados (prednisona, metilprednisolona), por lo que se sugiere al menos controlar una glicemia capilar en ese horario (pre-cena si la administración del corticoide es matinal). Si se toman exámenes matinales, el control de glicemia venosa puede aportar el valor de ayunas. Numerosas publicaciones sugieren uso preferente de insulina NPH para la hiperglicemia por corticoides con una dosis matinal de 0.1 U/kg cada 10 mg de prednisona o equivalente a esa dosis, con un máximo de 0.4 U/kg. En algunas oportunidades es necesario adicionar una dosis al medio día. Al suspender o disminuir los corticoides, existe riesgo de hipoglicemia si se ha logrado un control metabólico adecuado durante su uso. Se sugiere reducir la insulina basal total en 20%^{32,33}.

El uso de insulina en bomba de infusión continua intravenosa (BIC) se dejará para pacientes COVID críticos graves e inestables (uso de asistencia ventilatoria, necesidad de drogas vasoactivas (DVA) e imposibilidad de recibir alimento por boca o pacientes con CAD (moderada/severa) o síndrome hiperglicémico hiperosmolar (SHH). Se debe iniciar BIC de insulina según protocolo y luego de 12 horas si se observa altos requerimientos (> 2 U/kg/día), asociar insulina basal (NPH

Tabla 2. Dosis Inicial de insulina basal y corrección pre-comidas.

Escenario	Dosis insulina basal	Pacientes de riesgo	Dosificación y horarios sugeridos
Sin uso previo de insulina	0.2 – 0.25 U/kg/día	0.1 - 0.15 U/kg/día	NPH: 2/3 de dosis calculada 7:00 y 1/3 a las 22:00. Glargina: Monodosis a las 7:00 am
Usuario previo de insulina	Administrar el 70% de la dosis del hogar	Administrar el 50% de la dosis del hogar	Detemir: 1/2 de dosis calculada 7:00 y 1/2 a las 19:00.

HGT precomida (mg/dL)	Pacientes de riesgo*	IMC 21-30 kg/m ²	IMC >30 kg/m ²
	Dosis insulina rápida a administrar precomida		
< 140	0	0	0
141 – 180	0	2	4
181 – 220	2	4	6
221 – 260	4	6	8
261 – 300	6	8	10
301 – 340	8	10	12
> 340	10	12	14

*VFG <30 mL/min, adultos mayor frágil, IMC < 20 kg/m²

en 2 dosis o Glargina en 1 dosis) a 0.2U/Kg/día y titular en los días siguientes según metas propuestas. Con esta medida esperamos evitar las altas dosis de insulina requeridas por BIC y el rebote post traslape a insulina subcutánea (SC)^{29,34}.

Cuando paciente está en infusión continua intravenosa de insulina cristalina debe tener un control horario para su respectiva modificación; sin embargo, este control puede espaciarse (cada 2 a 3 horas) si las dosis aportadas se han mantenido estables en las últimas 12 horas³⁵.

El principal problema del traslape a insulina SC es el rebote hiperglicémico posterior a la suspensión de la infusión, por lo que idealmente debe hacerse en la mañana, en pacientes que la condición clínica lo permita, estables desde el punto de vista hemodinámico y respiratorio e idealmente con glicemias en metas, aportando insulina SC al menos 3 horas antes de suspensión de la infusión. Dosis de insulina SC se calcula con el 50% del requerimiento de insulina EV en 24 horas^{35,36}.

Un gran número de pacientes COVID hospitalizados en Unidad de pacientes críticos están recibiendo nutrición enteral. Estos pacientes están en estado postprandial durante las horas que la recibe. Es ideal programar la alimentación enteral durante 24 horas, administrar una dosis basal de insulina (NPH en 2 o 3 dosis equivalentes o Glargina 1 dosis diaria) y las correcciones con insulina cada 6 horas en caso de usar insulina regular o cada 4h en caso de insulinas rápidas análogas, considerando meta < 180-200 mg/dL^{26,37}.

