

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Coronavirus y diabetes
Francisco Pérez B.

Artículos Originales

Programa de transición: evaluación de un modelo a 4 años de su implementación
Guillermo Santibañez G.

Seguimiento y características clínicas de los pacientes con nódulos tiroideos en nuestra práctica clínica antes de 2015

Victoria Alcázar L., Teresa López del Val, Concepción García L., Gessy Bellerive, Jorge Martín G., Rafael Losada Buchillón, Rosa Márquez P.

Utilidad para médicos no radiólogos de la clasificación tirads y las características ecográficas de los nódulos tiroideos

Beatriz Torres Moreno, Victoria Alcázar Lázaro, Teresa López del Val, Ana Reclusa Gutiérrez, Carmen López Ruiz, Concepción García Lacalle.

Caso Clínico

Quiste de bolsa de Rathke e hiperprolactinemia, una causa infrecuente de amenorrea primaria
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Artículo de revisión

Enfermedades hepáticas y su relación con hiperglicemia
Paulina Vignolo, Karina Elgueta, Gloria López, Pilar Durruty, Patricia Gómez, Gabriela Sanzana.

Carta al Editor

Fatiga suprarrenal, un síndrome que no existe, un mito de la opinión popular y de conclusiones sesgadas
Abner Javier Cruz-Alvarenga.

Ética, Humanismo y Sociedad

Satisfacción por compasión
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

La alimentación restringida en el tiempo y temprana mejora la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y el estrés oxidativo incluso sin pérdida de peso en hombres con prediabetes
José L. Santos.

Obituario

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Coronavirus and Diabetes
Francisco Pérez B.

Original Articles

Transition Program: Evaluation of a model 4 years after its implementation
Guillermo Santibañez G.

Follow-up and clinical characteristics of patients with thyroid nodules in our clinical practice before 2015

Victoria Alcázar L., Teresa López del Val, Concepción García L., Gessy Bellerive, Jorge Martín G., Rafael Losada Buchillón, Rosa Márquez P.

Usefulness for non radiologist physicians of tirad classification and ecographic characteristics of thyroid nodules

Beatriz Torres Moreno, Victoria Alcázar Lázaro, Teresa López del Val, Ana Reclusa Gutiérrez, Carmen López Ruiz, Concepción García Lacalle.

Clinical Case

Rathke cleft cysts and hyperprolactinemia, an uncommon cause of primary amenorrhea
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Review Article

The Relationship Between Liver Diseases and Hyperglycemia
Paulina Vignolo, Karina Elgueta, Gloria López, Pilar Durruty, Patricia Gómez, Gabriela Sanzana.

Letter to the editor

"Adrenal fatigue" a syndrome that does not exist, a myth of popular opinion and biased conclusions
Abner Javier Cruz-Alvarenga.

Ethics, Humanism and Society

Satisfaction by compassion
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes
José L. Santos.

Obituary

Instructions to authors

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

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

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

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

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

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

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

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

Suscripciones:

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Producción

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

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Oscar Contreras O.

Dr. Carlos Fardella B.

Dra. Cecilia Jhonson P.

Dra. Gladys Larenas Y.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. Rodrigo Macaya P.

Dr. Alberto Maiz G.

Dra. Verónica Mericq G.

Dr. Fernando Munizaga C.

Dr. Gilberto González V.

Dr. José Luis Santos M.

Dra. María J. Serón-Ferré

Dra. Paulina Villaseca D.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.

Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.

Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.

Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.

Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.

Lab. Cronobiología Universidad de Chile.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V.

Dra. Vinka Giadrosik R.

Dra. Verónica Mujica E.

Dra. Sylvia Asenjo M.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Hospital Regional Juan Noe de Arica.

Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Facultad de Medicina. Universidad de Talca.

Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.

Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas

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: Sr. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Coronavirus y diabetes
Francisco Pérez B.

41

Artículos Originales

Programa de transición: evaluación de un modelo a 4 años de su implementación
Guillermo Santibañez G.

43

Seguimiento y características clínicas de los pacientes con nódulos tiroideos en nuestra práctica clínica antes de 2015
Victoria Alcázar L, Teresa López del Val, Concepción García L, Gessy Bellerive, Jorge Martín G., Rafael Losada Buchillón, Rosa Márquez P.

48

Utilidad para médicos no radiólogos de la clasificación tirads y las características ecográficas de los nódulos tiroideos
Beatriz Torres Moreno, Victoria Alcázar Lázaro, Teresa López del Val, Ana Reclusa Gutiérrez, Carmen López Ruiz, Concepción García Lacalle.

55

Caso Clínico

Quiste de bolsa de Rathke e hiperprolactinemia, una causa infrecuente de amenorrea primaria
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

61

Artículo de revisión

Enfermedades hepáticas y su relación con hiperglicemia
Paulina Vignolo, Karina Elgueta, Gloria López, Pilar Durruty, Patricia Gómez, Gabriela Sanzana.

64

Carta al Editor

Fatiga suprarrenal, un síndrome que no existe, un mito de la opinión popular y de conclusiones sesgadas
Abner Javier Cruz-Alvarenga.

72

Ética, Humanismo y Sociedad

Satisfacción por compasión
José Carlos Bermejo

74

Comentario Literatura Destacada

La alimentación restringida en el tiempo y temprana mejora la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y el estrés oxidativo incluso sin pérdida de peso en hombres con prediabetes
José L. Santos.

76

Obituario

78

Instrucciones a los autores

80

Content

Editorial

Coronavirus and Diabetes
Francisco Pérez B.

Original Articles

Transition Program: Evaluation of a model 4 years after its implementation
Guillermo Santibañez G.

Follow-up and clinical characteristics of patients with thyroid nodules in our clinical practice before 2015
Victoria Alcázar L, Teresa López del Val, Concepción García L, Gessy Bellerive, Jorge Martín G., Rafael Losada Buchillón, Rosa Márquez P.

Usefulness for non radiologist physicians of tirad classification and ecographic characteristics of thyroid nodules
Beatriz Torres Moreno, Victoria Alcázar Lázaro, Teresa López del Val, Ana Reclusa Gutiérrez, Carmen López Ruiz, Concepción García Lacalle.

Clinical Case

Rathke cleft cysts and hyperprolactinemia, an uncommon cause of primary amenorrhea
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Review Article

The Relationship Between Liver Diseases and Hyperglycemia
Paulina Vignolo, Karina Elgueta, Gloria López, Pilar Durruty, Patricia Gómez, Gabriela Sanzana.

Letter to the editor

“Adrenal fatigue” a syndrome that does not exist, a myth of popular opinion and biased conclusions
Abner Javier Cruz-Alvarenga.

Ethics, Humanism and Society

Satisfaction by compassion
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Early time- restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes
José L. Santos.

Obituary

Instructions to authors

Coronavirus y diabetes

Coronavirus and Diabetes

En diciembre del año 2019, se detectó un tipo particular de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China. Los primeros casos informados se relacionaron con el mercado de productos del mar, aves vivas y animales salvajes. No obstante, los casos subsiguientes identificados no evidenciaron ni exposición o incluso ningún tipo de relación con este origen inicial, confirmándose, además, la transmisión entre personas. Finalmente, se notificaron infecciones nosocomiales en algunos trabajadores pertenecientes a los servicios de salud.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en China, identificó y anunció la descripción que un nuevo coronavirus (2019-nCoV) era responsable de este brote epidémico. Posteriormente, esta enfermedad se denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y se designó al virus causante como SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. A partir de la medianoche del 18 de febrero de 2020, la nueva neumonía por coronavirus (COVID-19) se había extendido desde Wuhan a 34 provincias en China y otros 25 países. En marzo de 2020 ya hay 117 países afectados y más de 4.000 muertos.

La sintomatología descrita para las manifestaciones clínicas ha sido extensamente difundida y entre ellas se encuentran: síntomas de fiebre (80.5%), tos (56.1%), alteraciones respiratorias (31.7%), dolor pectoral (24.4%), fatiga (22.0%), disnea (12.2%), mareos / dolor de cabeza (4.9%), dolor general (7.3%) y escalofríos (4.9%).

Respecto a las comorbilidades asociadas a un mayor patrón de mortalidad en los afectados por el virus también han sido analizadas de acuerdo a la descripción realizada por los países mayormente afectados y entre ellas se han definido a la hipertensión (53.8%), diabetes (42.3%), enfermedad coronaria (19.2%), infarto cerebral (15.4%), bronquitis crónica (19.2%) y enfermedad de Parkinson (7.7%).

En general, las personas con diabetes enfrentan mayores riesgos de complicaciones cuando se trata de infecciones virales como la influenza, la gripe, y es probable que eso sea también aplicable al COVID-19. Las precauciones de seguridad recomendadas son las mismas que para la gripe, como lavarse las manos con frecuencia y cubrirse la tos y los estornudos con un pañuelo o el codo. Los CDC no recomiendan el uso de mascarillas en personas que no están infectadas. La OMS recomienda que la gente sin síntomas respiratorios no lleve una mascarilla en la comunidad, incluso si el COVID-19 es prevalente en esa zona. Llevar la mascarilla no disminuye la importancia de las otras medidas para prevenir la infección y puede resultar un gasto innecesario y llevar a problemas de abastecimiento.

En los momentos más críticos de la epidemia (al menos en Europa) la International Diabetes Federation (IDF) ha generado una serie de consejos prácticos de cómo actuar ante el COVID-19 en presencia de diabetes. En algunos casos son recordatorios de las pautas generales que debe seguir toda la población, aunque para personas con diabetes es conveniente que los pacientes planifiquen con anticipación que hacer si contraen el virus, por ejemplo, tener en casa la cantidad necesaria de medicamentos para el control de su enfermedad evitando salidas innecesarias del hogar. Como en otras patologías virales (influenza, gripe, etc) es probable que un diabético con COVID-19 presente un deterioro del control metabólico durante la enfermedad pudiéndose producir descompensaciones.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor Científico

Referencias recomendadas

1. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019 oct 17; 4(20): pii: 131774.
2. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med*. 2020 feb 20; 9(2): pii: E575.

Programa de Transición: Evaluación de un modelo a 4 años de su implementación

Guillermo Santibáñez G¹.

Transition Program: Evaluation of a model 4 years after its implementation

Resumen: *Introducción:* La evaluación de los programas de transición (PT) es un paso fundamental para determinar su importancia como estrategia de seguimiento y apoyo a los adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) que transitan de una atención pediátrica a una adulta. *Objetivo:* evaluar un modelo de PT para adolescentes con DM1 a 4 años de su implementación. *Sujetos y método:* este estudio se realizó en 65 adolescentes que ingresaron al PT. Se evaluó el cumplimiento de los indicadores de adherencia del PT (preparación, continuidad, regularidad, exclusividad en la atención médica y seguimiento psicológico), la participación de los adolescentes en el PT (cumplir con los 5 indicadores) y el control metabólico asociado a esa participación. El análisis estadístico se realizó con Prueba de Chi Cuadrado para las variables grados de participación y control metabólico; y Prueba T de Student para muestras pareadas para evaluar la variación de HbA1c al finalizar el primer año en atención como adulto. *Resultados:* los indicadores de adherencia del PT se cumplen sobre el 65% en la población estudiada. Se encontró que el 38,5% de los adolescentes logran participación completa en el PT (cumplir 5 indicadores), 43,1% participación parcial (cumplir 3 o 4 indicadores) y 18,4% participación insuficiente en el PT (cumplir con 0, 1 ó 2 indicadores). Se observó una mayor frecuencia de mantenimiento o mejoría del control metabólico en los adolescentes con participación completa en el PT en comparación con los de participación parcial e insuficiente (76% v/s 59,2% y 22,2% respectivamente). Se observó un cambio significativo ($p < 0,05$) de la HbA1c en adolescentes con participación completa y participación parcial. *Conclusión:* en los adolescentes con DM1, se debe incentivar la participación en el PT para fortalecer las conductas de adherencia al tratamiento diabético incluyendo el control metabólico.

Palabras clave: Adolescentes, Control metabólico, Programa de transición.

Abstract: *Introduction:* the evaluation of the transition programs (TP) is a fundamental step to determine its importance as a follow-up and support strategy for adolescents with type 1 diabetes (T1D) who move from a pediatric to adult care. *Objective:* to evaluate a TP model for adolescents with T1D 4 years after its implementation. *Subjects and method:* this study was carried out in 65 adolescents who entered the TP. Compliance with the TP adherence indicators was evaluated (preparation, continuity, regularity, exclusivity in medical care and psychological follow-up), the participation of adolescents in the TP (compliance with the 5 indicators) and the metabolic control associated with that participation. The statistical analysis was carried out with Chi-square test for the variable degrees of participation and metabolic control; and paired Student's T test for the change of HbA1c at the end of the first year in adult. *Results:* TP adherence indicators are met over 65% in the population

1. Doctor en Psicología. Unidad de Diabetes. Programa de Transición del cuidado para adolescentes con diabetes tipo 1. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Guillermo Santibáñez González
guillermo.santibanez@redsalud.gob.cl
Chacabuco 419, piso 3
Santiago. Chile.

Sin apoyo financiero
Sin conflicto de interés

Recibido: 18-10-2019
Aceptado: 15-01-2020

Artículo Original

studied. When evaluating participation in the TP, it was found that 38.5% of adolescents achieved full participation in the TP (meet 5 indicators), 43.1% partial participation (meet 3 or 4 indicators) and 18.4% insufficient participation in the TP (comply with 0, 1 or 2 indicators). A higher frequency of maintenance or improvement of metabolic control was observed in adolescents with full participation in the TP compared to those with partial and insufficient participation (76% v/s 59.2% and 22.2% respectively). The statistical difference ($p < 0.05$) was obtained in the change of HbA1c of adolescents with full participation and partial participation. Conclusion: in adolescents with T1D, participation in TP should be encouraged to strengthen adherence to diabetic treatment including metabolic control.

Key words: Adolescents, Metabolic control, Transition program.

Introducción

Los programas de transición (PT) son recomendados como estrategias de apoyo y seguimiento de los adolescentes con diabetes tipo 1 (DM1) que emigran de un sistema de atención pediátrico a uno de adulto. Tanto la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹ como la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y del Adolescente (ISPAD)² recomiendan la planificación de programas que faciliten la transición del cuidado diabético tomando en cuenta las necesidades especiales de la población adolescente.

Numerosos estudios evalúan modelos de PT, unos centrados en mejorar el seguimiento de los adolescentes en la atención adulta evitando la pérdida de horas o su deserción³, otros en mantener un adecuado control metabólico que prevenga las complicaciones inmediatas (hipoglucemias, cetoacidosis) o futuras de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía)⁴ y otros en aspectos psicosociales como estimular la relación equipo-adolescente-cuidador, fortalecer la autonomía del adolescente y mejorar su grado de satisfacción con el proceso de transición⁵. Sin embargo, esos mismos estudios siguen recomendando la ejecución de PT con evaluación más rigurosa de su proceso y de sus beneficios.

Con esos antecedentes, este estudio tuvo como objetivo evaluar un modelo de PT a los 4 años de su implementación considerando los siguientes aspectos:

1. Cumplimiento de los indicadores de adherencia del PT.
2. Grado de participación de los adolescentes en el PT.
3. Control metabólico asociado a esa participación.

Sujetos y método

El estudio se realizó en 65 adolescentes de ambos sexos con edades entre 15 y 18 años quienes participaron en el PT entre los años 2014 y 2018 en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, de Santiago de Chile.

Los criterios de inclusión fueron: traslado local desde Pediatría a la Unidad de Diabetes y haber cumplido un año de atención como adulto. Los criterios de exclusión: traslado no local o ingreso forzoso a adulto por debut a los 15 años de edad.

De los registros clínicos se obtuvo los datos generales: sexo, edad en el momento de la transferencia a atención adulta

y años de diagnóstico de DM1.

El PT evaluado es un modelo que consta de 3 fases: preparación, transferencia y seguimiento e incluye las tareas de derivación, evaluación y discusión de los casos junto con la asignación, vigilancia y rescate de horas médicas a través de citas presenciales y/o medios tecnológicos.

Los 5 indicadores de adherencia del PT fueron:

1. **Preparación pediátrica de la transición:** realizar entrevista al adolescente y su cuidador principal para informar del proceso y evaluación psicológica para definir el mejor momento para su traslado.
2. **Continuidad del cuidado diabético:** garantizar que no pasen más de 3 meses entre el último control pediátrico y el primer control adulto.
3. **Regularidad de los controles médicos:** supervisar que existan como mínimo 4 controles al año, cada 3 meses.
4. **Exclusividad de la atención médica:** asegurar que un mismo médico realice todos los controles durante el primer año de transición adulta.
5. **Seguimiento psicosocial:** Contactar al adolescente o su cuidador para pesquisar problemas de adaptación o adherencia.

El grado de participación de los adolescentes en el PT se evaluó según el número de indicadores cumplidos: participación completa (5 indicadores), participación parcial (3 ó 4 indicadores), participación insuficiente (0,1 ó 2 indicadores).

Se revisaron los valores de HbA1c como indicador del control metabólico al final del primer año en atención adulta. Se consideró un control metabólico logrado cuando los adolescentes pudieron mantener (que no empeore) o mejorar los valores de la HbA1c que traían desde Pediatría.

El cumplimiento de los indicadores fue un trabajo conjunto de los equipos profesionales de pediatría y adulto. El registro de datos y la coordinación general del PT fue realizado por el psicólogo autor principal de este estudio.

Análisis estadístico: para la comparación de los grados de participación y control metabólico se utilizó del programa estadístico MedCalc la Prueba Chi Cuadrado y la Prueba T de Student para muestras pareadas para evaluar el cambio de HbA1c al concluir el primer año en adulto. Se consideró como nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

El grupo estudiado incluyó 65 adolescentes 36,9% eran mujeres, la edad media de traslado fue 16,3 años, con un promedio de 7,2 años de diagnóstico.

La evaluación de los indicadores de adherencia consideró el promedio de los 4 años del PT (Gráfico 1): la continuidad del cuidado presentó la mayor frecuencia de cumplimiento (89,2%) seguido de la exclusividad de la atención médica (83,1%) la preparación pediátrica para la transición (81,5%) y el seguimiento psicosocial (72,3%). La menor frecuencia se presentó en el indicador de regularidad de los controles médicos (66,1%).

En cuanto al grado de participación en el PT (Tabla 1),

se encontró que el 38,5% de los adolescentes logró una participación completa en el PT concentrándose el mayor porcentaje de participación en los años 2015 (45,5%) y 2018 (46,2%); la participación parcial en el PT se dio en el 43,1% de los adolescentes siendo los años 2017 (57,2%) y 2018 (53,8%) los que reunieron el mayor porcentaje de esta participación; el 18,4% de los adolescentes tuvo una participación insuficiente en el PT. No se observó participación insuficiente en el año 2018.

Al asociar los grados de participación en el PT con control metabólico excluyendo los casos sin datos de HbA1c (Tabla 2), se observó que mantuvieron o mejoraron control metabólico

el 76% de los adolescentes con participación completa en el PT, el 59,2% de los adolescentes con participación parcial y el 22,2% de los adolescentes con participación insuficiente en el PT. No hubo diferencia significativa en cuanto a participar de manera completa o parcial en PT para el indicador de control metabólico, tampoco se pudo establecer si hubo diferencia significativa con el grupo de participación insuficiente debido a los pocos casos que componían este grupo.

La tabla 2 también muestra que los casos de participación completa en el PT con el control metabólico logrado tuvieron un descenso significativo ($p < 0,05$) de la media de HbA1c.

Gráfico 1. Cumplimiento de los indicadores de adherencia del PT (2014-2018).

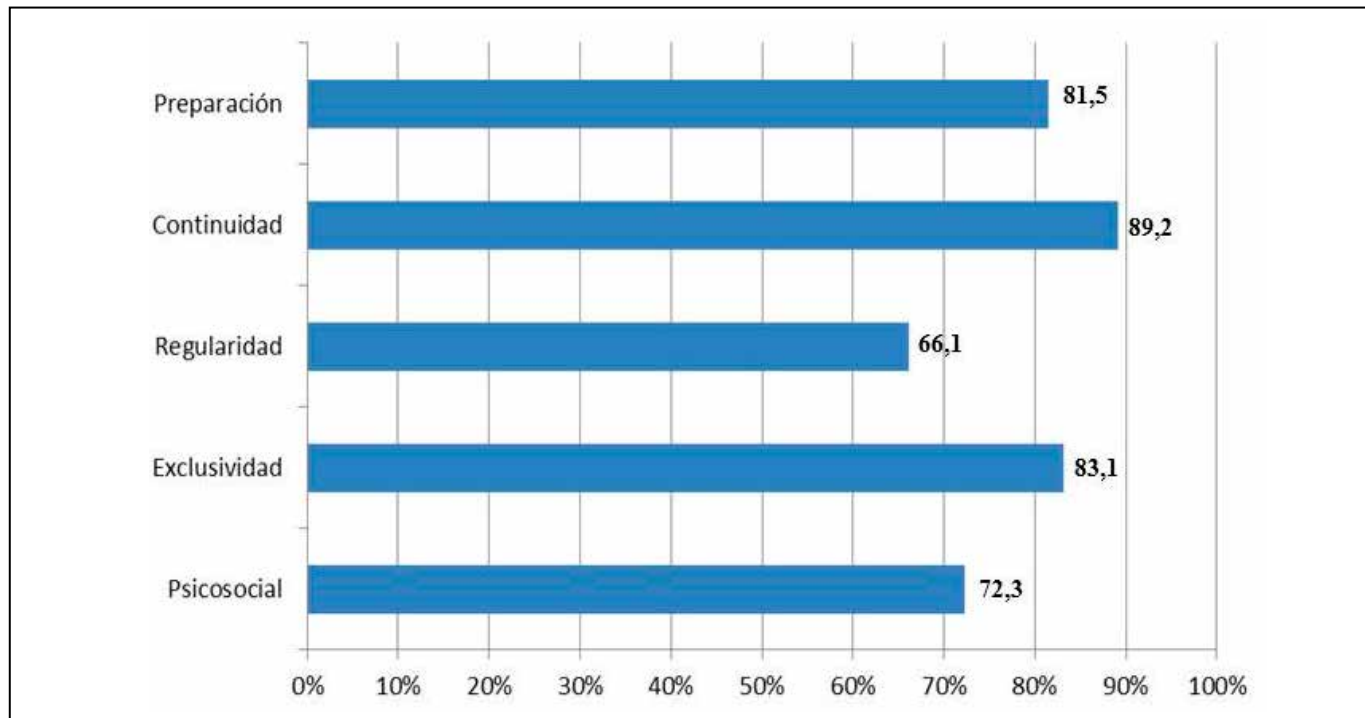


Tabla 1. Participación de los adolescentes en el PT.

Participación	2015		2016		2017		2018		Total	
	n = 22	%	n = 16	%	n = 14	%	n = 13	%	n = 65	%
Completa	10	45,5	5	31,3	4	28,6	6	46,2	25	38,5
Parcial	7	31,8	7	43,7	7	50,0	7	53,8	28	43,1
Insuficiente	5	22,7	4	25,0	3	21,4	0	0,0	12	18,4

Nº indicadores Completa = 5, Parcial = 3 ó 4, Insuficiente = 0 - 2

Artículo Original

Tabla 2. Control Metabólico y participación en el PT.

	Participación					
	completa		parcial		insuficiente	
	n = 25	%	n = 27	%	n = 9	%
Control metabólico	Mantenido o mejorado					
	19	76,0	16	59,2	2	22,2
	p > 0,05		Diferencia NS			
			p > 0,05		Diferencia NS *	
Control adulto	HbA1c					
	media DS		Valor de p		media DS	
Al ingreso	9,3	1,98	p < 0,05	10,3	2,2	p < 0,05
Al finalizar 1 año	8,7	1,67		9,4	1,7	
	No analizable					

* Debido a la pequeña población de este grupo.

En cuanto a los casos de participación parcial con control metabólico logrado hubo igualmente un descenso significativo de la media de HbA1c. Los casos de participación insuficiente con control metabólico logrado fueron muy pocos para este análisis.

Discusión

Este estudio propuso la evaluación de un modelo de PT que planifica y estructura para dar continuidad al cuidado diabético de los adolescentes con DM1 que deben transferirse de un sistema de atención pediátrico a un sistema de atención adulta.

Esta evaluación establece conclusiones en tres aspectos: los indicadores de adherencia del PT, la participación en el PT y el control metabólico.

Indicadores de adherencia

Los 5 indicadores de este PT son objetivos de un proceso que contribuye a fortalecer las conductas de adherencia al tratamiento en los adolescentes, asegurando la continuidad y regularidad de los controles médicos, el seguimiento psicológico de sus conductas de adaptación y la mantención o mejoría del control metabólico. Estas metas ya han sido señaladas por Buschur et al.⁶ en una revisión que evaluó los desafíos y éxitos de un programa de transición que lograba continuidad de tratamiento y mantenimiento del control metabólico de acuerdo a lo esperado para una población joven (HbA1c = 9%).

Al revisar en detalle estos 5 indicadores (Gráfico 1) se encuentra que la continuidad del cuidado diabético tiene el porcentaje de cumplimiento más alto (89,2%) dando una señal clara de la efectividad del PT para consolidar una transferencia segura desde la atención pediátrica a la atención adulta. El indicador de regularidad de los controles médicos si bien alcanza un 66,1% de cumplimiento, es el menos logrado estableciendo un desafío para seguir fortaleciendo la asistencia a las citas médicas y evitando la pérdida de horas. En el año 2018, Santibáñez et al.⁷ señalaba la importancia de estos dos indicadores (continuidad y regularidad) como base de la estrategia de mejoramiento de la adherencia en la población adolescente con DM1.

La preparación para la transición en la atención pediátrica logró un 81,5% de cumplimiento y el seguimiento psicológico en la atención adulta un 72,3% siendo ambos indicadores relevantes para este PT ya que permiten evaluar las condiciones médicas y psicológicas de los adolescentes antes y después de su transferencia al sistema adulto de atención, dando la posibilidad de reforzar conductas de adherencia e intervenir en variables psicosociales que las dificultan, como ha sido recomendado en el reciente estudio de Iyengar J. et al⁵ sobre la planificación efectiva de la transición.

Seguimos considerando el indicador de exclusividad en la atención médica, que logra un 83,1% de cumplimiento, como coadyuvante de las conductas de adherencia ya que

permite establecer una relación médico/paciente que facilita la colaboración, los acuerdos y la toma de decisiones conjuntas que contribuyan al éxito del control metabólico en el largo plazo, lo que se evidenció en el estudio de Hilliard ME et al.⁸ sobre la experiencia de adolescentes antes y después de su transición desde pediatría a adulto.

Participación en el PT

Otro aspecto de la evaluación del PT tiene que ver con el grado de participación de los adolescentes en el proceso. Este estudio muestra que la participación parcial se mantiene en alza constante durante los 4 años lo que indica un nivel de adherencia aceptable (3 ó 4 indicadores) pero no óptimo como lo sería la participación completa (5 indicadores). Sin embargo, es destacable la tendencia a aumentar la participación completa y parcial durante el año 2018 y la disminución de la participación insuficiente hasta no tener casos de este tipo en el año 2018 (Tabla 1). El desafío de los PT es precisamente acortar las brechas en los 5 indicadores de adherencia para asegurar un acompañamiento efectivo a los adolescentes que hacen su transición desde pediatría a adulto.

El grado de participación de los adolescentes en el PT es una medida de efectividad del mismo ya que cumplir con todos o la mayoría de los indicadores significa fortalecer el proceso de adherencia al tratamiento de la DM1 y, en consecuencia, ayudar al logro de la necesaria autonomía en el cuidado diabético para mejorar control metabólico y evitar a largo plazo las complicaciones catastróficas de un mal manejo de la condición diabética.

Control metabólico

El logro del control metabólico, entendido en este estudio como mantener o mejorar el valor de HbA1c al término del primer año en atención adulta, es otro aspecto de la evaluación de la efectividad de este PT. El control metabólico es el objetivo más resistente al cambio positivo en la población adolescente debido a la cantidad de variables psicosociales y de tratamiento que le influyen como ha sido descrito en el estudio de Kristensen et al.⁹; sin embargo, no se puede desconocer que el manejo adecuado de las glicemias permitirá una mejor calidad de vida de los adolescentes con DM1.

Al comparar los grados de participación en el PT y el logro del control metabólico (Tabla 2), nos damos cuenta que los adolescentes que cumplen los 5 indicadores (participación completa) o 3 a 4 indicadores (participación parcial) no sólo se ven favorecidos en reforzar su proceso de adherencia sino que mantienen o mejoran las HbA1c en mayor porcentaje que sus pares que cumplieron con 0 a 2 indicadores (participación insuficiente) aunque no puede establecerse diferencias significativas entre participar de manera completa o parcial en el PT y participar de manera insuficiente debido a los pocos casos en este último grupo.

Los casos tanto de participación completa o parcial en el PT que logran el indicador de control metabólico muestran un cambio significativo de la media de HbA1c

(Tabla 2) lo que refuerza la idea de que los PT son una estrategia a considerar para el seguimiento de las conductas de adherencia y la consecución de controles metabólicos más óptimos en el corto plazo.

Podemos concluir que este PT es una herramienta efectiva de acompañamiento para los adolescentes con DM1 ya que consolida un modelo planificado y estructurado que permite evaluar, apoyar y dar seguimiento a las conductas que mejoran la adherencia al tratamiento e influyen en el control metabólico. Los desafíos son lograr una participación suficiente (aquí señalada como completa o parcial) de la mayor cantidad de adolescentes que ingresan al PT y crear estrategias oportunas para rescatar los casos de participación insuficiente o deserción del PT.

Agradecimientos

Agradezco al equipo profesional de la Unidad de Diabetes Infantil y Adulto: Dras. Gloria Briones B, Bárbara Reyes E, Carolina Wong L, Cecilia Bustamante A, Lilian Sanhueza M, Ma. Margarita Rivas M, Silvana Muñoz S, Sylvia Guardia B, Dr. Marcos Estica R. Nutricionista Claudia Rubio C., y Enfermera Elizabeth Toro T. por su disposición y valiosa colaboración en la ejecución de este PT; a la BQ Pilar Durruty A, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, por su motivación en la realización de este manuscrito; y al BQ Carlos Wolff F, Magíster en Bioestadística, por su participación en el análisis estadístico de los datos.

Referencias

1. Peters A, Laffel L. American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems. *Diabetes Care* 2011; 34: 2477-2485.
2. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, Acerini CL, Codner E. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. *Diabetes in adolescence. Pediatr Diabetes* 2018; 19: 250-261.
3. Spaic T, Mahon J, Hramiak I, Byers N, Evans K, Robinson T, et al. Multicentre randomized controlled trial of structured transition on diabetes care management compared to standard diabetes care in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *BMC Pediatr* 2013; 13: 163.
4. Kapellen TM, Mütter S, Schwandt A, Grulich-Henn J, Schenk B, Schwab KO, Marg W, Holl RW. Transition to adult diabetes care in German-High risk for acute complications and declining metabolic control during the transition phase. *Pediatr Diabetes* 2018; 10: 1111.
5. Iyengar J, Thomas I, Soleimanpour S. Transition from pediatric to adult care in emerging adults with type 1 diabetes: a blueprint for effective receivership. *Clinical Diabetes and Endocrinology* 2019; 5: 3.
6. Buschur EO, Glick B, Kamboj MK. Transition of care for patients with type 1 diabetes mellitus from pediatric to adult health care systems. *Transl Pediatr* 2017; 6: 373-382.
7. Santibáñez G, Rubio C, Toro E, Briones G, Estica M, Muñoz S, et al. Transition Program: an intervention for adolescents with type 1 diabetes. Cases and controls study. *Rev Chil Endo Diab* 2018; 11: 7-10.
8. Hilliard ME, Perlus JG, Clark LM, Haynie DL, Plotnick LP, Guttmann-Bauman I, et al. Perspectives from before and after the pediatric to adult care transition: A mixed-methods study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37: 346-354.
9. Kristensen LJ, Birkebaek NH, Mose AH, Berg Jensen M, Thastum M. Multi-informant path models of the influence of psychosocial and treatment-related variables on adherence and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2018; 13: e0204176.

Artículo Original

Seguimiento y características clínicas de los pacientes con nódulos tiroideos en nuestra práctica clínica antes de 2015

Victoria Alcázar L^{1,*}, Teresa López del Val¹, Concepción García L², Gessy Bellerive³, Jorge Martín G.³, Rafael Losada Buchillón³, Rosa Márquez P³.

Follow-up and clinical characteristics of patients with thyroid nodules in our clinical practice before 2015

Resumen: *Introducción:* Los nódulos tiroideos son una consulta muy prevalente en Endocrinología. Las guías de la Asociación Americana de Tiroides (2015) animaban a realizar estudios a largo plazo. El objetivo de este estudio fue revisar las características, el seguimiento y la evolución de los nódulos de tiroides seguidos en nuestras consultas hasta 2015. *Material y Métodos:* Estudio retrospectivo de pacientes con al menos dos ecografías o cirugía. Los datos clínicos, ecográficos y de punción, así como la evolución y los resultados histológicos de aquellos operados, se analizaron con métodos descriptivos, bivariados y de regresión. *Resultados:* 1.420 pacientes seguidos en Endocrinología a largo plazo fueron incluidos. 20 se excluyeron por tener una sola ecografía. El 71,2% presentaban normofunción, 9,6% hipertiroidismo subclínico, 9,5% hipotiroidismo subclínico, 5,7% hipotiroidismo clínico y 4% hipertiroidismo clínico. Del total de nódulos seguidos (n= 1400), 64,1%, 15,6% y 20,3% permanecieron estables, aumentaron y disminuyeron respectivamente. Los que crecieron no tuvieron más características sospechosas en las ecografías. De los intervenidos (457 casos (32,6% del total), 207 fueron malignos (45,2%). 57% de ellos fueron diagnosticados e intervenidos durante el primer año, en la primera evaluación. La aparición de nódulos malignos en el resto de pacientes fue de 89 casos (6,3% de todos los nódulos seguidos, 38,3% de ellos, incidentalomas). La ecografía y la citología empleadas antes de la homogenización de los criterios diagnósticos tuvieron una baja sensibilidad y especificidad en nuestro medio. *Conclusiones:* Más de la mitad de los cánceres de tiroides fueron diagnosticados en la evaluación inicial del nódulo tiroideo. Más de la mitad de los nódulos no operados en el primer año mantienen el mismo tamaño a largo plazo. No encontramos predictores clínicos del aumento de tamaño. El valor diagnóstico de la ecografía y PAAF sin unos criterios estandarizados homogéneos es bajo.

Palabras clave: Ecografía, Nódulo, Seguimiento, Tiroides.

Abstract: *Introduction:* Thyroid nodules are a very prevalent consultation in endocrinology. Guidelines from the American Thyroid Association (2015) encouraged to conduct follow-up studies in the long term. This study object was to review the clinical characteristics, follow-up and evolution of thyroid nodules visited in our consultations till 2015. *Material and Methods:* Retrospective study of patients that had at least two thyroid ultrasounds or had been operated. Clinical, ultrasound and FNA (fine needle aspiration) data as well as the evolution and histology results of those operated, were analyzed with descriptive, bivariate and regression analyses. *Results:* 1.420 patients followed in Endocrinology in the long term were included. 20 were excluded for having only one ecography. 71,2% had normal function, 9,6% subclinical hyperthyroidism, 9,5% subclinical hypothyroidism, 5,7% clinical

1. M.D, Ph.D. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.
2. M.D, Ph.D. Servicio de Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.
3. MD. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

*Correspondencia:
Victoria Alcázar, M.D, Ph.D.
Especialista en Endocrinología y Nutrición. Leganés. Madrid. España.
victoria.alcazar@gmail.com

Este trabajo de investigación no ha contado con ninguna financiación.

Recibido: 16-11-2019
Aceptado: 21-02-2020

hypothyroidism and 4% clinical hyperthyroidism. Of all the nodules followed (n=1400), 64,1%, 15,6% and 20,3% remained the same size, grew and decreased respectively. Nodules that grew didn't have more suspicious sonographic characteristics. Of the operated nodules (457 cases (32,6% of all), 207 were cancer (45,2%). 57% of them were diagnosed and intervened during the first year, in the first evaluation. Malignant nodules were detected in the rest of patients in 89 cases (6,3% of all the followed nodules, 38,3% of them were incidental cases). The ultrasound and cytology diagnoses used before the homogenization of diagnoses criteria had a low sensitivity and specificity in our clinical environment. Conclusions: More than half of the thyroid cancers were diagnosed in the initial evaluation of the thyroid nodule. More than half of nodules non operated in the first year remained the same size long term. We could not find clinical predictors of growth. The diagnostic value of the ultrasound and FNA is low without standardized and homogenous criteria. Key words: Follow-up, Nodule, Thyroid, Ultrasound.

Introducción

Los nódulos tiroideos tienen una prevalencia estimada por palpación del 2 al 7%, por ecografía del 7 al 19%¹ y en autopsias del 8 al 65 % de la población². Son más frecuentes en zonas yododeficientes y en mujeres³. Su riesgo de malignidad es muy bajo (5-15%) y aumenta en las edades extremas, con los antecedentes familiares y de radioterapia previa^{4,5,6}. El papel del endocrinólogo incluye identificar los casos malignos, tratar las disfunciones tiroideas e indicar la frecuencia y modo de seguimiento en cada caso concreto. En la guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) de 2015, se instaba a los clínicos a realizar estudios de seguimiento a largo plazo ya que eran muy pocos los de más de 5 años de duración⁵.

Este estudio pretende como objetivo primario conocer las características clínicas y la evolución de los pacientes atendidos en nuestro Servicio, con el diagnóstico de nódulo tiroideo antes del año 2015. Como objetivo secundario pretende analizar los factores predictores de dicha evolución y el rendimiento diagnóstico de la ecografía y de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) en nuestro medio antes de la aparición de unos criterios diagnósticos homogéneos.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo de los pacientes seguidos en consultas de endocrinología del Hospital Severo Ochoa de Leganés y su Área externa con el diagnóstico de nódulo tiroideo entre el 1 de enero de 1984 y el 1 de junio de 2015.

Criterio de Inclusión: pacientes cuyo motivo de seguimiento sea el diagnóstico de nódulo tiroideo y que tengan al menos dos ecografías tiroideas o hayan sido intervenidos y tengan estudio histiológico.

Criterio de exclusión: pacientes que tengan sólo una ecografía y no hayan sido operados.

Recogida de datos:

- Registros diagnósticos informatizados hospitalarios y de consultas.

- Historia en papel o informatizada. Se revisan los informes de seguimiento y/o quirúrgicos, resultados analíticos, ecográficos, citológicos e histológicos.

Las variables recogidas se muestran en la tabla 1.

Se definió:

- Hipertiroidismo clínico o subclínico ante resultados de tirotropina (TSH) baja con tiroxina libre alta o normal, respectivamente.
- Hipotiroidismo clínico o subclínico en casos con concentraciones de TSH elevada con tiroxina libre baja o normal, respectivamente.
- Aumento o disminución de tamaño nodular cuando había una variación del 20% en el tamaño especificado en las ecografías.

Las determinaciones analíticas (TSH, tiroxina libre, T3 libre y anticuerpos antiperoxidasa aTPO) se han realizado con técnicas de quimioluminiscencia de un autoanizador ADVIA-CENTAUR de Siemens. Durante el periodo del estudio se han cambiando los métodos analíticos, pero en cada momento se han considerado los rangos de normalidad especificados por el laboratorio.

Los datos sospechosos de malignidad ecográficos y citológicos, se obtuvieron de los informes, y se clasificaron como muestra la tabla 1.

Las disfunciones tiroideas fueron tratadas por su endocrinólogo, según la práctica clínica habitual, con levotiroxina en caso de hipotiroidismo y con antitiroideos, cirugía o yodo radiactivo, en el caso de hipertiroidismo.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete SPSS versión 22 (IBM).

- Análisis descriptivo: media y desviación estándar (DS) para las variables cuantitativas. Porcentaje y distribución de frecuencias para las cualitativas.
- Análisis bivariados: test de la Chi cuadrado para variables cualitativas y t de Student para las cuantitativas.
- Regresión logística binaria para analizar si existía relación entre el crecimiento nodular y las características clínicas.
- Se utilizó un nivel de significación alfa de 0.05.

Resultados

Entre el 1 de enero de 1984 y el 1 de junio de 2015 se diagnosticaron 1420 pacientes de nódulo tiroideo (seguimiento global: 30 años), de los que se excluyeron 20 por tener sólo una ecografía, incluyéndose finalmente 1400 sujetos.

Se revisaron 5600 ecografías con una media de 4 por paciente (2-15). Las características clínicas se muestran en la tabla 2.

Características de los pacientes

No existió diferencia en las edades en relación al sexo. En el 0,4% de los pacientes se realizó la primera PAAF por palpación, obteniéndose un 0,4 % de resultados indeterminados.

De los 187 (13,3%) pacientes con hipertiroidismo clínico o subclínico, 89 (47,6%) fueron tratados con yodo 131. Su

Artículo Original

Tabla 1. Variables analizadas.

Demográficas	Sexo Edad Antecedentes familiares de cáncer de tiroides. Radioterapia previa
Datos clínicos y analíticos	Si el nódulo era palpable o no Si existían o no síntomas de compresión local AcTPO: positivos, negativos o no determinados. Título de AcTPO (U/l) Función tiroidea al inicio: <ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo clínico (TSH baja y T4L alta) • Hipertiroidismo subclínico (TSH baja y T4L normal) • Hipotiroidismo clínico (TSH alta y T4L baja) • Hipotiroidismo subclínico (TSH alta y T4L normal) • Eutiroidismo
Datos ecográficos	Rasgos de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> • Márgenes irregulares. • Aumento de la vascularización • Microcalcificaciones • Combinación de sólido e hipoecogénico Número de nódulos al inicio y final del seguimiento Tamaño de los nódulos (si BMN del nódulo mayor) al inicio y final
Datos de PAAF	Insuficiente o indeterminada (no diagnóstica) <ul style="list-style-type: none"> • Benigna: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Benigna ◦ Coloide. ◦ Folicular sin signos de malignidad. • Sospechosa: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Papilar ◦ Folicular con signos de malignidad.
Tipo de Cirugía	Hemitiroidectomía Tiroidectomía total.
Resultados histológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Benignos: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hiperplasia multinodular ◦ Adenoma folicular ◦ Quiste ◦ Enfermedad de Hashimoto ◦ Enfermedad de Graves • Malignos: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Carcinoma papilar > 1 cm. ◦ Microcarcinoma papilar. ◦ Carcinoma folicular ◦ Carcinoma medular ◦ Linfoma

Ac- TPO: anticuerpos antiperoxidasa. TSH: hormona tirotrópica. T4L. tiroxina libre. BMN: bocio multinodular. PAAF: punción aspiración con aguja fina.

Tabla 2. Características clínicas y de función tiroidea de todos los pacientes (n=1400).

Sexo y edad	1187(85%) mujeres. 51,4 ± 14,3 años 213 (15%) varones. 55,8 ± 13,5 años
Antecedentes familiares de cáncer de tiroides	Si: 27 (1,9%) No: 1300 (92,9%) Desconocido: 73 (5,2%)
Antecedentes personales de radioterapia	Si: 21 (1,5%) No: 1306 (93,3%) Desconocido: 73 (5,2%)
Nódulo palpable	Si: 588 (42%) No: 759 (54,2%) Desconocido: 53 (3,8%)
Compresión cervical	Si: 30 (2,1%)
AcTPO (anticuerpos antiperoxidasa)	NO REALIZADOS: 504 (36%) Realizados: 854 Positivos: 188 (22%) Valor medio: 276 ± 42 mU/ml.
Función tiroidea	1005 (71,2%) Eutiroides 131 (9,6%) hipertiroidismo subclínico 130 (9,5%) Hipotiroidismo subclínico 78 (5,7%) hipotiroidismo clínico 56 (4%) hipertiroidismo clínico
Tamaño de los nódulos al inicio	Media: 18 ± 11 mm (1-80). < 1 cm: 420 (30%) 1-2,5 cm: 658 (47%) > 2,5 cm: 322 (23%)
Tamaño medio de los nódulos no operados (n= 943) al inicio	14 ± 8 mm (1-57)
Tamaño medio de los nódulos no operados (n= 943) al final	12,7 ± 8 mm (0-50)
Número de nódulos al inicio	Número medio: 2,6 ± 1,6 (1-7), de ellos: 1 nódulo: 28% 2-5 nódulos: 49% > 5 nódulos: 23%
Número de nódulos al final	3% desaparecen 6% siguen siendo bocios multinodulares de > 5 nódulos 91%: 2,6 ± 1,65 (1-9)

...continuación tabla 2.