Se observa un gran número de consultas y hospitalizaciones por complicaciones agudas hiperglicémicas (CAD y SHH). Para estos pacientes se deben seguir los protocolos de manejo, con especial cuidado en la corrección de volumen y evitar congestión pulmonar³⁸. El uso de insulina SC, con la finalidad de evitar el uso de insulina en BIC, se puede hacer en CAD leves o moderadas, excluyendo a algunos pacientes (embarazo, insuficiencia renal etapa 4, anasarca, peso mayor de 120 kilos, insuficiencia cardíaca descompensada). Se inicia dosis de insulina basal (0.15-0.2U/kg/día) más insulina análoga rápida 0.2 U/kg cada 4 horas, hasta resolución de CAD (bicarbonato >15, pH > 7.3 y Anión Gap <12)^{39,40}.

Conclusiones

La pandemia del SARS-Cov2 está en pleno desarrollo a nivel mundial y en Chile. La DM es uno de los principales factores de riesgo para cursar con una enfermedad grave y morir por COVID-19. El mantener el control glicémico y optimizarlo en los casos deficientes, podría tener un efecto en disminuir las hospitalizaciones o eventualmente prevenir los desenlaces desfavorables. Dado que la pandemia ha disminuido los controles ambulatorios regulares, generar recomendaciones para manejar nuestros pacientes en forma eficiente es razonable como una medida de mitigación.

Es muy importante que los pacientes eviten la posibilidad de contagio, intenten mantener una alimentación adecuada y ejercicio físico aún en periodos de confinamiento, mantengan los tratamientos crónicos con antihipertensivos y estatinas, puedan acceder a sus medicamentos y a la posibilidad de telemedicina en caso de ser necesario y hacer los ajustes

de los fármacos para la diabetes en caso de infección por SARS-Cov2.

Hay que estar atentos a la aparición de nuevos casos de diabetes durante o posterior a una infección por SARS-Cov2 y a futuro estar alerta a un aumento en la incidencia de DM-1.

Actualmente el manejo hospitalario de los pacientes con COVID-19 se está realizando por médicos especialistas y no especialistas, a veces alejados del manejo glicémico habitual, estas recomendaciones entregan señales de alerta para detectar en forma oportuna posibles complicaciones y modificar conductas, en especial cuando no existen protocolos estandarizados de manejo.

La mejor forma de abordar esta contingencia sanitaria es colaborando todos para disminuir la propagación de la enfermedad y evitar la peligrosa interacción de la pandemia de COVID-19 con la de obesidad y diabetes.

Referencias

1. Kumar SA, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, Pathophysiology, Prognosis and Practical Considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 303-310.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-1062.
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020. Published online March 13. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* 2020; 382: 1708-1720.
5. Guo We, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Mar 31; e3319.
6. Zhu L, She Z, Cheng X, Qin J, Zhang X, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metabolism* 2020; 31: 1-10.
7. Hartmann-Boyce J, Morris E, Goyder C, Kinton J, Perring J, et al. Diabetes and COVID-19: Risks, management, and learning from other national disasters. *Diabetes Care* 2020; Jun: dc201192.
8. https://www.medicina-intensiva.cl/site/post_covid.php?id=73
9. Cordera R, Pinducciu C, Maggi D. Type 1 diabetes and technology at time of COVID-19. A case report. *Eur J Clin Invest* 2020; 00:e13290.
10. Potier L, Julla JB, Roussel R, Boudou P, Gauthier DC, et al. Covid-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2020; doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.004.
11. Ebekozien O, Noor N, Gallagher MP, Alonso GT. Type 1 Diabetes and COVID-19: Preliminary Findings From a Multicenter Surveillance Study in the U.S. *Diabetes Care* 2020; Jun: dc201088.
12. Bornstein S, Rubino F, Khuntu K, Mingrone G, Hopkins D, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet diabetes endocrinol* 2020; 8(6): 546-550.
13. Mallapaty S. Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes. *Nature*; news 2020. 24 June 2020.
14. Boehm B, Cooper M, Chai Z, Del Prato S, Ji L, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Eng J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2018688.
15. Caruso P, Longo M, Esposito K, Maiorino M. Type 1 diabetes triggered by covid 19 pandemic: A potential outbreak? *Diabetes Res Clin Pract* 2020; 164: 108219.
16. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic Factors in Patients with Diabetes Hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO Study and Other Recent Reports *Diabetes Metab*. 2020; S1262-3636 (20): 30085-30089.
17. 29° informe epidemiológico enfermedad por COVID-19. Departamento de Epidemiología. <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>
18. Katulanda P, Dissanayake H, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama P, Yogendranathan N. Prevention and management of COVID-19 among