Características ecográficas de malignidad en alguna ecografía n= 466 (33%)	376 (80,7%) sólido e hipoecogénico 62 (13,3%) microcalcificaciones 24(5,2%) aumento de vascularización 4 (0,9%) márgenes irregulares.
Número de PAAF por paciente	Ninguna: 615 (43,9%) Mediana: 1 (0-5): 1 PAAF: 35,1%; 2 PAAF: 13,6%; 3 PAAF: 6,7%; 4 PAAF: 1,2%; 5 PAAF: 0,4%
Resultado de las PAAF	No hecha: 586 (41,8%) No diagnóstica (insuficiente): 102 (7,3%) Benigna: - Benigna: 246 (17,6%) - Coloide: 188 (13,4%) - Folicular sin signos de malignidad: 145 (10,4%) - Hashimoto: 5(0,4%) Sospechosa: - Papilar: 79 (5,6%) - Folicular con signos de malignidad:48 (3,4%) - Linfoma: 1 (0,1%)

evolución se muestra en la figura 1. El hipotiroidismo post-yodo fue más frecuente en los adenomas que en los BMN (50,8 vs 18%, p = 0,012).

Los pacientes con hipertiroidismo (30%) o hipotiroidismo franco (22,4%), tuvieron menos rasgos de malignidad ecográfica que los pacientes eutiroides (35%), p= 0,03.

El seguimiento de los pacientes abarcó entre 0.5 y 30 años (media: 4,5). En 492 casos (35%) y en 155 (11%), el seguimiento fue mayor de 5 y 10 años respectivamente.

De los 1400 pacientes, 897 (64,1%) mantuvieron un tamaño estable del nódulo, en 219 casos (15,6%) el nódulo aumentó (crecimiento medio: 1,6 mm/año) y en 284 (20,3%) disminuyó.

De los 997 casos eutiroides al inicio, no se observó cambios del tamaño en 670 casos (67,2%), existió un aumento en 167 (16,7%) y una disminución en 160 (16,1%).

En los nódulos con algún dato ecográfico de malignidad, el 17,8% de las PAAF fueron malignas, el 60,1% benignas y un 22% indeterminadas frente a un 7,6%, 75,1% y 17% en aquellos sin datos ecográficos de malignidad (p< 0,01).

Se realizó PAAF al 57,7% de los pacientes. El 72,3% fueron benignas (proliferación folicular de baja sospecha, coloide, Hashimoto y benigna hiperplásica). De las PAAF insuficientes, la segunda muestra fue válida en el 84%.

- El 32,6% de los casos (457 pacientes) se operaron a lo largo del seguimiento:
- 205 casos (44,8%) durante el primer año. En 185 casos

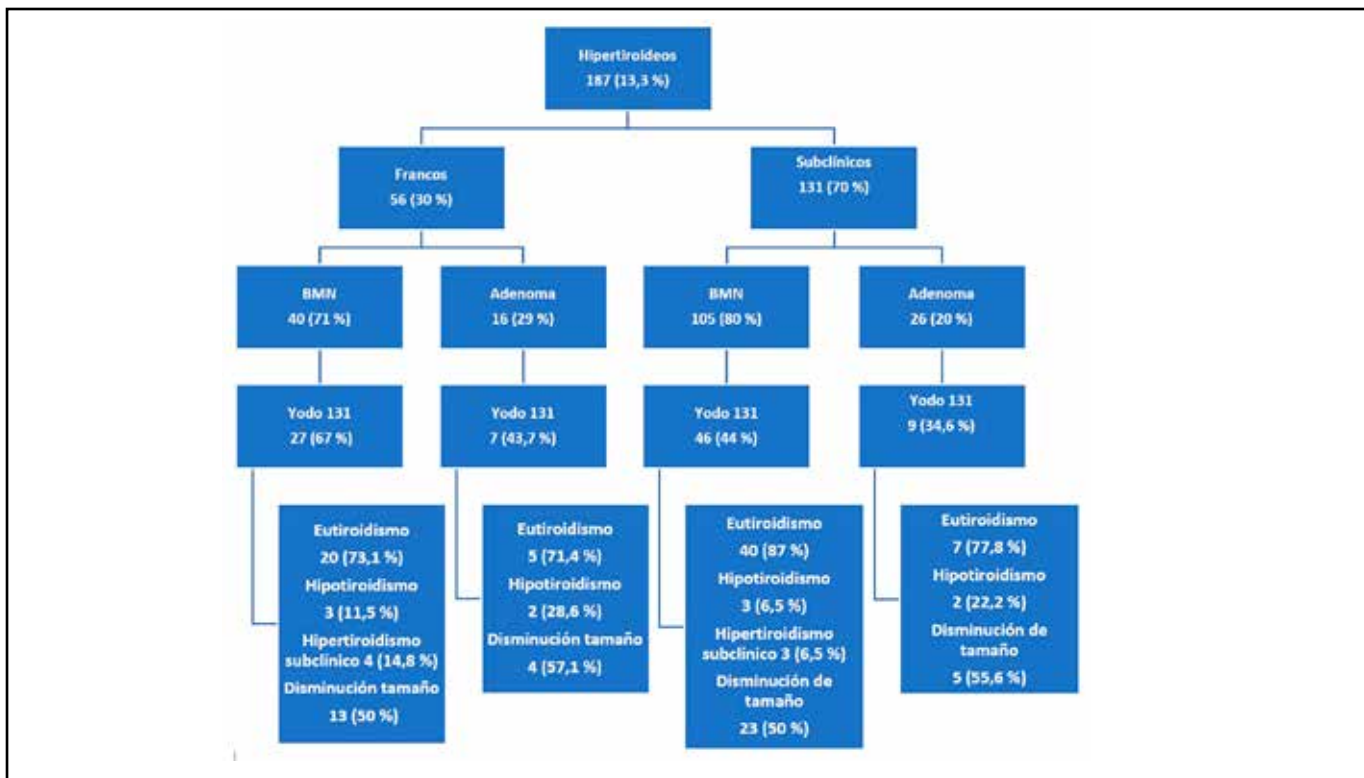


Figura 1: Evolución de los nódulos tratados con yodo 131. Mediana de dosis: 12 mCi (5-32 mCi) sin diferencia significativa entre la dosis administrada a los adenomas tóxicos y a los BMN.

Artículo Original

(90,24%) se indicó cirugía ya en la primera revisión. El 78% fueron mujeres de edad media 48,81 ± 14,83 años. 172 (84%) estaban eutiroideos, 3,7% y 5,3% presentaban hipertiroidismo clínico y subclínico y 2% y 4,9%, hipotiroidismo clínico y subclínico respectivamente. 71,5% de los nódulos eran palpables. 34% era únicos y en un 20% había más de 5 nódulos. El 5,5 % tenían menos de 1 cm, el 39% tenían entre 1 y 2,5 cm y el 55,5% tenían más de 2,5 cm. Los ActTPO estaban disponibles en 105 casos siendo positivos en el 8,8%.

- Tras el primer año de seguimiento, se operaron 252 pacientes (21%). El tiempo medio hasta la cirugía fue de 4 ± 3 años (rango:1-18 años). El tamaño medio de los nódulos fue de 12,4 ± 14 mm (rango: 0,25- 70 mm). El 26% de los cánceres fueron incidentalomas de < 1 cm.
- De los 457 casos operados en total, fueron malignos 207 (45,2%). 118 (57,1%) fueron intervenidos en el primer año. De los 89 cánceres intervenidos más allá de un año, 38,3% fueron incidentalomas papilares de < 1 cm.

En la figura 2 se muestran los resultados ecográficos y de citología de todos los nódulos intervenidos durante el seguimiento.

- Datos ecográficos y de PAAF:
 - La presencia de algún signo ecográfico de

malignidad se relacionó con una histología maligna (60% vs 37%, p < 0,01). La ecografía mostró una sensibilidad del 49%, valor predictivo positivo (VPP) del 59,3%, especificidad del 72% y valor predictivo negativo (VPN) del 63,1%. Fueron malignos el 100% de los nódulos con márgenes irregulares, el 75,6% con microcalcificaciones, el 60% con flujo vascular aumentado y el 51,1% de los sólidos e hipoecogénicos (p=0,02).

- La PAAF tuvo una sensibilidad del 56,9%, especificidad del 88,4%, VPP del 83,4% y VPN del 66,6%. Fueron malignos el 32,4% de los pacientes intervenidos sin PAAF previa por otro motivo (compresión) y el 15,4% de los intervenidos con PAAF insuficiente. El porcentaje de cáncer en pacientes con citología de sospechosa de papilar, proliferación folicular de alta sospecha, proliferación folicular de baja sospecha, coloide e hiperplasia benigna fue del 96%, 62,8%, 46,9%, 35,4% y 15,4%, respectivamente (p < 0,01).

Evolución de los pacientes no intervenidos en el primer año de seguimiento

De los 1195 pacientes seguidos en consultas, el 59% (705 casos) no cambiaron de tamaño, el 16,7% (200) crecieron y el 24,3% (290) disminuyeron.

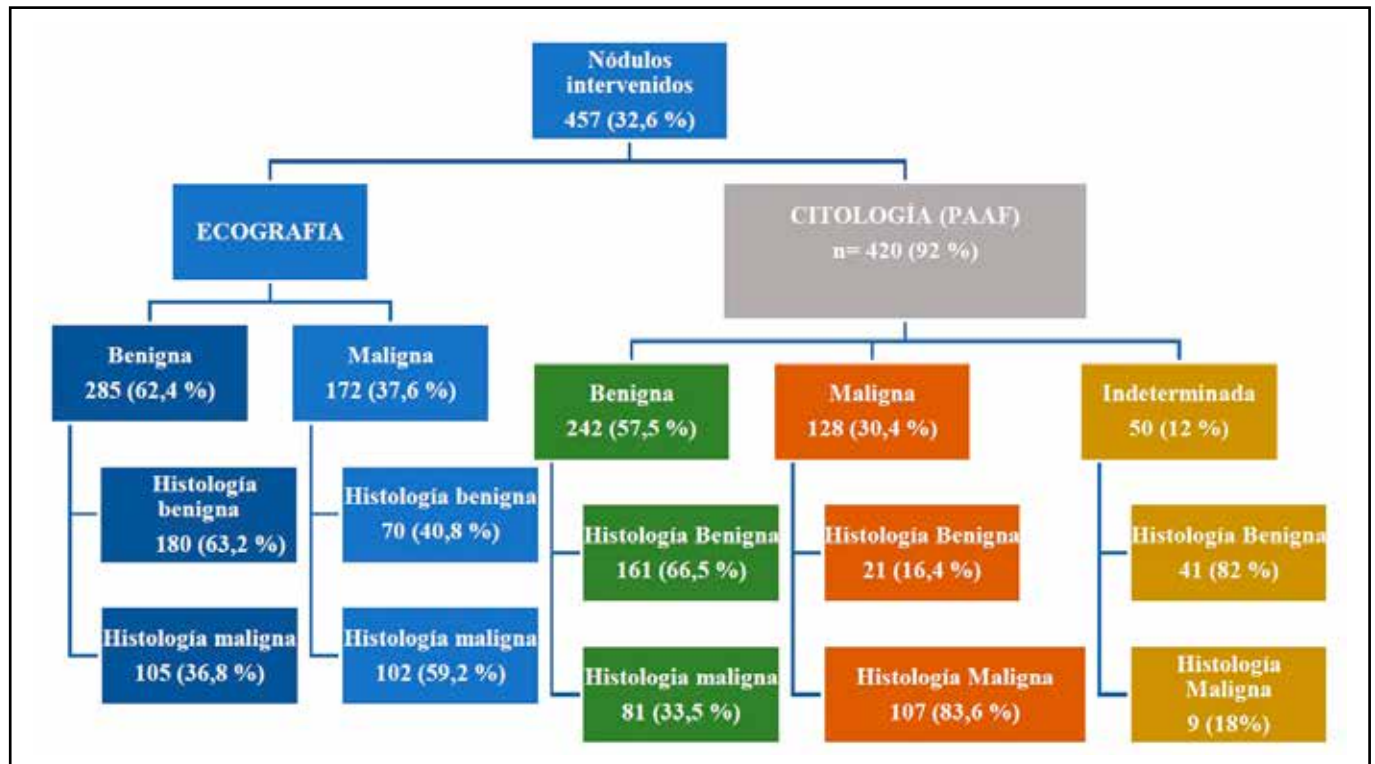


Figura 2: Ecografía y citología de los nódulos intervenidos. Benigna: sin características sospechosas de malignidad. Maligna: con alguna característica de malignidad. PAAF: punción aspiración con aguja fina.

No encontramos diferencias significativas en los que crecieron en relación a la edad, tamaño del nódulo al inicio, número de nódulos, sexo, antecedentes familiares o de radioterapia, función tiroidea, ser palpables, tener características ecográficas de malignidad ni ser milimétricos.

Los que crecieron tuvieron Ac-TPO positivos con menos frecuencia (18% vs 25,6%, $p < 0,01$) y se les realizó más PAAF (66,7% vs 45,6%, $p < 0,01$).

Entre los nódulos que crecieron, hubo más punciones benignas (20 vs 14,5%), indeterminadas (14 vs 9,1%), coloides (16,1 vs 12%) y proliferaciones foliculares (15,6% vs 8,8%) que entre los nódulos que no crecieron.

De los 943 pacientes que fueron seguidos a largo plazo sin precisar intervención quirúrgica, el 60,5% permanecieron estables, el 12,7% crecieron y el 26,8% disminuyeron de tamaño. Los que crecieron a largo plazo y no se operaron no tuvieron más características ecográficas de malignidad que los que no crecieron. El tamaño de los nódulos fue 14 ± 8 (1-57) mm al inicio y $12,7 \pm 8$ (1-50 mm) al final del seguimiento ($p < 0,01$). Al inicio, el número medio de nódulos fue de $2,6 \pm 1,6$ (1-7).

El 28% tenían un nódulo único, el 49% entre 2 y 5 y el 23% más de 5 (de estos, el 80% tenían más de 10 nódulos o pseudonódulos). Durante el seguimiento en un 3% de los BMN, los nódulos desaparecieron.

No se encontró relación significativa entre los nódulos que crecieron y ninguno de los factores demográficos y clínicos estudiados.

Discusión

Hasta el año 2015 las guías clínicas no especificaban un protocolo específico de seguimiento del nódulo tiroideo a largo plazo⁴. La frecuencia de las ecografías y de las PAAF se realizaba a criterio del Endocrinólogo. En 2015 se promueve a realizar estudios poblacionales para conocer las características y la evolución de los pacientes con nódulo tiroideo⁵. En este sentido, nuestro estudio describe la evolución a largo plazo y el seguimiento de aquellos pacientes derivados a las consultas de Endocrinología entre los años 1984 y 2015 por nódulo tiroideo.

La edad y sexo de los pacientes atendidos en la consulta de Endocrinología por nódulo tiroideo es muy similar a la publicada en otras series españolas^{7,8}. La mayoría de los pacientes presentaban eutiroidismo, pero un porcentaje no desdeñable presentaban disfunción tiroidea susceptible de tratamiento, por lo que es fundamental determinar la TSH siempre, como indican los protocolos actuales de seguimiento^{5,9,10}. En los pacientes con hipertiroidismo tratados con yodo 131, la dosis recomendada normalmente es mayor para el bocio multinodular (BMN) que para el adenoma normalizándose la función hasta en el 90% y del 85-100%, respectivamente¹¹. En nuestros pacientes, la dosis media administrada fue igual en ambos casos con normalización de la función de los BMN en un porcentaje mayor que en los adenomas, ya que estos últimos tuvieron más hipotiroidismo tras el tratamiento (en un porcentaje algo mayor que en otros estudios)¹². Casi la mitad de los BMN disminuyeron en concordancia con lo publicado por otros¹³.

En 2009, la Dra. Horvarth propuso un sistema de clasificación de la ecografía tiroidea con el objetivo de estratificar y homogenizar los criterios diagnósticos según el riesgo de malignidad y de esta manera rentabilizar la realización de punciones¹⁴. Desde entonces, distintos autores han intentado comprobar su sensibilidad (S) y especificidad (E) y han introducido distintas variaciones para mejorarlo^{5,15-22}. Antes de estas clasificaciones ecográficas, en nuestro hospital no se empleaban unos criterios homogéneos, por lo que al revisar de forma sistemática y retrospectiva las ecografías tuvimos que rescatar de los informes las características de malignidad (en base a datos de márgenes irregulares, aumento de vascularización central, microcalcificaciones y ser sólido e hipoecogénico). Tal vez el carácter retrospectivo de la revisión de los informes ecográficos pudiera suponer un punto débil de este trabajo. La sensibilidad y el valor predictivo negativo fueron mucho menores que las ofrecidas por los sistemas de puntuación ecográfica comentados. El criterio "nódulo sólido e hipoecogénico" fue el menos sensible, lo que coincide con otros autores¹ probablemente por la interpretación individual de la hipoecogenicidad.

También se han homogenizado los criterios citológicos en las PAAF a raíz de la publicación del sistema Bethesda²³. Cuando realizamos este estudio, de nuevo utilizamos los criterios que constaban en los informes de PAAF de forma retrospectiva. Vemos un rendimiento global bajo sobretodo por las proliferaciones foliculares de alta y baja sospecha. Sorprende el alto porcentaje de malignidad en aquellos pacientes con una punción previa coloide, lo que puede ser debido a la incidencia de microcarcinomas en pacientes intervenidos por crecimiento o síntomas locales. Otro punto débil de nuestro trabajo es que no se operan los pacientes que no tienen motivo clínico, citológico y/o ecográfico por lo que no podemos realmente saber la sensibilidad ni especificidad de las pruebas diagnósticas en estos pacientes ni asegurar que los nódulos en seguimiento no operados sean benignos.

En el año 2015, Durante y colaboradores, publicaron un estudio de 5 años de seguimiento medio en el que estudiaban la evolución de los pacientes atendidos en consulta con una primera punción benigna y con autoinmunidad negativa y normofunción tiroidea²⁴. La diferencia en los criterios de inclusión hace que no sea comparable a nuestro estudio. Sin embargo, los porcentajes de estabilización de tamaño, crecimiento y disminución a largo plazo son similares a los nuestros, cuando consideramos en global todos los pacientes.

Este estudio tiene como objetivo justificar la necesidad de implementar acciones de mejora como homogenizar los criterios ecográficos y de citología para evitar punciones y ecografías con baja rentabilidad diagnóstica. En nuestro hospital, a raíz del análisis de estos datos y la aparición de las guías clínicas comentadas, se puso en marcha la utilización de los criterios Bethesda en anatomía patológica, se ha elaborado e iniciado un "Protocolo de seguimiento y evaluación del nódulo tiroideo" según las últimas guías europeas²⁵ y se ha creado un Comité de seguimiento de los nódulos tiroideos que evaluará dicho protocolo cuando pase un tiempo apropiado.

Artículo Original

Conclusiones

Más de la mitad de los cánceres de tiroides detectados lo fueron en la primera evaluación del nódulo tiroideo.

Más de la mitad de los nódulos no crecen ni disminuyen a lo largo del seguimiento. El tiempo medio de aumento o disminución de tamaño de los nódulos tiroideos es de unos 3 años.

No encontramos relación entre el crecimiento a largo plazo de los nódulos y ningún factor clínico.

Es necesaria la implementación de unos criterios diagnósticos ecográficos y citológicos homogéneos y reevaluar como modifican el seguimiento de nuestros pacientes con nódulos tiroideos, transcurrido un tiempo.

Referencias

- Zerpa, Yajaira, Vergel, María A, Azkoul, Jueida, et al. Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo: Protocolo del servicio de endocrinología del Instituto Autónomo hospital Universitario de los Andes. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013; 11(2): 95-101.
- Diana S, Hossein G. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22(6): 901-911.
- Vila L, et al. La nutrición de yodo en España. Necesidades para el futuro. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.02.009>
- Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedüs L, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(5 Suppl): 1-50.
- Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016; 26(1): 1-133.
- Arora N, Scognamiglio T, Zhu B, Fahey T. Do Benign Thyroid Nodules Have Malignant Potential? An Evidence-Based Review. *World J Surg* 2008; 32: 1237-1246.
- Sebastián-Ochoa N, Fernández-García J.C, Mancha I, Sebastian-Ochoa A, Fernández D, Ortega M.V et al. Experiencia clínica en una consulta de alta resolución de nódulo tiroideo. *Endocrinol Nutr*. 2011; 58(8): 409-415.
- Carral F. Rendimiento diagnóstico del sistema de evaluación de riesgo ecográfico del nódulo tiroideo de la American Thyroid Association en endocrinología (estudio ETIEN 3). *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.011>
- Ross DS. Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules. *Uptodate*. Actualización 19 Marzo 2019. <https://www.uptodate.com.m-hso.a17.csinet.es/>
- Perros P, Colley S, Boelaert K, Evans C, Evans RM, Gerrard GE, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. Third Edition. *British Thyroid Association. Clinical Endocrinology* 2014; 81(supplement1).
- Stokkel P, Handkiewicz D, Lassmann M, Dietlein M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, 37: 2218-2228. DOI: 10.1007/s00259-010-1536-8.
- Reiners C, Schneider P. Radioiodine therapy of thyroid autonomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug; 29(Suppl 2): S471-S478. Epub 2002 Jul 18. Review. PMID:12192548.
- Luster M, Jacob M, Thelen MH, Michalowski U, Deutsch U, Reiners C. Reduction of thyroid volume following radioiodine therapy for functional autonomy. *Nuklearmedizin*. 1995; 34(2): 57-60.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An Ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; (90): 1748-1751.
- Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol* 2017; 27: 2619-2628.
- Tessler F, William D, Tessler F, Middleton W, Grant E, Hoang J, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587-595.
- Cheng S, Lee J-J, Lin J, Chuang S, Chien M, Liu L. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS). *Head Neck* 2013; 35(4): 541-547.
- Desser TS, Kamaya A. Ultrasound of thyroid nodules. *Neuroimaging Clin N Am*. 2008; 18(3): 463-78.
- Manso García S. Review of the current value of ultrasonography in the characterization of thyroid nodules. *Radiologia* 2015; 57(3): 248-58.
- Wei X, Li Y, Zhang S, Gao M. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in the diagnostic value of thyroid nodules: a systematic review *Tumor Biol* 2014; 35: 6769-6776.
- Russ G, Royer B, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *European Journal of Endocrinology* 2013; (168): 649-655.
- Chng C, Chang H, Wei C, Ying W, Pei P, Zhu L, et al. Diagnostic performance of ATA, BTA and TIRADS sonographic patterns in the prediction of malignancy in histologically proven thyroid nodules. *Singapore Med J*. 2018; 59(11): 578-583.
- Cibas E, Ali S. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *THYROID*. 2017; 27(11): 1341-1346.
- Durante C, Constante G, Lucisano G, MScStat; Bruno R, Meringolo D, et al. The Natural History of Benign Thyroid Nodules. *JAMA*. 2015; 313(9): 926-935.
- Russ G, Bonnema S, Erdogan M, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017; 6(5): 225-237.

Utilidad para médicos no radiólogos de la clasificación tirads y las características ecográficas de los nódulos tiroideos

Beatriz Torres Moreno^{1,*}, Victoria Alcázar Lázaro², Teresa López del Val², Ana Reclusa Gutiérrez², Carmen López Ruiz², Concepción García Lacalle³.

Usefulness for non radiologist physicians of tirad classification and ecographic characteristics of thyroid nodules

Resumen: Dada la mayor accesibilidad a la ecografía tiroidea, se diagnostican más nódulos de forma incidental aumentando su prevalencia al 65% en las tres últimas décadas. Todo ello ha supuesto un aumento de punciones innecesarias. El objetivo de nuestro estudio es identificar la utilidad de la clasificación TIRADS y de las características ecográficas de los nódulos tiroideos para establecer la probabilidad de malignidad de los mismos y seleccionar aquellos sospechosos para realizar la punción y aspiración con aguja fina (PAAF). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la malignidad y nódulo sólido, hipoecogenicidad, márgenes irregulares y microcalcificaciones. Sin embargo, no se encontró relación estadísticamente significativa entre malignidad y número de nódulos, tamaño nodular, diámetro craneocaudal y vascularización central. Asimismo, un 26.1% de los nódulos TIRADS-2 (todos ellos microcarcinomas), un 30% de los TIRADS-3 y un 54 % de los TIRADS-4 fueron malignos ($p < 0.027$). Tanto el TIRADS como las características ecográficas aisladas son útiles para identificar nódulos sugerentes de malignidad.

Palabras clave: Ecografía; Nódulo tiroideo; Punción aspiración con aguja fina; TIRADS.

Abstract: Owing to the easier accessibility to thyroid ecography, more incidental nodules are discovered reaching their prevalence the 65 % of population in the last three decades. All of it has resulted in a growth of unnecessary fine needle aspirations (FNA). Our study objective is to identify the TIRADS classification utility and the nodules sonographic characteristics to establish their probability of malignancy and to select those suspicious susceptible of FNA. We found a statistically significant relationship between malignancy and solid nodule, hypoechogenicity, irregular margins and microcalcifications. However we didn't find a relation between malignancy and number, size, shape (taller than wide) and central vascularity. With respect to TIRADS classification, 26,1% of TIRADS-2 (all of them microcarcinomas), 30% of TIRADS-3 and 54% of TIRADS-4 were malignant ($p < 0,027$). Both of them, TIRADS and individual sonographic characteristics are useful to identify nodules suspicious of malignancy.

Key words: Ecography; Fine needle aspiration; Thyroid nodule; TIRADS.

Introducción

El nódulo tiroideo es un problema clínico muy común. La prevalencia de los nódulos palpables es de un 5% en mujeres y un 1% en varones, mientras que la prevalencia de nódulos detectables por ecografía es de un 19-68% (según la edad y el sexo). Asimismo la incidencia de cáncer de tiroides diagnosticado ha aumentado en los últimos años.¹

El objetivo de nuestro estudio es identificar las características ecográficas de los nódulos tiroideos intervenidos tras un seguimiento de más de dos años para valorar la utilidad de la clasificación TIRADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System) de cara a la selección de nódulos susceptibles de punción a lo largo del seguimiento clínico.

1. Sección de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

2. Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

3. Sección de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid, España.

*Correspondencia:
Beatriz Torres Moreno
Dirección: Calle Cabo San Vicente
portal 4 escalera derecha 6ºA CP 28924
Alcorcón (Madrid)
Correo electrónico: torresmoreno1990@gmail.com

Recibido: 21-09-2019
Aceptado: 22-02-2020

ARTÍCULO ORIGINAL

Material y método

Estudio descriptivo y retrospectivo de 165 pacientes con diagnóstico de nódulo/s tiroideos en seguimiento durante al menos dos años y que finalmente fueron sometidos a cirugía.

Las variables analizadas se obtuvieron de la historia clínica digital y/o en papel y del programa del Servicio de Radiología. Se incluían las características ecográficas de hasta tres nódulos por paciente, recogiendo los siguientes datos: parénquima tiroideo (homogéneo o heterogéneo), presencia de adenopatías, tamaño del nódulo diferenciando alto, ancho y largo, localización, si era sólido, esponjiforme o quístico; hiper, hipo o isoecogénico; si presentaba márgenes irregulares; si tenía macro o microcalcificaciones; la vascularización y su tipo (periférica, central en rueda de carro o gran vascularización central); el motivo de cirugía y si el resultado anatomopatológico fue maligno o no. A posteriori con estos datos se reclasificó a los nódulos según las categorías actuales del sistema TIRADS.

Para el análisis se utilizó el paquete SPSS versión 22 (IBM). La estadística descriptiva incluyó la media ± desviación estándar para variables cuantitativas y porcentaje y distribución de frecuencias para variables cualitativas.

Se realizó un análisis bivariado mediante el Chi cuadrado para variables cualitativas (o test exacto de Fisher en caso de precisar) y el test de la t de Student para variables cuantitativas.

Se analizaron mediante regresión logística binaria los factores ecográficos de riesgo de malignidad del nódulo. También se ha estudiado la sensibilidad y especificidad de las características ecográficas de los nódulos. Se consideró un nivel de significación de 0.05.

Resultados

- De los 165 nódulos que motivaron cirugía 34,5% (57 casos), fueron carcinomas (ca) y 65,5% (108 casos), tuvieron un resultado anatomopatológico benigno.
- Dentro de los 57 casos de ca, el 57,9 % fueron microcarcinomas papilares ocultos, 29,8 % ca papilares, 8,8% ca foliculares, 1,7% (1 caso), ca medular y 1,7% (1 caso), linfoma (Figura 1).
- El motivo de cirugía del total de nódulos y de aquellos que resultaron malignos fue respectivamente por PAAF sospechosa de malignidad un 30,8% vs 43,1%, por ecografía sospechosa un 3% vs 3,4% y por clínica de compresión o crecimiento un 66,3% vs 53,4% (p=0,026).
- 153 fueron sólidos o mixtos y de estos 57 (37,0%) malignos. Ninguno de los 12 nódulos quísticos puros fue maligno (p=0,009).
- De los 153 nódulos sólidos o mixtos, 61 (39,8 %) fueron

hipoecogénicos y de ellos 29 (47,5%) fueron malignos frente a 28 casos (30,4%) de los no hipoecogénicos (p<0,01) (Tabla 1).

- 8 pacientes (4,8% del total) tuvieron márgenes irregulares. De ellos 6 (75,0%) fueron malignos vs 51 casos (32,5%) del resto (p=0,02) (Tabla 2) (Figura 2).
- 11 (6,6% del total) tuvieron microcalcificaciones. De ellos 7 (69,6%) fueron malignos frente a 50 casos (32,5%) sin microcalcificaciones (p<0,05) (Tabla 3) (Figura 3).
- 23 nódulos (13,9%) correspondían a TIRADS-2, 113 (68,5%) a TIRADS-3 y 33 (20%) a TIRADS-4.
- Fueron malignos un 26.1% de los nódulos TIRADS-2 (5 de 6 fueron incidentalomas milimétricos), un 30% de los TIRADS-3 y un 54% de los TIRADS-4 (p=0.027) (Figura 4).
- Con respecto a la sensibilidad y especificidad de las distintas variables estudiadas, la variable sólido presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 11.10%, la variable hipoecogénico una sensibilidad del 50.90% y una especificidad del 70.40%, los márgenes irregulares alcanzaron una sensibilidad del 10.50% y una especificidad del 98.10%, las microcalcificaciones una sensibilidad del 12.30% y una especificidad del 96.30% y la clasificación TIRADS en global, presentó una sensibilidad del 80.70% y una especificidad del 15.30%.
- No se encontró relación estadísticamente significativa entre malignidad y número de nódulos en el tiroides, tamaño nodular, diámetro craneocaudal ni vascularización central.
- En la tabla 4 se muestra un resumen de la sensibilidad y especificidad encontrada en nuestro estudio de cada una de las características ecográficas y del TIRADS en su conjunto.

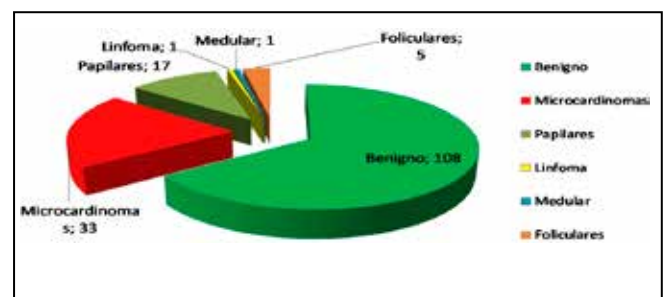


Figura 1: Malignidad y benignidad de los nódulos.

Tabla 1. Variable hipogénico.

Pacientes 165			
Sólido 153		Quístico 12	
Benigno	Maligno	Benigno	Maligno
96	57	12	0
Hipoecogénico	No Hipocogénico	Hipoecogénico	No Hipocogénico
52.5%	67.5%	47.5%	32.5%

ARTICULO ORIGINAL

Tabla 2. Tipo de imágenes.

Pacientes 165			
Márgenes irregulares 8		Márgenes precisos 157	
Benigno 25%	Maligno 75%	Benigno 67.5%	Maligno 32.5%

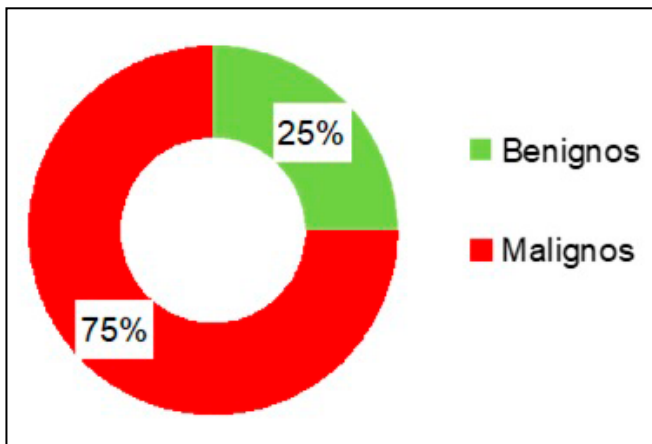


Figura 2: Márgenes irregulares.

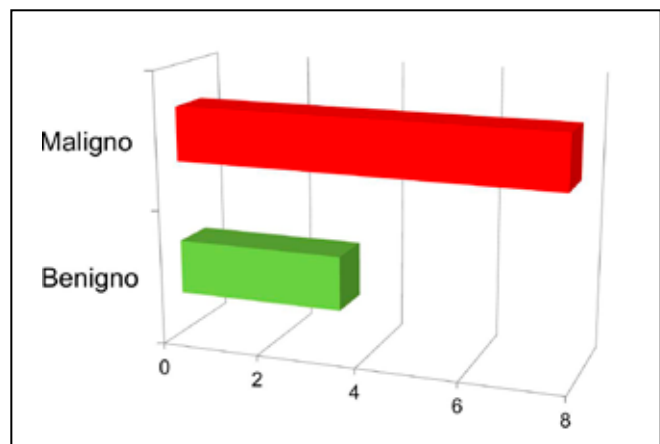


Figura 3: Microcalcificaciones.

Tabla 3. Con/sin microcalcificaciones.

Pacientes 165			
Microcalcificaciones 11		Sin microcalcificaciones 154	
Benigno 30.9%	Maligno 69.6%	Benigno 67.5%	Maligno 32.5%

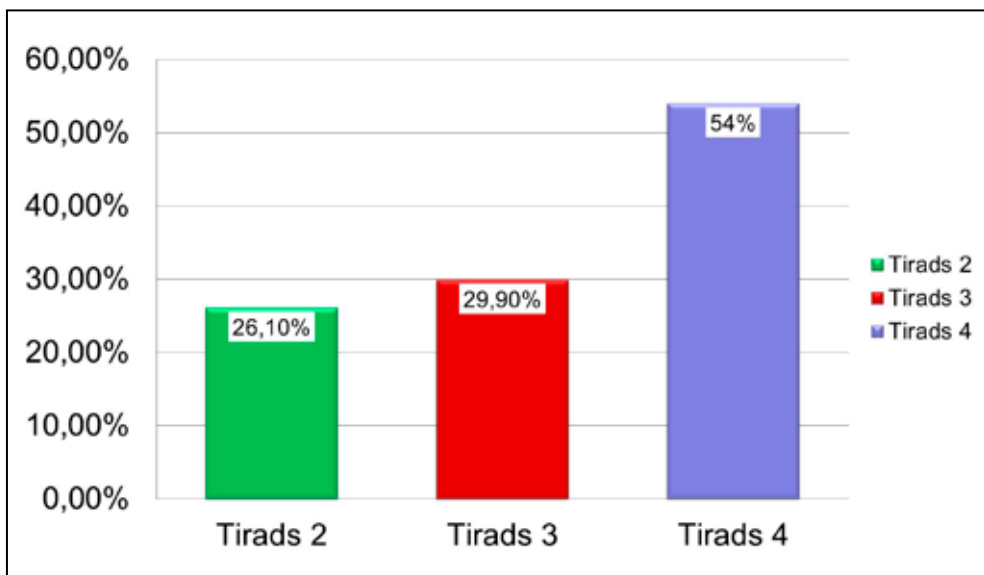


Figura 4: Riesgo de malignidad de los nódulos según el TIRADS.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad de los distintos criterios y de la clasificación TIRADS en nuestra serie.

Variables	Sensibilidad	Especificidad
Sólido	100%	11.1%
Quístico	19.3%	52.8%
Hipoecogénico	50.9%	70.4%
Márgenes irregulares o microlobulados	10.5%	98.1%
Macrocalcificaciones	28.1%	80.7%
Microcalcificaciones	12.3%	96.3%
Vascularización	3.5%	88%
Ecografía (TIRADS)	89.7%	15.3%

Discusión

Los nódulos tiroideos presentan distintos patrones ecográficos y a pesar de que hay características ecográficas que se asocian a mayor riesgo de malignidad como son los márgenes irregulares, ser sólido, la marcada hipoecogenicidad, las microcalcificaciones, la vascularización central y el aumento del diámetro anteroposterior mayor que el transversal, aún continúa existiendo un gran solapamiento en la apariencia ecográfica de los nódulos malignos y benignos^{2,3}.

Con el fin de simplificar las descripciones ecográficas, Horvath et al propusieron en el año 2009 un sistema de evaluación de los nódulos tiroideos denominado TIRADS (Thyroid Reporting and Data System) en semejanza al sistema de la mama BIRADS (Breast Imaging Reporting and Data System) que posteriormente, en el año 2011 se complementó agregando un subtipo a dicha clasificación⁴.

A pesar de ello este sistema aún sigue sin aplicarse de forma sistemática como herramienta de estudio de los nódulos tiroideos, tal vez por falta de práctica por parte de los especialistas o falta de fiabilidad en cuanto a la interpretación de los resultados obtenidos. Por ello surgen estudios con el objetivo de evaluar la eficacia de este sistema de clasificación.

En 2013, la Universidad Nacional de la Plata realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de Septiembre a Diciembre 2010 en el que analizaron 80 pacientes diagnosticados de nódulo tiroideo por ecografía. Encontraron una sensibilidad semejante a la nuestra, pero una especificidad mucho mayor⁴.

El Servicio de Radiología y Medicina Nuclear de la Universidad de Tubingen de Alemania publicó un estudio en el año 2014 con el objetivo de evaluar una modificación en la escala de puntos con respecto a los criterios ecográficos de malignidad de la clasificación TIRADS. En el grupo de riesgo bajo, sólo un 2,2% de los nódulos tiroideos fueron malignos, un porcentaje increíblemente bajo respecto al nuestro. Los pacientes clasificados como TIRADS 4 presentaron una incidencia de malignidad similar a la nuestra, concluyendo que la clasificación TIRADS basada en una escala de puntuación acorde al número de criterios ecográficos sospechosos de malignidad definidos es útil y puede aplicarse en la práctica diaria⁵.

Otro estudio en 2015 evaluó los criterios TIRADS propuestos

por Kwak et al y comprobó la concordancia que tenía dicha clasificación con el resultado de la PAAF. De nuevo el porcentaje de malignidad en las categorías TIRADS 2 y 3 fue mucho menor que el nuestro, no así en la categoría 4, que fue similar. De entre las características ecográficas sospechosas de malignidad, los márgenes irregulares mostraron el mayor valor predictivo positivo de malignidad seguido de un diámetro antero-posterior mayor que el transversal, microcalcificaciones, hipoecogenicidad marcada y la composición sólida. La presencia de márgenes irregulares y microcalcificaciones tenía una sensibilidad del 100% y 63.6% respectivamente y una especificidad del 95,7% y 98,5% respectivamente⁶. El porcentaje de malignidad correspondiente a las microcalcificaciones, la hipoecogenicidad y los márgenes irregulares es mucho menor en nuestra serie. Sin embargo de los nódulos sólidos tenemos un porcentaje de malignidad un poco mayor, no encontrando en los nódulos quísticos ningún carcinoma en nuestra serie. Nos preguntamos, a la luz de nuestros resultados tan distintos, si las definiciones de hipoecogenicidad y de microcalcificaciones e irregularidad de márgenes son tan claras y tan homogéneas para los distintos radiólogos, y resto de especialistas.

Otros estudios como el de Jing Zhang et al, Moon et al y Chandramohan et al confirman la correlación entre la clasificación TIRADS y el resultado de la PAAF^{7,8,9}.

Chandramohan publicó un estudio comparando las características TIRADS ecográficas con los resultados postquirúrgicos encontrando un valor predictivo de malignidad más acorde a los nuestros. Probablemente porque los resultados ecográficos en pacientes intervenidos difieren de aquellos en seguimiento que no son operados. La evaluación mediante TIRADS u otras clasificaciones ecográficas, no puede obtener los mismos resultados, ya que los pacientes intervenidos suelen tener criterios de sospecha o datos de compresión local. En la población general, los nódulos tienden a ser benignos con más frecuencia que en aquellos intervenidos.

Cheng et al en un estudio realizado para objetivar la utilidad de la clasificación TIRADS consideran que este sistema no es del todo óptimo ya que a la hora de analizar los nódulos pequeños hay mayor variabilidad interobservador y por tanto baja la sensibilidad y el valor predictivo negativo de esta herramienta¹⁰.

Hay que recalcar aquí que en nuestro estudio, 5 de los 6 carcinomas clasificados como TIRADS 2 fueron incidentalomas milimétricos, hallazgos casuales postcirugía. Si estos pacientes no se hubieran intervenido por otro motivo, los nódulos TIRADS 2 hubiéramos pensado que tenían un porcentaje de malignidad menor.

En un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado por Durante C et al sobre 995 pacientes con diagnóstico de nódulo tiroideo histológicamente benignos que habían estado en seguimiento durante cinco años se objetivó que el 15% aumentaron su tamaño, el 19% disminuyeron su tamaño y el resto se mantuvieron estables clínicamente. De los 5 pacientes que en el seguimiento desarrollaron carcinoma (0.3%), 2 eran también microcarcinomas, otro fue de nueva aparición y en otros dos casos, hubo un cambio en las características ecográficas a los 2-4 años de seguimiento, lo que enfatiza la seguridad del seguimiento ecográfico y la poca agresividad de los nódulos tiroideos en general¹¹.

Se acepta que las características ecográficas del nódulo son el mejor parámetro para decidir realizar PAAF, mientras que el crecimiento de nódulos no alcanza un valor predictivo suficiente¹².

Desde las guías publicadas en 2015 por la Asociación Americana de Tiroides, se recomienda la realización de PAAF no sólo en función del tamaño del nódulo, sino también dependiendo de las características ecográficas¹³.

Para resumir, en nuestro estudio y acorde a los estudios publicados hasta ahora se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre malignidad y nódulo sólido, hipoeogenicidad, márgenes irregulares y microcalcificaciones pero no entre malignidad y número de nódulos o el tamaño.

Como punto fuerte de nuestro trabajo, tenemos el diagnóstico anatomopatológico de todos los nódulos, ya que se incluyeron sólo aquellos intervenidos y por tanto podemos valorar de forma precisa el valor predictivo negativo (VPN), la sensibilidad (S) y la especificidad €, a diferencia de aquellos estudios que se basan en el seguimiento, ya que estos cánceres son de crecimiento lento y no podemos asegurar que sean benignos sólo por el aspecto ecográfico o la citología¹⁰.

Por el contrario y en discordancia al resto de publicaciones hasta ahora descritas, un 26.1% de los pacientes clasificados como TIRADS-2 tuvieron un resultado anatomopatológico de malignidad.

Este resultado lo hemos atribuido a varios motivos; en primer lugar, el 26.1% de los TIRADS-2 que se asociaron a malignidad se correspondía a 6 pacientes de los cuales⁵ tenían resultado histopatológico de microcarcinoma papilar y se habían intervenido quirúrgicamente por crecimiento de bocio multinodular. Esto es conocido ya que está descrito que un 4-10% de los pacientes con bocios nodulares pueden mostrar microcarcinomas en las autopsias¹⁴. Estos microcarcinomas, detectados en nuestro estudio gracias a que todos los pacientes tenían estudio histológico, podrían pasar desapercibidos en estudios que valoran el TIRADS únicamente en función del crecimiento y la citología. Como ya se ha comentado esto ocurre en otros estudios similares al nuestro también¹⁰.

En segundo lugar consideramos que esta discordancia se debe a la falta de experiencia en el empleo de este sistema ya que la reclasificación de los nódulos con el sistema TIRADS no fue realizada por los el Servicio de Radiodiagnóstico sino por el Servicio de Endocrinología de acuerdo a las características ecográficas especificadas por los radiólogos en sus informes. Es conocido que hay una gran variabilidad interobservador, mayor cuanto menor es el tamaño del nódulo y mayor el TIRADS^{10,15,16} mencionar que la clasificación TIRADS se ha realizado a posteriori y con imágenes estáticas sobre él ya que cuando se realizaron las ecografías de estos pacientes aún no se había implantado este método en nuestro hospital y que no disponemos de elastografía que en algunos estudios aumenta la sensibilidad del TIRADS¹⁷.