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- patients with diabetes: an appraisal of the literature. *Diabetologia* 2020. doi:10.1007/s00125-020-05164-x
19. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction with Renin Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 3085-3095.
 20. Chao Gao, Yue Cai, Kan Zhang, Lei Zhou, Yao Zhang, Xijing Zhang, et al. Association of Hypertension and Antihypertensive Treatment With COVID-19 Mortality: A Retrospective Observational Study. *European Heart Journal* 2020; 41(22): 2058-2066.
 21. Ruilope L, Tamargo M, Ruiz-Hurtado G. Renin-angiotensin System Inhibitors in the COVID-19 Pandemic: Consequences of Antihypertensive Drugs. *European Heart Journal* 2020; 41(22): 2067-2069.
 22. Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1679-1681.
 23. Yun-kai Zhai, Wei-jun Zhu, Yan-ling Cai, Dong-xu Sun, BS, and Jie Zhao. Clinical- and Cost-effectiveness of Telemedicine in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine* 2014; 93(28): e312.
 24. Mader JK. Personal Experiences With Coronavirus Disease 2019 and Diabetes. The time for Telemedicine is Now. *J Diabetes Sci Technol* 2020 doi: 10.1177/1932296820930289.
 25. H. David McIntyre HD, Moses RG. The Diagnosis and Management of Gestational Diabetes Mellitus in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1433-1434.
 26. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 16-38.
 27. American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43(Suppl 1): S193-S202. doi:10.2337/dc20-S015
 28. Wake DJ, Gibb FW, Kar P, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Remodelling Diabetes Services and Promoting Innovation (published online ahead of print, 2020 Jun 5). *Eur J Endocrinol*. 2020; EJE-20-0377. R1. doi:10.1530/EJE-20-0377
 29. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidelines for the management of diabetes services and patients during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020; 37(7):1087-1089. doi:10.1111/dme.14316
 30. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med*. 2020; 37(7): 1090-1093. doi:10.1111/dme.14317
 31. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Individualizing Inpatient Diabetes Management During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic (published online ahead of print, 2020 May 5). *J Diabetes Sci Technol*. 2020; 1932296820923045. doi:10.1177/1932296820923045
 32. Wallace MD, Metzger NL. Optimizing the Treatment of Steroid-Induced Hyperglycemia. *Ann Pharmacother*. 2018; 52(1): 86-90. doi:10.1177/1060028017728297
 33. Korytkowski M, Antinori-Lent K, Drincic A, et al. A Pragmatic Approach to Inpatient Diabetes Management during the COVID-19 Pandemic (published online ahead of print, 2020 Jun 4). *J Clin Endocrinol Metab* 2020; dgaa342. doi:10.1210/clinem/dgaa342
 34. Barski L, Brandstaetter E, Sagy I, Jotkowitz A. Basal insulin for the management of diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med*. 2018; 47: 14-16. doi:10.1016/j.ejim.2017.08.025
 35. Al-Jaghbeer MJ, Lansang MC. Hyperglycemia management in the critically ill patient with COVID-19 (published online ahead of print, 2020 May 5). *Cleve Clin J Med*. 2020; doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc012
 36. Yale-New Haven Hospital Transition Protocol from IV Insulin Infusion. https://covidindabetes-media.azureedge.net/docs/YNHHS%20Transition%20from%20IV%20Insulin%20Protocol_Final.pdf.
 37. Hamdy O, Gabbay RA. Early Observation and Mitigation of Challenges in Diabetes Management of COVID-19 Patients in Critical Care Units (published online ahead of print, 2020 May 22). *Diabetes Care*. 2020; dc200944. doi: 10.2337/dc20-0944
 38. Anzola I, Gomez PC, Umpierrez GE. Management of diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state in adults. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016; 11(2): 177-185. doi: 10.1586/17446651.2016.1145049
 39. Shivani-Agarwal MPH, Jill Crandall, Yaron Tomer. Montefiore subcutaneous insulin DKA protocol. Albert Einstein college of Medicine. https://professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/ada-montefiore_dka_protocol_version_3.0_5_22_20.pdf.
 40. Concise adVice on Inpatient Diabetes (COVID: Diabetes): Guideline for managing DKA using subcutaneous insulin. National inpatient diabetes COVID-19 response group. https://covidindabetes-media.azureedge.net/docs/COVID_DKA_SC_v3.3.pdf.

Duelo ambiguo

José Carlos Bermejo¹.

Words of the president

Así llamamos al dolor cierto que experimentamos cuando nos duele una situación de ausencia física de la que permanece una presencia psicológica y, por otro lado, de pérdida psicológica de la que se mantiene presencia física. Parece un enredo de palabras. Es el caso de personas desaparecidas en catástrofes, así como de divorcios en el primer caso. Y es el caso de familiares de enfermos de alzhéimer y otras enfermedades, en el segundo. Ambigüedad: incertidumbre, ausencia, presencia en diferentes modos. Pero dolor en todo caso.

En los últimos años, estamos desarrollando más reflexión -al menos escrita- sobre el duelo que en las décadas -y probablemente siglos- anteriores. Distinguimos, cada vez más, entre distintos tipos de duelo, es decir, distintos procesos de elaboración del dolor que producen las pérdidas. Proponemos así claves de comprensión y de acompañamiento para que los procesos sean lo más saludables posibles.

Pérdida ambigua

Recuerdo aquella joven de 37 años con la que conversé en Colombia. Hacía 11 años que habían secuestrado a su marido. Su hija tenía 13 años (2 en el momento del secuestro). ¡Se preguntaba tantas cosas! ¿Estará vivo? ¿Me querrá como esposa? ¿Querría ser el padre de su hija todavía? ¿Qué hago: le doy por muerto para vivir?

Al duelo que llamamos ambiguo le precede una pérdida ambigua. La pérdida más cierta es la muerte, la que va acompañada del certificado de defunción, de ceremonia de funeral, de entierro ritual, de sepultura o incineración. En esta, todos están de acuerdo en la certeza e irreversibilidad de la pérdida y eso da paso al tiempo de luto, que se espera sea normal, es decir, que comporte una recuperación, una transformación de los lazos con la persona querida, una adaptación a los lugares sin el ser querido, una energía afectiva reinvertida, un mundo emocional integrado progresivamente.

La incertidumbre de la pérdida y la no totalidad de la ausencia (física o psicológicamente), genera un duelo ambiguo. Este no suele tener cierres simbólicos, que siempre son preferibles a nada, aunque empiezan a hacerse, con impacto distinto según la sensibilidad personal y cultural: fotógrafos profesionales borran de una foto familiar al cónyuge divorciado, restaurantes ofrecen celebraciones para separaciones y divorcios, psicólogos ayudan a ritualizar la ambigüedad del desaparecido, grupos de mutua ayuda son frecuentados con familiares de enfermos de alzhéimer, se realizan actos de reparación simbólica... Pero en la mayor parte, los ritos se reservan para llorar las pérdidas ciertas.