En discordancia a otros estudios publicados, no encontramos relación estadísticamente significativa entre malignidad y vascularización central o diámetro anteroposterior mayor que el transversal. Consideramos que esta falta de significación estadística se debe a que el Servicio de Radiodiagnóstico sólo describió la presencia y el tipo de vascularización en 15 de los 165 pacientes y no en todos los pacientes describían

todos los diámetros del nódulo. Las nuevas guías Europeas que utilizan la clasificación EU-TIRADS, no consideran ya la vascularización del nódulo en los parámetros definitorios de malignidad por la gran variabilidad interobservador^{17,18}.

Unas de las variables ecográficas con más especificidad para malignidad son las microcalcificaciones y los márgenes irregulares y en nuestro estudio han sido las dos variables con especificidad más alta.

Pese a todas las limitaciones comentadas, se ha obtenido una buena significación en los resultados.

Esto nos permite imaginar que un estudio basado en la clasificación TIRADS realizada directamente por nuestros radiólogos especialistas sobre las imágenes ecográficas, obtendría una significación estadística aún mayor, mejorando su sensibilidad y valor predictivo negativo, que en definitiva es lo que buscamos para mejorar una técnica de screening. Así mismo, la clasificación TIRADS, incluso la nueva clasificación EUTIRADS de las Guías clínicas Europeas de 2017¹⁷, contribuirán no sólo a homogenizar criterios diagnósticos y mejorar las técnicas de screening de patología nodular maligna, sino que también supondrán hablar el mismo léxico entre diferentes médicos y especialistas que realizan ecografía tiroidea, así como seleccionar los pacientes a los que se realizará de forma selectiva la punción (PAAF) para gestionar mejor los recursos disponibles.

Conclusión

Tanto el TIRADS como algunas características ecográficas son útiles para identificar nódulos sugerentes de malignidad. El empleo sistemático del TIRADS en la práctica diaria ayudaría a homogenizar descripciones ecográficas y seleccionar a los pacientes candidatos a PAAF para optimizar los recursos disponibles.

Referencias

- López Vidar Franco I, Carrero Álvaro J, Rozas Gómez I, Armendariz Blanco L. I, García Hernando T. M. Utilidad del sistema de clasificación TI-RADS en el manejo del nódulo tiroideo. *10.1594/seram2014/S-1170*.
- Yajaira Zerpa M.A, Vergel J.A, Gil V. Guía Práctica para diagnóstico y tratamiento del nódulo tiroideo. *ENDO-MER. Rev. Venez. Endocrinol Metab 2013; 11(2): 95-101*.
- Manso García S, Velasco Marcos M.J. Valor actual de la ecografía en la caracterización de los nódulos tiroideos. *Revisión de las últimas guías clínicas de actuación. Elsevier 2015; 57(3): 248-258*.
- Manes M. L. Correlación entre la clasificación TIRADS y el resultado de la PAAF en un grupo de pacientes que concurren a la Fundación Médica de Río Negro y Neuquén. *Cipolletti Río Negro.2013*.
- Fernández Sánchez J. Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad. *Elsevier Rev Argent Radiol. 2014; 78(3):138-148*.
- Naren Satya Srinivas M, Amogh VN, Munnangi Satya Gautam, Iwala Sai Prathyusha, Vikram N. R et al. A prospective Study to Evaluate the Reliability of Thyroid Imaging Reporting and Data System in differentiation between benign and malignant Thyroid Lesions. *J Clin Imaging Sci. 2016 Feb 26; 6:5. doi: 10.4103/2156-7514.177551*.
- Jing Zhang, Bo- Ji Liu, Hui-Xiong Xu, Jun – Mei Xu, Yi- Feng Zhang et al. Prospective validation of fan ultrasound – based thyroid Imaging reporting and data system (TIRADS) on 3980 thyroid nodules. *Int J Clin Exp Med. 2015 Apr 15; 8(4): 5911-5917*.
- Hee Jung Moon, MD, PhD Eun-Kyung Kim, MD, PhD Jung HyunYoon, MD Jin Young Kwak, MD, PhD. Malignancy risk stratification in Thyroid nodules with non diagnostic results at cytologic examination: Combination of Thyroid Imaging Reporting and Data System and the Bethesda System. *Radiology. 2015; 274(1): 287-295*.
- Chandramohan A, Khurana A, Pushpa B T, Manipadam MT, Naik D, Thomas

ARTÍCULO ORIGINAL

- N, Abraham D, Paul MJ. Is TIRADS a practical and accurate system for use in daily clinical practice? *Indian J Radiol Imaging* 2016; 26: 145-52.
10. Shih-Ping Cheng, MD, PhD, Jie-Jen Lee, MD, PhD, Jiun-Lu Lin, MD, Shih-Ming Chuang, MD, Ming-Nan Chien, MD, Chien-Liang Liu, MD. Characterization of thyroid nodules using the proposed thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS). January 2012. DOI 10.1002/hed.22985.
 11. Kenneth D, Burman MD and Leonard Wartofsky MD, Thyroid Nodules. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2347-56. DOI 10.1056/NEJMcp1415786.
 12. Calsolari MR, Pedro Wesley R. What Is the Best Criterion for Repetition of Fine-Needle Aspiration in Thyroid Nodules with Initially Benign Cytology? *THYROID* 2015; 25(10).DOI: 10.1089/thy.2015.0253.
 13. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015. DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
 14. Gharib. Epidemiology of thyroid Nodules. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and metabolism*. 2008; 22(6): 901-911.
 15. Wei X1, Li Y, Zhang S, Gao M. Thyroid imaging reporting and data system (TI-RADS) in the diagnostic value of thyroid nodules: a systematic review. *Tumour Biol*. 2014 Jul; 35(7): 6769-76. doi: 10.1007/s13277-014-1837-9. Epub 2014 Apr 11.
 16. Friedrich-Rust M, Meyer G, Dauth N, Berner C, Bogdanou D, Herrmann E, Zeuzem S, Bojunga J. Interobserver agreement of Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) and strain elastography for the assessment of thyroid nodules. *PLoS One*. 2013 oct 24; 8(10):e77927. doi: 10.1371/journal.pone.0077927. eCollection 2013.
 17. Russ G, Royer B, Bigorgne C, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M, Leenhardt L. Prospective evaluation of thyroid imaging reporting and data system on 4550 nodules with and without elastography. *Eur J Endocrinol*. 2013 apr 15; 168(5): 649-655. doi: 10.1530/EJE-12-0936. Print 2013 May
 18. Gilles Russ, Steen J. Bonnema, Murat Faik Erdogan, Cosimo Durante, Rose Ngu, Laurence Leenhardt. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017; 6: 225-237.
 19. Franklin N. Tessler, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* 2017; 14: 587-595.

Quiste de bolsa de Rathke e hiperprolactinemia, una causa infrecuente de amenorrea primaria

Irasel Martínez Montenegro^{1,*}, Claudia Borges Alonso².

Rathke cleft cysts and hyperprolactinemia, an uncommon cause of primary amenorrhea

Resumen: El quiste de la bolsa de Rathke es una lesión epitelial benigna de la región selar, formada a partir de remanentes embrionarios. La mayoría de los casos son asintomáticos, aunque pudiera presentarse con cefalea, disfunción hipofisaria y trastornos visuales, muy infrecuentemente como apoplejía hipofisaria. Se presenta el caso de una paciente que, habiendo presentado amenorrea primaria, se le realiza el diagnóstico de quiste de la bolsa de Rathke con hiperprolactinemia, logrando menarquia luego del tratamiento con cabergolina.

Palabras clave: Amenorrea, Hiperprolactinemia, Quiste de Rathke.

Abstract: Rathke's cyst is a benign epithelial lesion of the sellar region, formed from embryonic remnants. Most cases are asymptomatic although it could present with headache, pituitary dysfunction and visual disorders, very infrequently as pituitary stroke. We present the case of a patient who, having presented primary amenorrhea, is diagnosed with Rathke's cyst with hyperprolactinemia, achieving menarche after treatment with cabergoline.

Key words: Amenorrhea, Hyperprolactinemia. Rathke cyst.

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

2. Especialista en Endocrinología. Servicio Endocrinología Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

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

Introducción

El quiste de la bolsa de Rathke es la lesión selar no adenomatosa más frecuente^{1,2}. Descrita por Martin Heinrich Rathke (1793-1860), a quien debe su nombre³, su formación está dada por una obliteración inadecuada de la bolsa de Rathke que produce quistes o restos quísticos en la superficie de contacto entre los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis⁴.

Por lo general se localiza en la región selar y supraselar⁵, inusualmente también se ha encontrado en la región del seno esfenoidal y ocasionalmente asociado a otras lesiones como adenomas hipofisarios, hamartomas y craneofaringioma^{6,7}.

Se presenta generalmente en niños y adultos jóvenes⁷, con edades comprendidas entre 10 y 29 años, predominando en mujeres⁶. La mayoría de los quistes de Rathke son asintomáticos durante toda la vida de los individuos y son hallados de manera incidental en el 4-33% de las autopsias, por estudios de neuro-imagen de tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) de cráneo⁸.

Los pacientes que presentan clínica usualmente se manifiestan con cefalea, disfunción pituitaria y trastornos visuales secundarios a la extensión supraselar de la lesión. Raramente, pueden presentarse de manera similar a una apoplejía de un tumor pituitario⁹. El tamaño de estos quistes puede ser variable y en ocasiones presentan insuficiencia hipofisaria¹⁰ e hiperprolactinemia por efecto compresivo sobre el tallo hipofisario. La elevación de prolactina en presencia de una masa selar, se

Recibido: 14-10-2019
Aceptado: 09-01-2020

Caso Clínico

puede relacionar con alteraciones menstruales y galactorrea.

Mientras los quistes de Rathke asintomáticos son típicamente seguidos por estudios de imagen seriados, los sintomáticos son manejados mediante descompresión quirúrgica, usualmente a través de un corredor transesfenoidal alcanzado a través del uso de un microscopio quirúrgico o un endoscopio⁵.

El caso que se presenta a continuación nos muestra una lesión no adenomatosa en la hipófisis que provoca una asociación poco frecuente de hiperprolactinamia y amenorrea primaria.

Caso clínico

Paciente femenina de 17 años de edad acude a consulta, referida del servicio de ginecología, por presentar amenorrea primaria. Al examen físico: aspecto normolíneo, ausencia de galactorrea, no presencia de signos dismórficos, desarrollo mamario estadio Tanner V.

En exámenes de laboratorio: hormona folículo estimulante (FSH) 5,97 mUI/ml (3,5-12,5 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) 7,45 mUI/ml (2,4-12,6 mUI/ml), 17-beta estradiol 26,11 pg/ml (24,5-195 pg/ml), testosterona 0,09 ng/ml (0,06-0,86 ng/ml), hormona estimulante del tiroides (TSH) 3,8 uIU/ml (0,4 - 4,0 uIU/ml), hormona adrenocorticotropa (ACTH) 16,7 pg/ml (hasta 46 pg/ml), prolactina (PRL) (primera muestra) 374 ng/ml, (segunda muestra) 97,4 ng/ml (1,9 - 25 ng/ml).

Se informa a continuación los estudios de imagen. Ecografía ginecológica (estudio previo indicado por ginecología): útero de forma y tamaño normal que mide 52 x 21 x 29 mm, endometrio de 5 mm, ovario derecho 25 x 18 mm, ovario izquierdo 28 x 17 mm. RM de silla turca: glándula hipofisaria aumentada de tamaño que mide 1,0 cm de altura, 1,9 cm de ancho, 1,2 cm anteroposterior, imagen de comportamiento quístico en las diferentes secuencias con realce homogéneo del parénquima glandular que rodea la lesión quística y se mantiene hipointensa en T1 (Figura 1a), tallo hipofisario en la línea media, quiasma óptico y estructuras vasculares sin compresión. En T2 se aprecia parénquima glandular hiperintenso (Figura 1b). Campo visual sin alteraciones.

Se diagnostica hiperprolactinemia por efecto compresivo de quiste de la bolsa de Rathke. Se inició tratamiento con cabergolina 1 mg semanal por vía oral. Se repitió la prolactina un mes después de comenzado el tratamiento, evidenciando su disminución a 34,9 ng/ml. Se logró menarquia luego del primer mes de tratamiento.

Discusión

En el diagnóstico del quiste de la bolsa de Rathke, la RM con gadolinio muestra masas hiper o hipodensas en las imágenes potenciadas en T1 o T2, y la TC revela áreas hipodensas homogéneas, que se pueden diferenciar de los adenomas hipofisarios¹¹.

La RM con gadolinio resulta fundamental para definir la localización exacta de la lesión: el patrón de realce de gadolinio, la presencia de vacíos vasculares o regiones quísticas, y el edema vasógeno en el tejido cerebral circundante¹².

Además, distingue con facilidad los adenomas hipofisarios



Figura 1a: RM de silla turca contrastada con gadolinio. Corte sagital en T1. Cortes 2.5 mm. Se señala región selar.

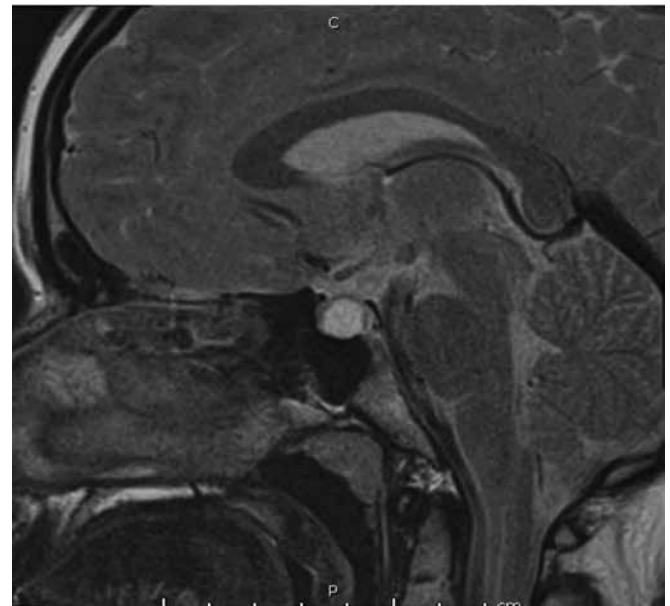


Figura 1b: RM de silla turca contrastada con gadolinio. Corte sagital en T2. Cortes 2.5 mm.

de otro tipo de masas, como hiperplasias, craneofaringiomas, meningiomas, cordomas, quistes y lesiones metastásicas¹³.

Las lesiones no adenomatosas más frecuentes de la hipófisis son el quiste de la bolsa de Rathke, el craneofaringeoma y el meningeoma¹ y el primero de estos representa hasta el 40% del total².

Una elevación mínima a moderada de PRL puede ser

indicativa de interrupción secundaria del tallo hipofisario por una masa hipofisaria. La concentración de PRL superior a 500 ng/ml fuera del período de embarazo se considera patognomónica de prolactinoma¹⁴.

Por el contrario, una concentración de PRL inferior a 200 ng/ml en un paciente con macrotumor hipofisario indica que es probable que el tumor no produzca PRL, por lo que la hiperprolactinemia puede originarse como consecuencia de la presión de la masa sobre el tallo hipofisario o la circulación portal, interrumpiendo probablemente el control inhibitorio de la dopamina¹⁵.

La PRL elevada provoca alteraciones del eje gonadotrópico, inhibiendo la secreción pulsátil de Gn-RH (hormona liberadora de gonadotropina). Ha habido informes de un efecto inhibitorio directo sobre la función testicular y ovárica. Además, la inhibición de la LH debido al aumento del tono opiáceo observado en la hiperprolactinemia, también se ha implicado como causa de amenorrea en pacientes con PRL alta¹¹.

Estas alteraciones aparecen en mujeres adolescentes: pubertad tardía (48%), amenorrea primaria (14-41%), amenorrea secundaria (29-45%) y oligomenorrea (hasta 29%). La galactorrea no es un signo constante en pacientes pediátricos, se ha informado entre el 30 al 50% de las niñas^{16,17}. Lo anterior contrasta con la prevalencia de galactorrea en mujeres adultas, que representa hasta el 80%¹⁸.

Es posible que la galactorrea solo se ponga de manifiesto con la manipulación manual de los pezones. Tras la reducción de las concentraciones séricas de PRL suele producirse la progresión de la pubertad y una función menstrual normal en las mujeres.

Referencias

1. Famini P, Maya MM, Melmed S. Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1633-1641.
2. Valassi E, Biller BM, Klibanski A, Swearingen B. Clinical features of nonpituitary sellar lesions in a large surgical series. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73: 798-807.
3. Megdiche-bazarbacha H, Ben Hammouda K, Aicha A y col. Intrasphenoidal Rathke Cleft Cyst. *American Journal Neuroradiology* 2006; 27: 1098-100.
4. el-Mahdy W, Powell M. Transsphenoidal management of 28 symptomatic Rathke's cleft cysts, with special reference to visual and hormonal recovery. *Neurosurgery*. 1998; 42: 7-16: discussion 17.
5. Han SJ, Rolston JD, Jahangiri A, Aghi MK. Rathke's cleft cysts: review of natural history and surgical outcomes. *J Neurooncol*. 2014; 117: 197-203.
6. Moreno Leyva K, Ortíz Plata A, García Navarro V, Tena Suck ML. Quiste de Rathke roto a adenohipófisis. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2007; 12(2): 129-33.
7. Gutiérrez Alvarado RA, Romo Bonilla G, Pacheco F. Quiste de Rathke. *EvidMedInvest Salud*. 2013; 6(3): 95-99.
8. Pinto Rafael JI, Vázquez-Barquero A, Sanz F, Figols J, Izquierdo JM, Canga A, et al. Quiste sintomático de la bolsa de Rathke: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Neurocirugía*. 1998; 9: 163-167.
9. Ealmaan K. A Rathke's cleft cyst presenting with apoplexy. *J Korean Neurosurg Soc*. 2012;52(4): 404-406. DOI:10.3340/jkns.2012.52.4.404.
10. Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Unusual causes of sellar/parasellar masses in a large transsphenoidal surgical series. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 3455-3459.
11. Mukherjee JJ, Islam N, Kaltsas G, et al. Clinical, radiological and pathological features of patients with Rathke's cleft cysts: tumors that may recur. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2357-2362.
12. Melmed S, Kleinberg DL: Anterior pituitary; in Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia, Saunders, 2002; p 177-237.
13. Issa N, Poggio ED, Fatica RA, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and its association with gadolinium exposure during MRI. *Cleve Clin J Med*. 2008; 75: 95-97.
14. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HC, et al. Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65: 524-529.
15. Arafah BM, Nekl KE, Gold RS, Selman WR. Dynamics of prolactin secretion in patients with hypopituitarism and pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 3507-3512.
16. Fideleff HL, Boquete HR, Sequera A, Suárez M, Sobrado P, Giaccio A: Peripubertal prolactinomas: clinical presentation and long-term outcome with different therapeutic approaches. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 261-267.
17. Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi ML, Sarnacchiaro F, Faccioli G, Lombardi G: Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2777-2780.
18. Casanueva FF et al: Guidelines of the pituitary of the pituitary society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 265-273.

Artículo de Revisión

Enfermedades hepáticas y su relación con hiperglicemia

Paulina Vignolo¹, Karina Elgueta², Gloria López³, Pilar Durruty², Patricia Gómez³, Gabriela Sanzana³.

The relationship between liver diseases and hyperglycemia

Resumen: La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y las enfermedades crónicas del hígado (ECH), definida para esta revisión como cualquier alteración funcional o estructural de este órgano, desde inflamación hasta fibrosis, son patologías que frecuentemente se asocian, y su coexistencia se relaciona con peor pronóstico y mayores complicaciones de ambas entidades. El objetivo de este artículo es describir la relación entre hiperglicemia y enfermedades del hígado, sus procesos fisiopatológicos comunes y tratamiento, distinguiendo las patologías más relevantes, entre ellas la Diabetes Hepatogénica (DH), la enfermedad hepática por Virus Hepatitis C (VHC) y la Enfermedad Hepática Grasa No Alcohólica (EHGNA). La DH es aquella diagnosticada en pacientes con cirrosis asociada a insuficiencia hepática, sin antecedentes previos de alteración de la glicemia. En la actualidad el diagnóstico se realiza en etapas tardías de la enfermedad. El VHC tiene un efecto diabotogénico conocido. Algunas terapias antivirales usadas para VHC evidencian mejoría de las alteraciones metabólicas al lograr respuestas virológicas sostenidas. En DM2, la EHGNA es frecuente, con mayor incidencia de fibrosis, hepatocarcinoma (HCC) y riesgo cardiovascular (RCV). Es necesario realizar una pesquisa e intervención precoz de EHGNA a los pacientes con DM2. En el manejo de éstos, la baja de peso ha demostrado ser efectiva en el control glicémico y en la mejoría histológica. Dentro de las terapias antidiabéticas, además del uso de metformina, debería considerarse aquellas que han demostrado a la fecha beneficios en EHGNA, como son tiazolidinedionas (pioglitazona) y/o análogos de GLP-1 (liraglutide) y optimizar el control de otros factores de RCV.

Palabras clave: Enfermedades crónicas del hígado, Enfermedad Hepática Grasa no Alcohólica, Diabetes mellitus, Hepatitis C crónica.

Abstract: Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) and chronic liver diseases (CLD) defined in this revision as any functional or structural alteration in the organ, covering from inflammation to fibrosis, are pathologies that are frequently associated, and when found together are related to worse prognosis and higher complications in both conditions. The objective of this article is to describe the relationship between hyperglycemia and liver diseases, their common physio-pathological processes and treatments, identifying the most important pathologies, including Hepatogenic Diabetes (HD), Hepatitis C Virus (HCV) liver disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Hepatogenic diabetes (HD) is diagnosed in patients with liver failure associated to cirrhosis with no previous record of impaired glycemia. Currently, diagnosis is made during the late stages of the disease. Hepatitis C virus (HCV) has a known diabotogenic effect. Some antiviral therapies used for HCV show improvement in metabolic alterations by achieving sustained virological responses.

1. Sección Diabetes, Unidad Medicina Interna, Hospital Padre Hurtado. Santiago de Chile.
2. Bioquímico. Unidad Diabetes, Hospital San Juan de Dios. Santiago de Chile.
3. Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Correspondencia:
Paulina Vignolo
paulinavignoloa@gmail.com.
Santos Dumont 999.