La pérdida ambigua puede dejar a las personas paralizadas, incapaces de seguir con su vida, sin rumbo, sin brújula, abandonadas a una suerte de cuya salida

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Ética, Humanismo y Sociedad

no se tiene noticia, ni siquiera por comparación. La persona lucha sola por afrontar la realidad de lo que ha perdido pero que todavía tiene parcialmente. Es posible que solo cuando las cosas se enderezan (aparece el cuerpo, fallece el familiar con alzhéimer, muere la expareja...), se consigue dar reposo a la pérdida.

Dolor por pérdida ambigua

Hay quien dice que es el peor dolor. No es bueno ni se puede comparar, pero cualquiera que sea la pérdida no resuelta (la inmigración, la guerra, la desaparición, el divorcio, el segundo matrimonio...) genera una alta intensidad de estrés. Lo ausente, si no tiene algún tipo de cierre, permanece presente. Lo perdido, si navega en la incertidumbre, no se sabe si se ha perdido, pero su ausencia duele.

La ambigua es la más estresante de las pérdidas a las que las personas deben hacer frente. No solo desorganiza a la familia, sino que obliga a plantearse el papel que uno tiene en mundo vincular. ¿Estoy o no casado, si estoy separado o divorciado? ¿Cuántos hijos tengo si uno está desaparecido? ¿Somos pareja si mi cónyuge no me conoce? Se anhela claridad para las normas y los ritos, para el lenguaje y los sentimientos, pero se tiene ambigüedad e incertidumbre.

Decir adiós sin marcharse (el enfermo de alzhéimer) y marcharse sin decir adiós (el desaparecido), generan un malestar de gran envergadura. Estas situaciones desafían la tolerancia a emociones conflictivas donde el "sí pero no" y el "no pero sí" dan un sabor amargo indescriptible y diluyen toda concreción al poder describir lo que nos pasa.

Vivir la pérdida ambigua

La combinación de optimismo con un modo de pensar realista, es lo que permite a las personas avanzar pese a las pérdidas ambiguas, pero para esto también se necesita comprensión y apoyo de familiares y profesionales de la ayuda.

Una clave siempre válida será la información certera. La ambigüedad de la pérdida no puede ser alimentada con la ambigüedad de la información. Cuando mi hermano (de 7) murió con 19 años, me dejaron 12 horas sin saber quién era el fallecido. No fue correcta la información. Las dificultades para dar malas noticias no pueden justificar verdades a medias sobre diagnósticos, accidentes, desapariciones, fallecimientos. La incertidumbre no puede convertirse en certeza de que no es así para retrasar la información del drama.

Dar significado a la pérdida ambigua resulta muy difícil. Ponerle un sentido a la ambigüedad se convierte en el gran desafío para superar la mera actitud de soportación. Mantener la esperanza evoca el mito de Sísifo, a quien los dioses

condenaron a arrastrar por toda la eternidad una roca hasta lo alto de una montaña sabiendo que cuando alcanzaba la cima, la roca se caía y Sísifo tenía que volver a empezar. No existe un castigo más terrible, pensaron los dioses, que el esfuerzo inútil. El desafío está en transformar una situación que no va a cambiar. No retirarse del mundo de los estímulos de la vida celebrativa.

Sin duda, la espiritualidad es un recurso. Aquí juegan un papel importante las imágenes de Dios, y ayudan tanto más en función de cuánto sanas sean, revelándose no como un juez que castiga y controla, sino como lo más íntimo de la propia intimidad que misteriosamente está presente y evoca la bondad y la confianza. Las preguntas que se desearía fueran respondidas por quien todo lo podría (Dios), tales como ¿por qué?, con su carga emocional intensa... han de ser transformadas en ¿para qué?, ¿qué hacer con lo que no se puede cambiar?, ¿qué partido le podemos sacar?, ¿cómo significar libremente lo inevitable?

La pérdida ambigua hace que nos sintamos incompetentes. Erosiona nuestra sensación de ser dueños de nuestra propia vida y de que el mundo sea un lugar justo, ordenado y manejable, al menos en lo que está cerca de nosotros. No sabemos qué hacer cuando un ser querido está ausente o presente en parte.

Decidir vivir

El proceso del duelo absorbe una cantidad de energía inmensa. Acompañar en el duelo ambiguo comporta escuchar a las personas que quieren contar historias. En ellas descubriremos por qué están preocupadas. Quizás porque no se pueden imaginar lo que ha pasado. O quizás porque parece algo de locos, o porque se sienten impotentes y culpables. Escuchando sus historias se alcanza algún grado de comprensión y valoración real de la capacidad de sobrevivir y de trascender las fuerzas exteriores que se han impuesto.

Las personas necesitan creer que son capaces de llevar su peso encima en medio de la niebla de la ambigüedad. Rilke aconsejaba "amar las preguntas mismas". La tarea en la pérdida ambigua, es dejar acontecer, arriesgarse a avanzar, incluso cuando no sabemos exactamente hacia dónde vamos. Viktor Frankl, en su relato de la vida en un campo de concentración nazi, lo llama "trágico optimismo". Algunos lo denominan "resquicio de esperanza"; Gilda Radner lo llamó "deliciosa ambigüedad". Yo lo llamo "puñetero misterio", porque el deseo de todos es llevar claridad a la situación ambigua, pero en esta situación no es posible, por lo que se trata de cómo vivir con la ambigüedad y las respuestas son solo una parte. La otra es la vida de las mismas preguntas.

El síndrome circadiano: es el síndrome metabólico y ¡mucho más!

Raquel Burrows, MD¹, Paulina Correa, PhD².

The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more!

Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! J Intern Med 2019; 286(2): 181-191. doi:10.1111/joim.12924.

El Síndrome Metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiometabólico asociado a la obesidad y a la occidentalización de nuestros estilos de vida. Favorece la aparición precoz de patologías como la diabetes mellitus 2 (DM2) y las enfermedades cardiovasculares, que generan cargas individuales, familiares y sociales de gran relevancia, al reducir la esperanza y calidad de vida y aumentar el gasto en salud.

En el SM confluyen cinco factores de riesgo: hipertensión arterial, aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL, aumento de la glucosa en ayunas y obesidad central. Sin embargo, Zimmet et al., al igual que hizo Gerald Reaven en su momento, critican que esta forma de concebir y eventualmente diagnosticar el SM no permite entender por qué se precisan estos factores de riesgo y no otros. Asimismo, llaman la atención sobre la ausencia de comorbilidades asociadas a trastornos del sueño y cognición así como de la depresión y el hígado graso no alcohólico, cuya presencia también incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y DM2.

El trabajo que analizamos en este comentario fue escrito por destacados investigadores de las Ciencias Biomédicas con una vasta experiencia en el daño cardiometabólico asociado al SM¹. Todos ellos han contribuido a la definición de criterios para diagnosticarlo en la práctica clínica, y reconocen de forma especial el papel del sistema circadiano en la regulación del funcionamiento de órganos y tejidos y, por lo tanto, en la salud, metabolismo y conducta de los seres humanos^{2,3}. Los autores hacen una extensa revisión de la evidencia científica sobre la función del reloj corporal central, ubicado en el hipotálamo, en la regulación de los relojes periféricos, localizados en órganos clave para la salud cardiometabólica: corazón, hígado, músculo y tejido graso. Esta evidencia muestra que el sistema circadiano es uno de los principales determinantes de la salud y el metabolismo humano, y regula la expresión génica, liberación de varias hormonas, temperatura corporal⁴, patrón de actividad física, gasto energético y otras funciones corporales esenciales.