Sin financiamiento ni conflicto de intereses

Recibido: 08-09-2019
Aceptado: 22-11-2019

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in DM2 patients is common, presenting higher risk for fibrosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and increased cardiovascular risk (CVR). Early screening and interventions for NAFLD in DM patients are necessary. Weight loss has been shown to be effective in glycemic control and histological improvement. Anti-diabetic therapies, in addition to the use of metformin, should consider therapies that have shown benefits for managing NAFLD, such as thiazolidinedione (pioglitazones) and/or aGLP-1 (Liraglutide), and optimally controlling other cardiovascular risk (CVR) factors. Key words: Diabetes mellitus, chronic hepatitis C, End-stage liver disease, Non-alcoholic fatty liver disease

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM2) es una enfermedad crónica con alta prevalencia a nivel mundial y nacional, reportándose en un 12,3% de la población adulta chilena¹. La ECH definida para esta revisión como cualquier alteración funcional o estructural de este órgano, desde inflamación hasta fibrosis tiene un 2,8% de prevalencia², la que se estima podría ser mayor por el alto porcentaje de adultos que presentan transaminasas elevadas: gamma glutamil transferasa (GGT) 17% y glutámico pirúvica (GPT) 15,3%, como lo reporta la encuesta nacional de salud 2010 en nuestro país¹.

Ambas entidades presentan altas tasas de mortalidad, siendo la DM2 responsable de 20 muertes por 100.000 habitantes y la cirrosis de 24 muertes por 100.000 habitantes en Chile². En EE.UU., la DM se ubica en el 7º lugar de causas de muerte y la cirrosis en el lugar 12³.

Estas patologías se encuentran unidas fisiopatológicamente por el metabolismo hepático de la glucosa.

El hígado es un órgano central en la regulación de la glicemia, siendo el responsable de un 90% de la producción endógena de glucosa a través de la gluconeogénesis y glicogenólisis. En estados de ayuno genera la glucosa necesaria para el metabolismo celular. En períodos post prandiales el hígado aumenta la formación de glicógeno, suprime glicogenólisis, logrando así el equilibrio entre la carga de glucosa proveniente de la ingesta y los niveles plasmáticos de ésta⁴.

Comprendiendo este rol fundamental del hígado en la homeostasis de la glicemia, es esperable que cualquier enfermedad que lo afecte, tenga la potencialidad de producir alteraciones en el metabolismo glucídico tanto en personas sanas como en aquellos con DM2.

Se plantea que la DM2 se asocia fuertemente a la ECH, en todo el espectro, desde alteraciones de enzimas hepáticas hasta cirrosis y hepato carcinoma (HCC)⁵, y que los pacientes con ECH tienen una prevalencia aumentada de DM2, pudiendo incluso considerarse una complicación de la cirrosis⁶. Por otro lado, el diagnóstico de DM2 en pacientes con cirrosis es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico y se asocia a mayores complicaciones y mortalidad⁷.

Las alteraciones en la glicemia de los pacientes con ECH, principalmente con cirrosis, son variadas y más frecuentes que en la población general, lo que se ha evidenciado al realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) a ambos

grupos encontrándose un 30-50% de intolerancia a la glucosa y 30-45% de DM2 en el grupo con cirrosis en comparación con 23% y 8% en población general⁸⁻¹⁰.

De los pacientes con cirrosis diagnosticados de DM2 con PTGO, el 23% tiene glicemias de ayuno normales. Por lo tanto, el uso de glicemia basal como examen único de pesquisa en este grupo de pacientes puede generar subdiagnóstico⁸, por lo que se recomienda la realización de PTGO para aumentar la sensibilidad de la pesquisa. Si bien el diagnóstico de DM2 por hemoglobina glicosilada (A1c) en ésta, como en toda la población chilena, no se realiza por la falta de estandarización del método, el seguimiento también se ve afectado en pacientes cirróticos ya que la menor vida media de los glóbulos rojos la subestima, por lo tanto, su utilidad es escasa. La fructosamina podría ser utilizada en estos casos, pero esta determinación no está disponible en nuestro país⁹.

La asociación de estas enfermedades ejerce un efecto sumatorio. Pacientes con enfermedad hepática y alteración de la glicemia, ya sea DM2 o prediabetes, tienen mayor mortalidad y, así como más complicaciones propias de la cirrosis, independiente de la causa de la enfermedad^{10,11}.

Los pacientes con DM2 tienen más riesgo de muerte por causas digestivas, principalmente ECH y sus complicaciones. Esta relación se evidencia en el estudio Verona, que siguió 7.148 pacientes con DM2 durante 5 años, encontrándose un aumento del riesgo de muerte por cirrosis y HCC con un ratio de mortalidad estandarizado de 2,5 (IC 1,9- 3,2) al compararlos con población no DM2¹².

El tratamiento de la DM2 en pacientes con ECH, es en ocasiones complejo. En casos de daño avanzado puede producirse alteración del metabolismo y excreción de la mayoría de los fármacos antidiabéticos.

Por todo lo anterior, es importante analizar las principales asociaciones entre hígado y alteraciones metabólicas. Revisaremos la diabetes hepatogénica (DH), como complicación de la ECH avanzada, la relación entre el virus hepatitis C (VHC) y alteraciones de la glicemia, y la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) como complicación del síndrome metabólico y la DM2.

Diabetes hepatogénica

Se define como la alteración en la regulación de la glucosa, causada por la pérdida de función del hígado, como consecuencia de la cirrosis⁷. Aparece, por tanto, luego del diagnóstico de cirrosis descompensada, sin historia previa de alteración de la glicemia. Se presenta con más frecuencia en pacientes cirróticos por alcohol, VHC y criptogénica. Se considera un indicador de enfermedad hepática avanzada. En general, existe ausencia de factores de riesgo clásicos como historia familiar de DM2, obesidad o dislipidemia y en su evolución presentan con menos frecuencia complicaciones microvasculares^{13,14}. Sin embargo la ADA (Asociación Diabetes Americana) no reconoce esta entidad dentro de su clasificación, como tampoco en su momento se reconocía la diabetes post trasplante¹⁵. En cuanto a su fisiopatología (Figura 1), la DH se produce por resistencia a la insulina (RI) y déficit de secreción de la hormona, al igual que en la DM2 clásica, pero sus mecanismos son algo diferentes y aún no están bien dilucidados^{7,8}.

Artículo de Revisión

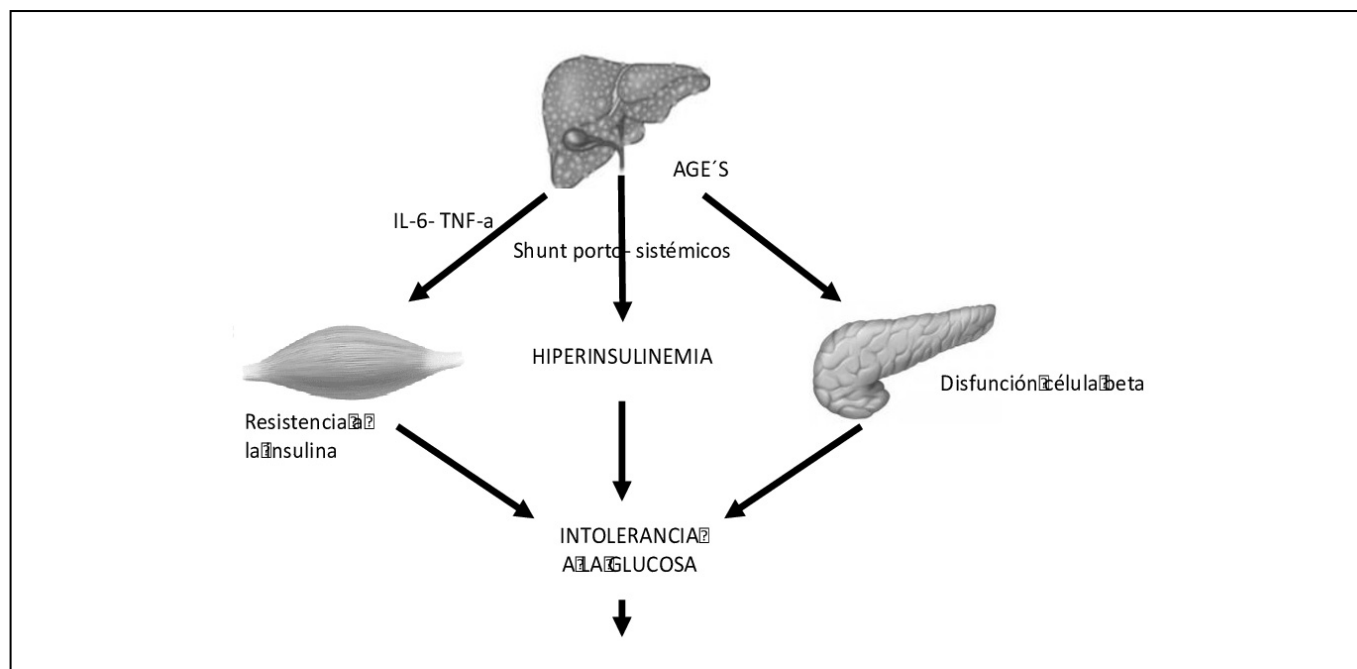


Figura 1: Fisiopatología de DM hepatogénica. El aumento de factores inflamatorios, la no depuración de AGE'S y la presencia de shunt portosistémicos, producto de la cirrosis, genera resistencia a la insulina, disfunción célula beta e hiperinsulinemia, favoreciendo el desarrollo de intolerancia a la glucosa y diabetes. AGE'S: productos de glicosilación avanzada, IL -6:interleuquina 6, TNF: factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de Orsi et al.

Tabla 1. Comparación entre DM hepatogénica y DM2.

	DM hepatogénica	DM2
Diagnóstico	Luego del diagnóstico de cirrosis	Antes del diagnóstico de cirrosis
Presentación clínica	Asintomáticos o encubierta por síntomas de DHC	Asintomáticos o síntomas clásicos
Laboratorio	GA pudiera estar normal y A1C (falsamente disminuida), Glicemia post carga elevada	Alteración GA y A1C
Hipoglicemia y acidosis láctica	Alto riesgo	Bajo riesgo
Efecto de THO	Revierte o atenúa	Persiste
FR tradicionales	Menos frecuentes	Frecuentes
Complicaciones DM2	Baja incidencia	Alta incidencia
Complicaciones enfermedad hepática	Mayor que cirróticos no DM2	Mayor que cirróticos no DM2
Mortalidad	Mayor que cirróticos no DM2	Mayor que cirróticos no DM2

Adaptado de Orsi et al ⁷. DM2: DM tipo 2; GA: glicemia ayunas; HbA1c: A1C; PTGO: prueba tolerancia a la glucosa; THO: trasplante hepático ortotópico.

La sarcopenia, provocada por la cirrosis disminuye la captación de glucosa en el músculo y tejido adiposo, característica clave de RI periférica; existe, además, aumento de la producción de glucosa por el hígado. La RI provoca hiperinsulinemia compensatoria por parte de las células beta, sumado a la disminución de depuración de la insulina por disfunción de las células hepáticas y existencia de derivaciones porto-sistémicas que evitan su paso por el hígado⁷.

Se produce un deterioro progresivo de la función beta celular, al igual que en la DM2, hecho fundamental para el desarrollo de DH. El efecto tóxico de varias sustancias producidas o no eliminadas por el hígado, como los productos de glicación avanzada podrían potenciar esta alteración⁸. De manera que, la respuesta secretora de insulina es insuficiente para compensar el defecto en la acción de la hormona, elevándose la glicemia en forma progresiva.

La distinción entre DH y DM2 preexistente no diagnosticada es difícil. No existe un estudio en particular que nos permita diferenciar ambas entidades, son los criterios clínicos (Tabla 1) fundamentales para el diagnóstico. Esta distinción es de relevancia clínica para el enfoque terapéutico de la DH que se basará en el control metabólico evitando riesgos de los antidiabéticos asociados a la pérdida de la funcionalidad hepática, como la hipoglicemia por alteración en la producción hepática de glucosa en estados avanzados y eventual mayor riesgo de acidosis láctica con el uso de metformina por la alteración del metabolismo hepático del lactato 6. Basándonos en la fisiopatología de la DH, el trasplante hepático podría favorecer a la reversión de esta condición, no así de la DM2, aunque se requiere literatura que avale esta teoría.

La DH es una entidad creciente dada la prevalencia aumentada de ECH, y debe ser buscada de forma activa ya que la glicemia de ayuno puede ser normal⁹.

Diabetes Mellitus tipo 2 y Virus Hepatitis C

La prevalencia mundial de la infección por VHC es aproximadamente 1,6%¹⁶. Es una enfermedad sistémica con múltiples manifestaciones extra hepáticas, dentro de las cuales la DM2 es una de las más prevalentes, puesto que afecta hasta un 15% de los pacientes infectados con VHC¹⁷. Se describe un riesgo relativo de DM2 de 1,81 (IC 95% 1,15-2,89) al comparar con población general¹⁸, independiente de la presencia de cirrosis, lo que sugiere una conexión entre VHC e IR/DM2.

Shruti et al. evaluaron una cohorte de 9.841 pacientes mayores de 20 años del estudio NHANES II, evidenciando que aquellos VHC (+) tuvieron una mayor incidencia de DM2, con un "odds ratio" de 3,77, que aumentaba en forma sostenida en pacientes mayores de 40 años^{19,20}. En la fisiopatología de esta relación, se ha observado que el VHC produce una serie de anormalidades metabólicas denominadas síndrome dismetabólico asociado al VHC, que se caracteriza por obesidad visceral, hígado graso, hiperuricemia, hipercolesterolemia, IR e HTA²¹. Se ha demostrado que proteínas del core del VHC producen una IR hepática y extrahepática vía directa y a través

de citoquinas proinflamatorias, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleuquina 6 (IL6). Estos provocan interferencia con la señalización de insulina en la vía de la proteína quinasa B, lo que lleva a supresión de la actividad del transportador de glucosa 4 (GLUT-4)²². La sobreproducción de TNF- α también aumenta la fibrosis hepática.

El VHC podría además provocar daño a la célula beta por un efecto citotóxico directo, que produciría reducción de la liberación de insulina mediada por glucosa, y a través de un efecto indirecto, mediado por mecanismos autoinmunes, que se asocian a alteraciones gonadales y tiroideas y fenómenos como crioglobulinemia. Se postula que la estimulación masiva del sistema inmune por el VHC activa linfocitos que destruyen a las células beta²³. Lo anterior, hace que la presencia del VHC sea considerada diabetogénica.

La asociación entre DM2 e infección crónica por VHC tiene importancia pronóstica, ya que eleva fuertemente el riesgo de progresión a fibrosis^{24,25}, por lo que un buen control metabólico y baja de peso sería beneficioso²⁶. La aparición de DM2 en los pacientes con VHC, es además un predictor independiente de descompensación de la enfermedad hepática, describiéndose mayores complicaciones de la cirrosis²⁷, severidad de ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, disfunción renal y HCC^{28,29}, así como menor respuesta a tratamiento antiviral³⁰ y mayor RCV³¹. Se ha descrito que la erradicación VHC con terapia antiviral disminuye la prevalencia de DM2²³, observándose que el tratamiento con interferón puede mejorar la IR y la función de la célula beta³². En diversos estudios, pacientes tratados con antivirales y que logran respuesta virológica sostenida, presentan menos incidencia de anormalidades de la glucosa a 3 años de seguimiento, comparados con pacientes que no logran esta respuesta³³. Existen pocos estudios con los nuevos antivirales, pero algunos preliminares muestran que su uso reducen la glucosa y A1c en pacientes con DM2 y VHC³⁴.

Enfermedad hepática grasa no alcohólica

Se define según los siguientes criterios: 1) presencia de esteatosis hepática (más de 5% de los hepatocitos comprometidos por histología o más de 5,6% por resonancia nuclear magnética (RNM), 2) ausencia de consumo de alcohol significativo (<30 g hombre/ <20 g mujer por semana) y 3) ausencia de otra etiología más probable.

Incluye un espectro de presentaciones de diversa gravedad, desde la esteatosis, esteatohepatitis, necrosis, fibrosis, cirrosis y la eventual aparición de HCC³⁶⁻³⁸. La prevalencia de EHGNA ha ido en aumento los últimos años y varía según el método de pesquisa: alrededor de 25% en la población general y 59% en pacientes con DM2. Estos tienen una enfermedad más severa y una alta progresión a HCC³⁵. Además de asociarse con peor control metabólico y a mayor RCV, caracterizado por mayor prevalencia de enfermedad coronaria y cerebrovascular³⁹⁻⁴². EHGNA y la DM2 comparten mecanismos fisiopatológicos similares como son el aumento de tejido adiposo con el consecuente aumento de ácidos grasos libres (AGL), triglicéridos y TNF α , la activación de la vía del diacilglicerol/proteína quinasa C con la disminución de la señalización intracelular

Artículo de Revisión

de la insulina y el efecto incretina disminuido, favoreciéndose la IR y gluconeogénesis (Figura 2). Por lo tanto la presencia de EHGNA en cualquiera de sus etapas, favorece la aparición de DM2 en individuos susceptibles y el mal control metabólico en aquellos con la enfermedad^{7,36}. Por la alta asociación de ambas patologías y el mayor riesgo de progresión de la EHGNA en DM2, Brill et al³⁷ sugieren estudio rutinario de EHGNA en los pacientes con DM2 con exámenes no invasivos (transaminasas y/o ecografía abdominal). Cabe destacar la baja sensibilidad de ambos métodos, principalmente en pacientes DM2, por lo que su uso en conjunto podría aumentar pesquisa³⁸. En pacientes de alto riesgo (DM2 >10 años, hipertrigliceridemia, A1C >8,5%, genética susceptible), se debe buscar en forma dirigida y precozmente la fibrosis a través de elastografía³⁹ (Figura 3).

Manejo general y antidiabéticos en EHGNA y DM2

La asociación fisiopatológica y epidemiológica entre las dos entidades hace pensar que el tratamiento de una, favorece el control y resultado de la otra. El beneficio conocido de la disminución de peso en pacientes con DM2 también está presente en la EHGNA, puesto que una reducción de peso de 5-7% disminuyen la presencia de esteatosis en alrededor de un 5%, con más de 8% se evidencia regresión de esteatohepatitis y con más de 10% del peso, incluso regresión de fibrosis⁴⁰.

Biguanidas: la metformina es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la DM2. Su efecto principal es la disminución de la producción hepática de glucosa y mejoría

de la IR hepática y periférica⁴⁰. En un meta-análisis del año 2013 que reúne 9 estudios (5 de ellos incluían DM2), que evaluó a pacientes con EHGNA y uso de metformina, no se demostró mejorías en la histología de la EHGNA con el uso del fármaco. Los pacientes con DM2 que desarrollan cirrosis hepática bajo tratamiento con metformina, presentan mayor supervivencia independiente del Child y su uso estuvo libre de complicaciones⁴¹.

Tiazolinedionas: la pioglitazona, agonista de PPAR γ , disminuye la IR favoreciendo la diferenciación del adipocito y disminuyendo los AGL, acciones relevantes en la patogenia de esta enfermedad⁴⁰. Estudios iniciales con pioglitazona 30 mg en pacientes no DM2 con EHGNA, evidenciaron una significativa resolución de la esteatohepatitis (47% vs 21%) comparado con placebo, pero sin efecto en fibrosis⁴². En un estudio de 101 pacientes DM2 o prediabéticos con EHGNA diagnosticada con biopsia, el uso de pioglitazona 45 mg demostró mejoría de la histología, con reversión de la esteatohepatitis (58 vs 19%), disminución significativa del score de fibrosis y de la progresión de ésta a los 18 meses (12% vs 28%) sin efectos adversos significativos⁴³.