A continuación, Zimmet y cols. muestran cómo en los últimos años una creciente evidencia conecta las alteraciones del ritmo circadiano no sólo con los componentes del SM sino también con sus principales comorbilidades^{5,6}. Por ejemplo, la alteración circadiana puede desempeñar un papel relevante en la patogenia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), al regular la acumulación de triglicéridos

1 Profesor Titular, Unidad de Nutrición Pública, INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Profesor Asociado, Unidad de Nutrición Humana, INTA. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Raquel Burrows
rburrows@inta.uchile.cl

Comentario de Literatura destacada

hepáticos, inflamación, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. En la actualidad, la EHGNA es la enfermedad hepática crónica más frecuente en los países occidentales –con prevalencias que superan el 25%–, y está fuertemente asociada al SM. La depresión, una comorbilidad habitual en pacientes con DM2, se asocia a alteraciones significativas de los ritmos circadianos, de hecho, la fototerapia y otros tratamientos que afectan al reloj circadiano se han usado en el enfrentamiento de este trastorno del estado de ánimo.

Aunque dentro de las sugerencias sobre la etiología del SM se incluye la resistencia a la insulina –un estado proinflamatorio asociado a la obesidad y a la genética–, coincidimos en que hasta ahora no hay consenso sobre las causas que subyacen a la confluencia de todos los trastornos que acompañan al SM. En el artículo que comentamos, se muestra que los ritmos circadianos se ven afectados por señales ambientales como la luz, que a través de mecanismos epigenéticos modificarían el reloj circadiano central o maestro, activando/desactivando genes que controlan su función. Otros factores ambientales que afectarían los ciclos circadianos son el cambio de temperatura y la ingesta nutricional, que perturban principalmente a los relojes periféricos.

Toda esta evidencia ha llevado a Zimmet et al. a proponer un cambio de nombre desde Metabólico a Circadiano, y a incluir en su definición las comorbilidades asociadas. Esta sería una forma de reconocer con mayor claridad el verdadero trastorno que subyace al agrupamiento de los factores de riesgo que forman parte de esta condición patológica y a sus comorbilidades. Desde un punto de vista de política pública, tampoco se puede perder de vista que el SM está creando como señalan los autores, las condiciones para una ‘tormenta perfecta’ que puede comprometer seriamente la suficiencia y eficiencia de los presupuestos de salud en muchos países.

Los autores también subrayan la importancia de esta

evidencia a la luz de la creciente epidemia mundial de DM2 y enfermedades cardiovasculares estrechamente asociadas a cambios en los estilos de vida, a raíz del desarrollo tecnológico. Por ejemplo, se refieren a los cambios en la exposición a la luz y la temperatura por el uso extensivo de fuentes de energía artificial, la amplia disponibilidad de alimentos procesados, la exposición a estrés social y laboral, el aumento del trabajo por turnos, y los viajes en avión que implican cambios de zona horaria, entre otros. Coincidimos en que incluir las comorbilidades asociadas como nuevos componentes del SM y añadir el papel del sistema circadiano es una ventana de oportunidad para disponer de una base etiológica más sólida así como de un fundamento fisiopatológico más comprensible de esta confluencia de trastornos cardiometabólicos y sus comorbilidades. Esto permitiría mejorar notablemente las estrategias preventivas y terapéuticas de las enfermedades crónicas no transmisibles asociadas a la nutrición.

Referencias

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640-1645. doi:10.1161/circulationaha.109.19264
2. Panda S. The arrival of circadian medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2): 67-69. doi:10.1038/s41574-018-0142-x.
3. Orozco-Solis R, Sassone-Corsi P. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience*. 2014; 264: 76-87. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.01.043.
4. Li MD, Li CM, Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med*. 2012; 85(3): 387-401.
5. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2016; 27(5): 282-293. doi:10.1016/j.tem.2016.03.005
6. Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(2): 75-89. doi:10.1038/s41574-018-0122-1

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

Instrucciones a los autores

índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.

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

Expresar 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

Instrucciones a los autores

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, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

b) Para Capítulos de Libros.

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

c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Med Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009]. Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

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

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

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una

página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.

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

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

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

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se 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.

3.12 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.

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

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

Nueva sección

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

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

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

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

Teléfono _____ Fax: _____ E-mail _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

Instrucciones a los autores

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

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

Instrucciones a los autores

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

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