Incretinas: fármacos que estimulan la secreción de insulina mediada por la ingesta. Incluye análogos de péptido similar a glucagón tipo 1 (aGLP1) e inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4 (iDPP4). Liraglutide, un tipo de aGLP1, ha demostrado beneficios cardiovasculares en pacientes con DM2⁴⁴. En el estudio LEAN⁴⁵ se evaluó el efecto de liraglutide (1,8 mg/día) en pacientes con EHGNA con DM2 (30%) y sin DM2,

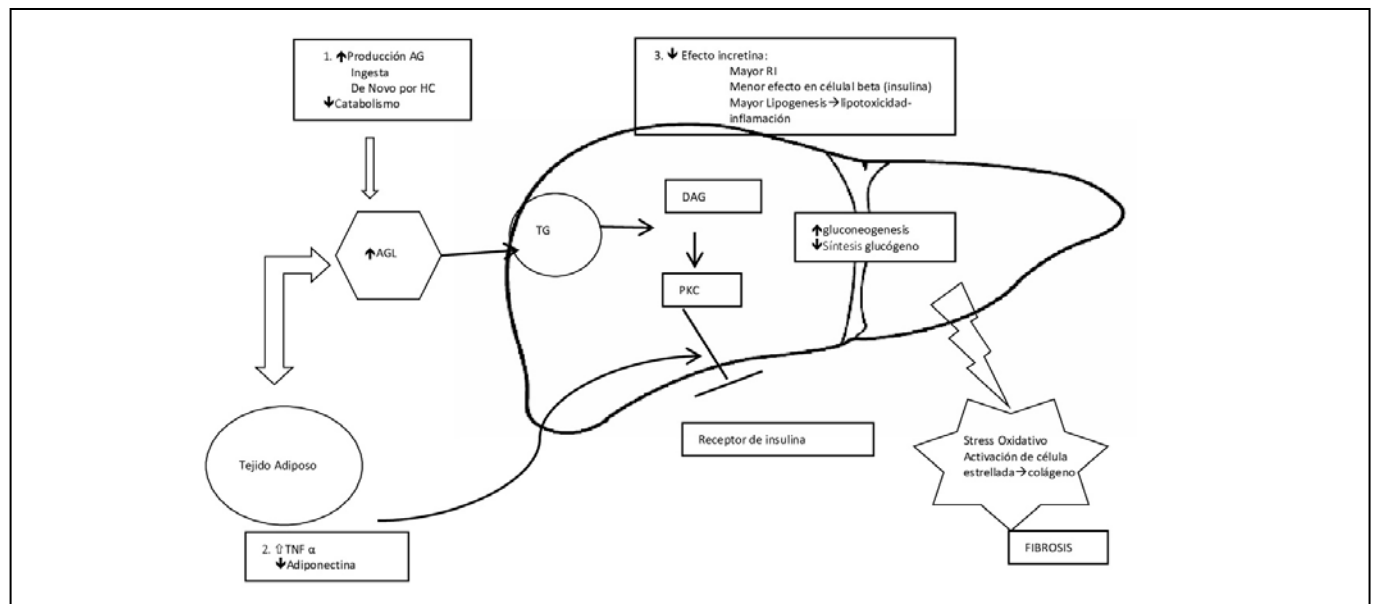


Figura 2: Fisiopatología EHGNA: El aumento del tejido adiposo asociado a la obesidad, favorece la producción de CK proinflamatorias y AGL. Esto genera alteración de la sensibilidad a insulina, mediada por receptor. El aumento de AGL contribuye a la esteatosis hepática, generando RI. El efecto incretina disminuido, intrínseco de EHGNA y de la diabetes, contribuye a RI, disminuye la oxidación lipídica, produciendo lipotoxicidad. Así la RI generada más el efecto incretina disminuido llevan a aumento de gluconeogénesis y disminución de síntesis de glucógeno. La lipotoxicidad y glucotoxicidad hepáticas, aumentan el estrés oxidativo que promueve el desarrollo de fibrosis

Adaptado de Orsi et al 7.:AG: ácidos grasos, AGL: ácidos grasos libres, CK: citoquinas, HC: hidratos de carbono, TNF: factor necrosis tumoral alfa; TG: triglicéridos, DAG: diacilglicerol, PKC: proteinquinasa C, RI: Resistencia a la insulina

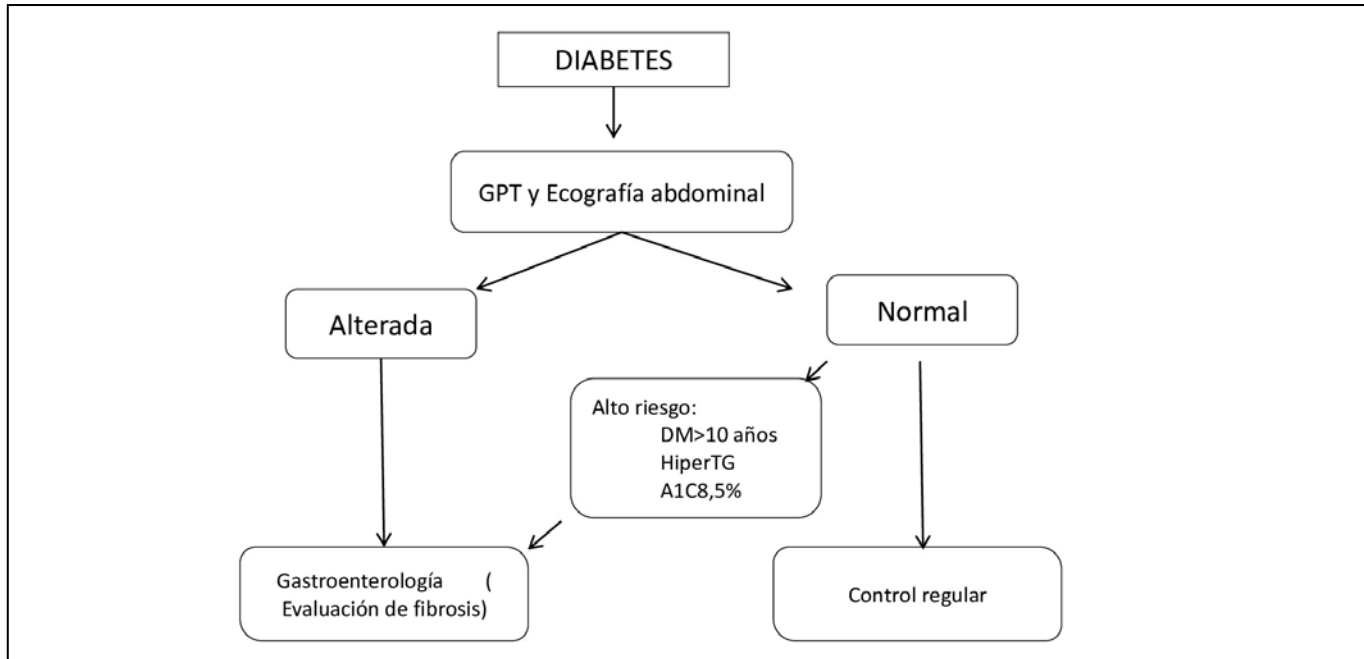


Figura 3: Esquema pesquisa EHGNA en DM. A todo paciente con DM se le debe realizar una pesquisa de EHGNA inicialmente con GPT y ecografía abdominal. Si alguna de ellas resulta alterada debe derivarse para evaluación de fibrosis. En todo paciente con alto riesgo, independiente del resultado de los estudios iniciales debiera derivarse para estudio de fibrosis. Adaptado de Brill et al 36: GPT: glutamato piruvato transaminasa, TG: triglicéridos, A1C: hemoglobina glicosilada.

se observó resolución significativa de la esteatohepatitis por biopsia (39% vs 9%, RR 4,3 [95% CI: 1,0 to 17,7] $P=0,019$) y menor progresión a fibrosis en el grupo tratado con liraglutide en comparación con placebo (9% vs 36%), sin diferencias significativas en efectos adversos excepto en los síntomas gastrointestinales. Evaluaciones “*post-hoc*” indican que beneficio sería una combinación de efecto directo en la modulación del transporte lipídico en el hepatocito y la baja de peso. Un estudio en pacientes con EHGNA y DM2, obesos con mal control metabólico tratados con liraglutide (1,2 mg/día) por 6 meses, evidenció una disminución de 31% ($p<0.0001$) de la esteatosis hepática medida por espectroscopía por resonancia magnética de protón (1H-RM), independiente de la baja de peso y de la reducción de A1C⁴⁶. Sitagliptina (iDDP4) no mostró ser mejor que placebo en la disminución de esteatosis hepática en pacientes con pre diabetes y DM2⁴⁷.

Inhibidores del cotransportador sodio glucosa (iSGLT2): antidiabéticos que inhiben la reabsorción de glucosa a nivel tubular renal. Estudios en animales con tofogliflozina han evidenciado disminución de esteatosis, fibrosis y aparición de HCC⁴⁸. En humanos hay evidencia preliminar en estudio prospectivo, no controlado, pequeño ($n=9$) con canagliflozina que demuestra mejoría histológica en todos los pacientes y reducción de puntaje de fibrosis en el 33%⁴⁹.

Discusión

Con esta revisión, queremos enfatizar que existe mayor prevalencia de DM en pacientes con ECH por cualquier causa, pero a pesar de esta clara asociación, la pesquisa de alteraciones de la glicemia en este grupo es escasa. El uso de PTGO en los pacientes con ECH podría aumentar la detección de la enfermedad, ya que sabemos actualmente que la glicemia de ayuna, examen más usado en nuestro medio, es insuficiente.

La importancia del diagnóstico radica en la existencia de mayores complicaciones y peores resultados de ambas enfermedades, independiente de la etiología de la ECH.

La DM2 y la ECH son patologías prevalentes y altamente asociadas. Ambas subdiagnosticadas. El aumento de la pesquisa en población con factores de riesgo puede cambiar el pronóstico de ambas entidades.

Si bien la DH aún no es considerada como una nueva entidad y que puede ser difícil diferenciar de DM2 no diagnosticada en la práctica clínica, ésta tiene características fisiopatológicas propias generadas por la pérdida de la funcionalidad hepática que se debe tener en consideración al iniciar terapia antidiabética.

La prevalencia de EHGNA ha aumentado, así como los casos de DM2, lo que hace necesario establecer algoritmos de su búsqueda, en población de alto riesgo. Creemos que el esquema propuesto (Figura 3), ayudaría al diagnóstico precoz

Artículo de Revisión

de EHGNA, lo que se podría llevar a cabo en atención primaria, donde se atienden la mayoría de los pacientes diabéticos en nuestro país, logrando una derivación precoz al especialista, y así evitar el avance hacia la cirrosis y sus complicaciones.

En cuanto al tratamiento, se debe enfatizar la importancia del control de peso y los cambios del estilo de vida. Con respecto al control glicémico y manejo de la EHGNA, existe evidencia que avala el uso de pioglitazona, demostrando su seguridad y eficacia, pero se requieren estudios específicos en población diabética y con mayor número de sujetos. Esto podría llevar a recuperar un fármaco actualmente en desuso en nuestro medio⁴³. Dentro de las nuevas terapias los iSGLT2 tendrían un rol potencial⁴⁹ pero se necesitan estudios randomizados de mayor seguimiento y población. La razón de los resultados contradictorios entre los fármacos con efecto incretina es aún motivo de estudio, podría deberse a los efectos en baja de peso y grasa visceral como propios de la molécula a nivel hepático. Los aGLP-1 serían fármacos promisorios para el tratamiento de EHGNA, lo que ha sido demostrado estudios recientes⁴⁶, generando una posible nueva herramienta terapéutica.

Referencias

1. Ministerio de Salud del Gobierno de Chile. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados. 2017.
2. Información DDEEIDS. Chile 2011. Minsal. 2011.
3. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian B, Arias E. Death: Final Report for 2016. Natl Vital Stat Rep. 2018; 67(2): 1-76.
4. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(10): 572-587.
5. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. Diabetes Care. 2007 Mar; 30(3): 734-743.
6. García-Compeán D. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. World J Gastroenterol. 2009; 15(3): 280.
7. Orsi E, Grancini V, Menini S, Aghemo A, Pugliese G. Hepatogenous diabetes: Is it time to separate it from type 2 diabetes? Liver Int. 2017; 37(7): 950-962.
8. Bragança ACC, Álvares-Da-Silva MR. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with decompensated cirrhosis being evaluated for liver transplantation: The utility of oral glucose tolerance test. Arq Gastroenterol. 2010; 47(1): 22-27.
9. Schnedl WJ, Wallner SJ, Pischwanger C, Krause R, Lipp RW. Glycated hemoglobin and liver disease in diabetes mellitus. Wien Med Wochenschr. 2005 Sep; 155(17-18): 411-415.
10. García-Compeán D, Joquez-Quintana JO, Lavallo-González FJ, González-González JA, Muñoz-Espinosa LE, Villarreal-Pérez JZ, et al. Subclinical abnormal glucose tolerance is a predictor of death in liver cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014; 20(22): 7011-7018.
11. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, Socias-Lopez M, Diago M, Adams LA, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. Dig Liver Dis. 2016; 48(3): 283-290.
12. De Marco, Locatelli Z. Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 1999; 22(October 1998): 756-761.
13. García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Lavallo-Gonzalez FJ, Reyes-Cabello E, Gonzalez-Gonzalez JA, Munoz-Espinosa LE, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis. A prospective study. Ann Hepatol. 2012; 11(2): 240-248.
14. Holstein A, Hinze S, Thiessen E, Plaschke A, Egberts E-H. Clinical implications of hepatogenous diabetes in liver cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol. 2002 Jun; 17(6): 677-681.
15. Care D, Suppl SS. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41(Supplement 1): S13-S27.
16. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov; 61(1): S45-S57.
17. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016 Jun; 150(7): 1599-1608.
18. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(10): 2548-2550.
19. Mehta SH. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus among Persons with Hepatitis C Virus Infection in the United States. Ann Intern Med. 2000; 133(8): 592.
20. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2008 Nov; 49(5): 831-844.
21. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: An update on survival strategy of a successful pathogen. World J Gastroenterol. 2014 Jun 21; 20(23): 7089.
22. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. Hepatitis C Virus Core Protein Upregulates Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Impairs the Downstream Akt/Protein Kinase B Signaling Pathway for Insulin Resistance. J Virol. 2008 Mar 15; 82(6): 2606-2612.
23. García-Compeán D, González-González JA, Lavallo-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. Dig Dis Sci. 2016; 61(2): 371-380.
24. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guécho J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut. 2005 Jul 1; 54(7): 1003-1008.
25. Petta S, Cammà C, Marco V Di, Alessi N, Cabibi D, Caldarella R, et al. Insulin Resistance and Diabetes Increase Fibrosis in the Liver of Patients With Genotype 1 HCV Infection. Am J Gastroenterol. 2008 May; 103(5): 1136-1144.
26. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. Gut. 2002; 51(1): 89-94.
27. Nkontchou G, Bastard JP, Ziou M, Aout M, Cosson E, Ganne-Carrie N, et al. Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis. J Hepatol. 2010 Nov; 53(5): 827-833.
28. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. Hepatology. 2008 Jun; 47(6): 1856-1862.
29. Hung CH, Wang JH, Hu TH, Chen CH, Chang KC, Yen YH, et al. Insulin resistance is associated with hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infection. World J Gastroenterol. 2010 May 14; 16(18): 2265-2271.
30. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2009 Apr; 50(4): 712-718.
31. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrero B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: Clinical impact and mechanisms. World J Gastroenterol. 2014 Apr 7; 20(13): 3410.
32. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, et al. Clearance of HCV Improves Insulin Resistance, Beta-Cell Function, and Hepatic Expression of Insulin Receptor Substrate 1 and 2. Am J Gastroenterol. 2007 Mar; 102(3): 570-576.
33. Simó R, Lecube A, Genesca J, Esteban JI, Hernández C. Sustained virological response correlates with reduction in the incidence of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C virus infection. Diabetes Care. 2006; 29(11): 2462-2466.
34. Pavone P, Tieghi T, d'Ettore G, Lichtner M, Marocco R, Mezzaroma I, et al. Rapid decline of fasting glucose in HCV diabetic patients treated with direct-acting antiviral agents. Clin Microbiol Infect. 2016 May; 22(5): 462.e1-462.e3.
35. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. Metabolism. 2016; 65(8): 1096-1108.
36. García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavallo-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Diabetes in liver cirrhosis. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36(7): 473-482.
37. Brill F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients

- with type 2 diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2017; 40(3): 419-430.
38. Portillo-sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. 2018; 100(June 2015): 2231-2238.
 39. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. HHS Public Access. 2017; 43(1): 83-95.
 40. Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(1): 32-42.
 41. Zhang X, Harmsen WS, Mettler TA, Kim WR, Roberts RO, Therneau TM, et al. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improves survival of patients with diabetes. *Hepatology*. 2014; 60(6): 2008-2016.
 42. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V., McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010; 362(18): 1675-1685.
 43. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165(5): 305-315.
 44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes HHS Public Access. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-322.
 45. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016; 387(10019): 679-690.
 46. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: The Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(2): 407-415.
 47. Cui J, Philo L, Nguyen P, Hofflich H, Hernandez C, Bettencourt R, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Aug; 65(2): 369-376.
 48. Obara K, Shirakami Y, Maruta A, Ideta T, Miyazaki T, Kochi T, et al. Preventive effects of the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor tofogliflozin on diethylnitrosamine-induced liver tumorigenesis in obese and diabetic mice. *Oncotarget*. 2017; 8(35): 58353-58363.
 49. Akuta N, Kawamura Y, Watanabe C, Nishimura A, Okubo M, Mori Y, et al. Impact of SGLT2 inhibitor to histological features and glucose metabolism of non-alcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Res*. 2018; 49(5): 531-539.

“Fatiga suprarrenal” un síndrome que no existe, un mito de la opinión popular y de conclusiones sesgadas

Abner Javier Cruz-Alvarenga¹.

“Adrenal fatigue” a syndrome that does not exist, a myth of popular opinion and biased conclusions

Estimado Editor:

En la actualidad abunda en todas partes publicaciones dedicadas al concepto de “fatiga suprarrenal o adrenal” (“AF”, hipofunción suprarrenal: supuesta condición debida a la exposición crónica a situaciones estresantes) atribuyendo *per se* una constelación de síntomas inespecíficos de un espectro de fatiga asténica¹, añadiendo su valor preponderante afirmando que millones de personas la padecen², incluso con afirmaciones que la denominan como “la pandemia o el síndrome del siglo XXI”. El cual es un síndrome que no existe, pero que goza de gran boga, publicaciones recientes de gran rigor científico demuestran que su uso y difusión es incorrecto y recriminan lo atestado que el término AF ha impregnado la información existente^{1,2}. El uso indiscriminado del término a través de múltiples sitios informales de internet, artículos no indexados a bancos científicos y en la prensa “laica”, carente del uso del método científico, y en ocasiones su difusión mediante profesionales del área de salud².

El agotamiento tiene distintas definiciones, su conceptualización se basa en tres dimensiones: fatiga física, agotamiento emocional abrumador y cansancio cognitivo. Se ha hecho un intento para unificar el componente mental o psicológico junto a un vínculo biológico, y elucidar el agotamiento debido al estrés, por ello, todos los sistemas hormonales involucrados en la movilización de la energía son de interés en los sujetos con agotamiento. En la actualidad no hay un consenso que defina a un biomarcador clínicamente utilizable para el agotamiento. Por ello, la medición de “biomarcadores de estrés” dan numerosos resultados heterogéneos^{3,4}.

La AF ya está siendo utilizada por médicos, no obstante ninguna sociedad de endocrinología la reconoce, quienes afirman que no existe evidencia de la existencia de este síndrome^{1,2}. Se han relacionado el “Síndrome de Agotamiento” (Síndrome de Burnout) y el Síndrome de Fatiga Crónica con la función del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal (HPA). Los estudios que investigan los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el agotamiento se han centrado principalmente en la disregulación del eje HPA y las funciones inmunitarias^{3,4,5}. El eje HPA junto con el sistema nervioso autónomo son los dos componentes clave para la reacción ante el estrés agudo, responsables de movilizar una respuesta adaptativa exitosa ante diferentes factores estresantes^{3,4,6}, el estrés inicia una cascada de eventos en los que el cortisol es indispensable para una apropiada reactividad fisiológica⁶. El cortisol es el principal marcador biológico que evalúa la función del eje HPA^{1,2,3,4,5,6}. Es una realidad que la disregulación o depleción funcional del eje HPA produce problemas graves de salud, como la enfermedad de Addison cuya correlación difiere un poco con la FA, al existir una insuficiencia suprarrenal franca y cuyo componente lesivo es objetivo, se evidencia a nivel estructural. La insuficiencia suprarrenal está bien relacionada

1. Doctor en Medicina y Cirugía. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH) - Facultad de Ciencias Médicas. Tegucigalpa, Honduras.

Correspondencia:
Abner Javier Cruz-Alvarenga.
<https://orcid.org/0000-0003-2420-1862>
Tegucigalpa, M.D.C. Francisco Morazán, Honduras.
Código postal: 11101.

Correo: abnecruz504@gmail.com

Recibido: 25-09-2019
Aceptado: 14-11-2019

con la pérdida de la resistencia (“estamina”), disminución de la energía y aumento de la irritabilidad^{2,6}, sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios, no han podido encontrar una asociación de causalidad, no se han observado efectos claros en la función del eje HPA en personas con agotamiento³.

La producción hormonal de las glándulas suprarrenales puede mostrar una variabilidad de respuesta, condicionado a influencias exógenas. Una dieta baja en proteínas es un factor bien conocido de deterioro de muchas funciones biológicas, la restricción proteica puede disminuir la respuesta suprarrenal, en estudios hecho en ratas expuestas a un estrés térmico, la secreción de corticosterona (en animales-homólogo del cortisol) es menor bajo este factor, lo que implica que la desnutrición proteica durante el estrés por calor induce fatiga al alterar la función suprarrenal⁶, no obstante, fue un estudio realizado en ratas, que evaluó la respuesta espontánea (“gatillada”) ante un estímulo específico (estrés calórico), no así, su secreción basal. Los efectos al estrés crónico podrían verse más bien al medir las respuestas al estrés agudo en lugar de los niveles hormonales en estado de reposo³. Contradiendo los argumentos de la presunta FA.

Cadegiani, et al. publicaron una gran revisión sistemática en la revista BMC endocrine disorders, Inglaterra, identificaron 3.470 artículos de los cuales sólo 58 estudios cumplieron los criterios para determinar la existencia de la FA, haciendo uso de “marcadores de fatiga” y evaluación de la función del eje HPA. El objetivo de la revisión fue determinar la correlación entre el estado suprarrenal y los estados de fatiga, incluido el síndrome de burnout. Este estudio demostró que, muchas asociaciones y conclusiones de una vastedad de estudios tienen sesgos o inconsistencias, y determinó que no hay ninguna prueba que la “fatiga suprarrenal” sea una condición médica real. Por lo tanto, la fatiga suprarrenal sigue siendo un mito¹. La sociedad de endocrinología de USA, dio su dictamen: la FA no es una condición médica². Los métodos propuestos para evaluar la FA han producido resultados inconsistentes y la metodología utilizada para evaluar el eje HPA sigue siendo inadecuada, sólo unos pocos estudios sobre FA han evaluado el eje HPA^{1,2,3,4}.

El estrés aumenta la función del eje HPA, no obstante, no existe evidencia de una disminución sintomática en la producción de hormonas suprarrenales producto del estrés crónico^{1,2,3,4,5,6}. Ya que la red de interconexión entre los sistemas alostáticos que compone la respuesta al estrés es sumamente compleja, con infinidad de conexiones nerviosas, componentes celulares y humorales en constata equilibrio homeostático⁵, sólo la ciencia podrá establecer si la vigencia

de este manuscrito será permanente o se logrará comprobar en el futuro la existencia de la FA. Replicar la existencia de la FA, en este estado hipotético del concepto sin respaldo científico es hacer uso inadecuado de la información, esto es una práctica que debe desaparecer. Aquí es donde toma gran importancia la medicina basada en evidencia. No existe ningún código ICD-10 consignado a la FA como un trastorno clínico reconocido². La FA, es de esos temas en medicina en los cuales no basta la experiencia laboral, en la actualidad es una entidad muy controversial incluso sobre médicos especialistas en endocrinología, por lo que cobra gran importancia este artículo científico.

Referencias

1. Cadegiani FA, Kater CE. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review. *BMC Endocr Disord*. 2016; 16(1): 48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557747>
2. Ross IL, Jones J, Blockman M. We are tired of “adrenal fatigue”. *South African Med J*. 2018; 108(9): 724. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30182895>
3. Jonsdottir IH, Sjörs Dahlman A. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY Endocrine and immunological aspects of burnout: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(3): R147-R158. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30576285>
4. Deneva T, Ianakiev Y, Keskinova D. Burnout Syndrome in Physicians- Psychological Assessment and Biomarker Research. *Medicina (B Aires)*. 2019; 55(5): 209. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31137738>
5. Clark JE, Ng W-F, Rushton S, Watson S, Newton JL. Network structure underpinning (dys)homeostasis in chronic fatigue syndrome; Preliminary findings. Boullosa D, editor. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0213724. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30908516>
6. Tsuda Y, Iwasawa K, Yamaguchi M. Low-protein diet decreased the adrenal function and spontaneous activity of mice during chronic heat stress. *Heliyon*. 2019; 5(4): e01463. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31008396>

Declara: la responsabilidad del contenido y las opiniones expresadas en el siguiente artículo científico, y otras colaboraciones involucradas incumbe exclusivamente a sus autores, y su publicación no significa que la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes es responsable. El siguiente artículo no pretende reflejar las opiniones de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes ni de sus miembros.

Declaro: No se obtuvo ninguna fuente de apoyo, ni financiamiento de ningún tipo. El siguiente artículo fue autofinanciado.

Declaro: no existe conflicto de interés.

Categoría del artículo: Carta al editor.

Por la naturaleza del tema, todas las bibliografías son recientes e indexadas en MEDLINE.

Satisfacción por compasión

José Carlos Bermejo*

Satisfaction by compassion

Nos extrañaría que en un congreso que se precie sobre salud, no incluyera en estas décadas el tema del burn-out, ese síndrome de desgaste emocional, despersonalización y baja experiencia de autorrealización en el trabajo por manejo patológico del estrés laboral. Es un tema que, para algunos, está de moda; para otros, ya ha pasado de moda. Menos frecuente es encontrar abordado el tema de la satisfacción por compasión o cuestiones relacionadas con la vocación, la experiencia exitosa de ayudar a los demás y el comportamiento altruista.

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

Varios síndromes de moda

Fue Freudenberg, en 1974 quien empezó a interesarse por este síndrome “del quemado”, un claro exponente de las fases avanzadas del estrés profesional, que se puede dar en personas que trabajan con personas en situación de necesidades y demandas. Es el caso de las profesiones de salud, de intervención social, así como de enseñanza y cuidadores informales. Han sido importantes los esfuerzos por medir este síndrome, comenzando por el conocido cuestionario MBI de Cristina Maslach.

El clima de insatisfacción, la personalidad del ayudante, las altas demandas en situaciones complejas, el fracaso de un número a veces importante de procesos en relación a elevadas expectativas, las condiciones de trabajo y la misma naturaleza de este, son algunas cuestiones que intervienen como factores que aumentan la vulnerabilidad, sin olvidar la personalidad y la formación y espiritualidad propia de los agentes de ayuda.

En contextos donde se viene hablando con insistencia sobre humanización, es obvio que este tema ocupa un espacio. Se diría que existe una clara sensibilidad al riesgo del desgaste profesional y se activan acciones formativas tendentes a la comprensión del fenómeno. En menos ocasiones, se realizan actividades formativas que buscan también el empoderamiento en estrategias de prevención y abordaje del mismo incidiendo en el aumento de competencias de manejo de situaciones complejas, así como de competencia emocional para la vulnerabilidad del agente, sanador herido.

Estamos asistiendo también a nuevos intereses por el tema de la fatiga por compasión (Figley), ese precio que tiene el comportamiento empático. Esta fatiga se traduce en una serie de conductas y reacciones emocionales derivadas de conocer un evento traumático experimentado por otra persona con la que se cultiva un vínculo significativo. Tiene que ver con la traumatización vicaria, es decir con los cambios cognitivos que se producen debido a la exposición prolongada al trauma de otra persona y que generan lo que también se conoce como estrés postraumático secundario.

La fatiga por compasión se relaciona con el coste emocional que tiene para el profesional preocuparse por el sufrimiento de sus pacientes. Sería el agotamiento físico, emocional y espiritual causado por ser testigo y absorber el sufrimiento de otros al tener una orientación personal empática. El riesgo de sufrir fatiga por compasión está directamente relacionado con la actitud empática del ayudante.

Superando la moda

Si de moda se tratara, hemos de actualizarlos. Digamos que ya basta de aprovechar el

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

estudio de este importante problema del impacto del sufrimiento en el ayudante y del riesgo del burnout sin considerar otros aspectos vinculados con la cara positiva del comportamiento solidario, de ayuda.

Es pues, hora, de subrayar más la importancia del tema de la satisfacción por compasión (Figley) y el disengagement o empatía (González de Rivera). Es hora de hacerlo porque corremos el peligro de hablar tanto de burnout que nos instalemos así en actitudes moralizantes contra el sistema, la organización del trabajo, las condiciones laborales (mirada superficial al fenómeno del burnout), sin apelar a las miradas no solo compensatorias, sino constructivas. Ni comodidad para el diagnóstico del malestar emocional, ni pasividad ante dinanismos positivos y posibilistas de refuerzo y referentes de caminos equilibrados de gestión del estrés laboral y del precio de ayudar.

La satisfacción por compasión es el sentimiento de logro derivado de los esfuerzos realizados para ayudar a otra persona. Esta capacidad recae en la habilidad de la persona de reconocer sus límites y responsabilidades, ajustando las expectativas de ayuda y de logro.

La empatía es un nuevo concepto, complementario de empatía, que permite el apropiado manejo del contagio emocional y de los sentimientos inducidos. De alguna manera es un ingrediente del equilibrado proceso empático, aunque algunos digan que es el polo opuesto a la empatía. Sería un proceso voluntario de exclusión de sentimientos, actitudes, pensamientos y motivaciones inducidas por otra persona, no como sinónimo de apatía, sino equivalente a un proceso mental voluntario por el cual podemos, de forma voluntaria, excluir o dejar de lado los sentimientos y las emociones que nos transmite una determinada situación que vive otra persona para mantener un sano equilibrio en la implicación emocional con el que sufre. Con la empatía regulamos deliberadamente el contagio emocional.

La satisfacción por compasión es el placer que uno siente por desempeñar bien su trabajo y ser capaz de contribuir al bien social. Constituye un elemento protector de la fatiga de compasión y, para muchos, si una persona experimenta alto nivel de satisfacción por compasión, es muy improbable que experimente burnout.

El elemento más vinculado con la satisfacción por compasión es el hecho de que la mayor parte de las personas que eligen profesiones de ayuda lo hagan como algo vocacional. Un

tema abandonado más recientemente, vinculado con las motivaciones intrínsecas, el espíritu altruista y servicial. Igualmente, los estilos de apego seguro (según las teorías de Bowlby) proporcionan recursos para enfrentarse a situaciones estresantes de forma más constructiva y previenen el burnout. En el apego seguro, el modelo mental sobre uno mismo y sobre los demás, es positivo. Se caracteriza por una elevada autoestima, una confianza en uno mismo y en los demás, disminuyendo así problemas relacionales evitables.

Profesiones altamente demandantes desde el punto de vista emocional requieren actitudes no solo negativas y reivindicativas, en lo que a veces ha caído el discurso sobre el burnout, sino personas positivas que mantienen vínculos adecuados, de compromiso altruista, saludables emocionalmente para saber distanciarse, gozosas por la solidaridad que dispensan en forma de compasión que hace bien al prójimo y produce satisfacción a uno mismo. Capaces de disfrutar de poder ayudar, preparadas tanto para implicarse y vibrar con el sufrimiento ajeno, como para separarse y vivir en clave positiva.

La satisfacción por compasión y la fatiga por compasión pueden coexistir. La satisfacción por compasión aumenta la capacidad para soportar el estrés traumático, por lo que constituye un factor protector frente a la fatiga por compasión, pero no impide su aparición ni niega la vulnerabilidad del ayudante.

Recuperar discursos basados en la conducta genuinamente compasiva, discursos que inviten a vivir en clave virtuosa las relaciones de ayuda, explotando el potencial de bondad que los profesionales de la ayuda llevamos dentro, equilibrando el impacto vicario del trauma, sabiendo restablecer la distancia adecuada tras la genuina implicación, es un desafío para fomentar la satisfacción por compasión. Permite ser más feliz haciendo el bien, ayudando con comportamientos compasivos, sin morir en el intento.

Si una causa de deshumanización en contextos de counselling y relación de ayuda es el síndrome del burnout, una de humanización será cultivar vínculos y actitudes que desarrollen la satisfacción por compasión y la sana regulación de la implicación con el sufrimiento ajeno en las relaciones de ayuda. Un mundo más humano es posible no solo por el camino de la lamentación de lo quemados que podamos estar, sino también por el cultivo de una vocación genuina a la ayuda.

Comentario de Literatura destacada

La alimentación restringida en el tiempo y temprana mejora la sensibilidad a la insulina, la presión arterial y el estrés oxidativo incluso sin pérdida de peso en hombres con prediabetes

José L. Santos^{1*}.

Early time- restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes

Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 2018 jun5; 27(6): 1212-1221.e3.

1. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Tanto las intervenciones de restricción calórica como la manipulación genética en vías metabólicas de manejo de nutrientes han demostrado extender el tiempo de vida en diferentes organismos modelo utilizados en biología experimental¹. En estos estudios, los sistemas biológicos que se han propuesto como implicados en la longevidad incluyen la insulina, el factor de crecimiento-1 similar a la insulina, la hormona del crecimiento, la diana de la rapamicina (TOR; mTOR en mamíferos), la proteína quinasa activada por AMP (AMPK; activada por metformina), sirtuinas (mediadas por NAD; activadas por resveratrol), así como la bioenergética mitocondrial (potencialmente inhibida por metformina), la modulación de la autofagia y el estrés oxidativo vinculado a la función mitocondrial deteriorada. En controvertidos estudios realizados en primates no-humanos (*Macaca mulatta*) se ha demostrado un efecto positivo de la restricción calórica en la salud la sobrevivencia de los macacos Rhesus, con un efecto especialmente relevante en la reducción de la resistencia a la insulina y la prevención de diabetes². Recientes estudios en humanos que involucran periodos de ayuno desde cortos hasta prolongados han confirmado el enorme impacto de la restricción calórica en una gran diversidad de hormonas y metabolitos medidos en un enfoque “-ómico”³. Sin embargo, el estudio de intervención CALERIE ha puesto de manifiesto la dificultad de cumplir con regímenes de restricción calórica sin malnutrición por tiempos prolongados, sugiriendo igualmente un importante y positivo efecto en múltiples factores de riesgo cardiovasculares⁴.

Dadas las dificultades encontradas en la adherencia a programas de restricción calórica en humanos, existe un creciente interés en estrategias nutricionales basadas en el Ayuno Intermitente (AI) como una forma más factible de alcanzar los beneficios nutricionales de la restricción calórica. AI se refiere a la alternancia de periodos de alimentación y ayuno, existiendo diferentes modalidades como AI 1:1 (alimentación de 1 día: ayuno de 1 día) o las dietas AI 5:2. Un tipo especial de AI es el denominado como Alimentación Restringida en el Tiempo (ART), que consiste en la restricción de las horas dedicadas en el día a la alimentación, al aumentar la restricción de los alimentos más allá de las 8-10 horas que habitualmente dedicamos al sueño. ART puede estar basada en la reducción de los tiempos de la comida en diferentes horarios, por lo que la llamada Alimentación Restringida en el Tiempo y Temprana (ARTT) concentra el consumo de alimentos en la primera parte del día.

*Correspondencia:
Prof. José L. Santos. PhD, MSc
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.
Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Av. Libertador Bernardo O'Higgins 340.
Santiago, Chile.
E-mail: jsantosm@uc.cl

Comentario de Literatura destacada

Los períodos de ART que han sido estudiados previamente en intervenciones randomizadas con el objeto de proporcionar posibles efectos beneficiosos para la salud han sido alrededor de 12-16 horas de ayuno por día en diferentes horarios, en estudios que se han prolongado hasta por varios meses⁵.

El estudio de Sutton et al.⁵ aporta nuevas evidencias que indican que la alimentación restringida en el tiempo y temprana (ARTT) aporta beneficios en la sensibilidad a la insulina, la funcionalidad de la célula beta-pancreática y en factores de riesgo cardiometabólicos, que ocurren incluso sin pérdida de peso. En un ensayo aleatorizado cruzado se estudiaron dos intervenciones de 5 semanas de duración en hombres prediabéticos con sobrepeso. En la intervención control se permitió una alimentación supervisada con comidas que ocurrían en un periodo de 12 horas al día, frente a otra intervención que limitaba el tiempo de las comidas a un periodo de solo 6 horas (con 18 horas de ayuno al día), completando todas las comidas antes de las 15:00 horas. El tiempo de lavado entre ambas intervenciones fue de 7 semanas. Existió un intenso control de la supervisión de las comidas en ambos grupos, pareando el consumo energético en ambas intervenciones. La sensibilidad/secreción a la insulina fue estimada mediante surrogados derivados de tests orales de tolerancia a la glucosa e insulina hasta 180 minutos), mientras que la secreción de insulina se evaluó mediante índices insulínogénicos evaluados en los 30 primeros minutos tras la ingestión de la glucosa. El estrés oxidativo fue evaluado mediante mediciones plasmáticas de 8-isoprostano, un indicador de daño de estrés oxidativo en lípidos. Como debilidades del estudio, hay que mencionar el reducido tamaño de muestra utilizado (8 hombres) y que no existieron mediciones continuas de glicemia y presión arterial.

El estudio fue registrado en <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01895179>.

El principal aporte del estudio de Sutton et al.⁵ reside en su propuesta para el uso de la restricción del tiempo de alimentación como una estrategia nutricional que permite la normalización de la homeostasis de la glucosa por su efecto en la secreción/sensibilidad a la insulina, así como la reducción de la presión arterial y del estrés oxidativo, por lo que representa una potencial estrategia nutricional en la prevención de diabetes tipo 2. Adicionalmente, se señala que estos logros no son únicamente derivados de la pérdida de peso corporal. Este estudio apoya también el uso de intervenciones nutricionales que pretenden alinear la alimentación y metabolismo a nuestro ciclo circadiano y a nuestra cronobiología, representando un interesante aporte a la mejora del perfil cardiometabólico desde la crecientemente relevante disciplina de la crononutrición.

Referencias

1. Longo et al. *Interventions to Slow Aging in Humans: Are we ready? Aging Cell* 2015; 14: 497-510.
2. Mattison JA, Colman RJ, Beasley TM, Allison DB, Kemnitz JW, Roth GS, Ingram DK, Weindruch R, de Cabo R, Anderson RM. *Caloric restriction improves health and survival of rhesus monkeys. Nat Commun* 2017; 17: 14063.
3. Steinhilber ML, Olenchok BA, O'Keefe J, Lun M, Pierce KA, Lee H, Pantano L, Klibanski A, Shulman GI, Clish CB, Fazeli PK. *The circulating metabolome of human starvation. JCI Insight* 2018; 3: e121434.
4. Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, Pieper CF, Krupa Das S, Redman LM, Villareal DT, Rochon J, Roberts SB, Ravussin E, Holloszy JO, Fontana L; CALERIE Investigators. *2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 673-683.
5. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. *Early time-restricted feeding improves insulin sensitivity, blood pressure, and oxidative stress even without weight loss in men with prediabetes. Cell Metab* 2018; 27: 1212-1221.e3.

OBITUARIO

Se ha ido un grande Dr. Manuel García de los Ríos Álvarez 1928 - 2020

Carmen Gloria Aylwin¹.



Con tristeza de tener que escribir estas palabras, pero a la vez agradecida por el privilegio de despedir a nuestro querido expresidente y Socio Honorario, Profesor Dr. Manuel García de los Ríos Álvarez, quien nos dejó a la edad de 91 años, el reciente 20 de marzo.

El Dr. García de los Ríos, nació en Valparaíso el 28 de abril de 1928, ciudad en que pasó gran parte de su niñez. Posteriormente se traslada a Concepción, donde completó sus estudios secundarios e inició la carrera de medicina en la Universidad de Concepción. Terminó sus estudios en Santiago recibiendo el título de Médico Cirujano de la Universidad de Chile en 1954. Se dedicó por más de 60 años y hasta hace pocos meses a la Diabetología, especialidad a la que según sus propias palabras “llegué sin pretenderlo al descubrir que era la enfermedad del futuro”... **¡Y no se equivocó!...** Este primer encuentro con la diabetes ocurrió durante su formación en la cátedra de uno de los grandes maestros de la época, el Dr. Rodolfo Armas Cruz, en el Servicio de Medicina del Hospital San Juan de Dios, llevándolo a efectuar estudios de post título en la Universidad de Minnesota, Estados Unidos (1957 y 1958) y posteriormente a perfeccionar aún más sus conocimientos en “lo que me gustaba” en el Joslin Diabetes Center de Boston.

Al regresar, fue cofundador de uno de los primeros centros de diabetes de Chile y Latinoamérica, la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, unidad que lleva su nombre desde el año 2008, y que consideraba su segundo hogar. Su preocupación por el bienestar de los pacientes y su compromiso con la Salud Pública lo llevó a desarrollar 52 años de su vida profesional y docente en esa unidad, a la que seguía asistiendo y participando activamente en la reunión clínica de los miércoles, día que en sus últimos años refería como el más feliz de la semana, demostrando lo importante que era para él continuar aportando, sentirse activo y actualizado.

Su entrega y entusiasmo, sumados a su capacidad organizativa, de trabajo en equipo, espíritu docente y su gran generosidad lo llevaron a ser un pilar fundamental en el desarrollo, y reconocimiento de la especialidad en nuestro país. Contribuyó a la salud nacional y latinoamericana con su fructífera labor académica, clínica y de investigación. Formó a generaciones de especialistas de Chile y el extranjero, difundiendo la Diabetología en toda Latinoamérica y cultivando relaciones profesionales y de amistad que lo hacían ser reconocido y muy querido en donde fuera. Todos querían acercarse, fotografiarse y estar con él. ¡Y esto lo disfrutaba!

Su experiencia con los pacientes y su entrega a la Salud Pública lo llevaron a colaborar en la elaboración de Guías Clínicas para el tratamiento de pacientes con diabétes a nivel nacional e internacional y formar parte de asesorías en comisiones de salud de Chile y OPS. Por su prestigio internacional fue nombrado Chairman

1. Médico Past President
Sociedad Chilena de Endocrinología y
Diabetes.

de la Región Centro y Sud Americana de la International Diabetes Federation-IDF (1987-1990) y Presidente de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) entre los años 1983-1986. Fue distinguido como Socio Honorario de varias sociedades científicas latinoamericanas.

Su preocupación por la calidad de la formación profesional y el reconocimiento de especialidades lo llevaron a ser parte de la Agencia de Programas y Centros de Especialistas (APICE) y la Corporación Nacional de Especialidades Médicas (CONACEM). En esta última jugó un rol fundamental para que se reconociera a la Diabetología como una especialidad derivada de la Medicina Interna en el año 2002.

Fue autor de capítulos de libros, cientos de artículos de investigación y 3 ediciones del Libro "Diabetes Mellitus" que son un referente en centros de formación nacional y del extranjero, en que alumnos y doctores lo citan como "el García de los Ríos". El año 2013, durante el lanzamiento de su tercera edición efectuada en el marco del XXIV Congreso de la SOCHED, manifestó "este libro es un legado para los profesionales de la salud y estudiantes y un beneficio para nuestros pacientes diabéticos, principio y fin de nuestro quehacer médico. Con esta pequeña obra, el libro "Diabetes Mellitus" en su tercera edición, culminan mis últimos años de vida académica y profesional". No fue tan así. Continúo dando conferencias y transmitiendo su experiencia, lo que era esperable al ser la "medicina mi forma de vivir y la diabetes un gran amor".

Pero sobre todo fue un "Maestro" con una extraordinaria capacidad de transmitir sus conocimientos y experiencias y un "amigo" de quienes se formaron o trabajaron a su lado. Más de una vez manifestó "soy un amigo incondicional de quienes trabajaron o se formaron a mi lado, sus éxitos y logros me llenan de auténtica felicidad"... Y no eran palabras al viento, era así... También reconocía que sus éxitos pertenecían a un equipo "En la vida nadie camina solo, lo hace las más de las veces rodeado de compañeros de ruta, lo que algunos llaman colaboradores, palabra que me parece poco apropiada y pequeña para mi entender". Esas cualidades no solo lo acrecentaban sino que le hacían ganar el respeto y cariño de todos.

Su gran calidad profesional y académica le significó ser reconocido con los más altos niveles académicos y las más altas distinciones y premios de sociedades científicas, destacando entre otras: Miembro de Número de la Academia Chilena de Medicina, del Instituto de Chile (1990), Latinamerican Hagedorn Gold Medal "In recognition of outstanding contributions to Diabetes Research and Treatment" (1995). Laureate Award, Chile Chapter, American College of Physicians (2000), Maestro de la Medicina Interna (2007), Master del American College of Physicians (2006), Profesor Emérito de la Universidad de Chile (2011), Medalla Rector Juvenal Hernández Jaque, Universidad de Chile (2015), Premio Nacional de Medicina (2016).

Fue presidente de nuestra Sociedad Científica entre los años 1985-1986 y distinguido como Socio Honorario en el 2000. Durante su presidencia se iniciaron los congresos en regiones por considerar que la forma de fortalecer la endocrinología y la diabetes a nivel regional era llevar los congresos hasta allá. Pero también esto propiciaba el encuentro humano y societario, lo que para él era muy importante. Su compromiso societario era indiscutible. Siempre estaba dispuesto a participar o representar a la SOCHED en lo que se le pidiera y con una humildad que era signo de su grandeza.

Fue un hombre trabajador, disciplinado, afectuoso, amigo de sus amigos, leal y de familia, con un gran cariño por su esposa María Isabel, quien siempre lo acompañó y apoyó, junto a sus hijos y nietos. Su mayor orgullo era que sus descendientes hombres se llamaran Manuel.

Con pena, pero también con gratitud y con la dicha de haberlo tenido entre nosotros nos despedimos del muy querido Dr. Manuel García de los Ríos. Su prestancia, sus valores, su lealtad, sus magníficas conferencias, su amistad y su cariño se quedan entre nosotros, serán reconocidas por las futuras generaciones y por la Historia de la Medicina Chilena.

Dr. Manuel García de los Ríos muchas gracias por todo lo que generosamente nos entregó, por el gran prestigio que le dio a la diabetes en Chile y por el legado que nos deja. Pero más que su quehacer y la importancia de sus aportes, fueron su carisma y valores personales que lo llevaron a ganar el respeto, admiración y cariño de todos los que tuvimos la suerte de conocerlo y gozar de su amistad.

El dolor de su partida y su huella no solo queda dentro de nuestras fronteras sino que la compartimos con nuestros hermanos latinoamericanos.

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

Tablas y Figuras.

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2.

Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

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

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

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en el acápite 1.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas.

3.2 Resumen

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

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números

Instrucciones a los autores

de sus fichas clínicas.

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

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

3.7 Agradecimientos

Expresa su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

nombre y apellido materno.

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

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

trabajo.

3.10 Figuras

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

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos 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.

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna

Instrucciones a los autores

parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explicita la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

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

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

Nueva sección

3.12 Comentario de literatura destacada

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

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

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

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

Teléfono _____ Fax: _____ E-mail _____

Declaración de aceptación de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaciones 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		
National Institute of Health (EEUU)	NIH		
Organización Mundial de la Salud	OMS		
Organización Panamericana de la Salud	OPS		
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED		

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