

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Frutos nativos de Chile: nuevas posibilidades en biomedicina.
pág. 97

Artículos Originales

Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos.
pág. 98

Detección de cortisol salival nocturno en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia.
pág. 102

Paresia del III par craneal como manifestación de un corticotropinoma silente.
pág. 108

Absceso de tiroides en adultos: reporte de tres casos.
pág. 112

Declaración

SOCHED y la ley de reasignación de sexo civil en transgénero.
pág. 116

Summary

Editorial

pp. 97

Original Articles

Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): an unusual cause of encephalopathy in children, report of two cases.
pp. 98

Night salivary cortisol measurement in a sample of volunteers from Santiago using an electroquimioluminiscence technique.
pp. 102

Third nerve palsy as an expression of a corticotroph adenoma.
pp. 108

Thyroid abscess in adults: report of three cases.
pp. 112

Declaration

pp. 116

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)

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: "Instrucciones 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, 3^{er} piso, 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, 3^{er} piso, Providencia, Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.
Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Andreína Cattani O. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Ethel Codner D. Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Oscar Contreras O. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Carlos Fardella B. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P. Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dra. Gladys Larenas Y. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dra. Claudio Liberman G. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Rodrigo Macaya P. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Alberto Maiz G. Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.
Dra. Elisa Marusic B. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Verónica Mericq G. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dra. Fernando Munizaga C. Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.
Dra. Santiago Muzzo B. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dra. Pedro Pineda B. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. José A. Rodríguez P. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. José Luis Santos M. Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.
Dra. Teresa Sir P. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Paulina Villaseca D.

Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V. Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Dra. Vinka Giadrosik R. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Dra. Verónica Mujica E. Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Dra. Sylvia Asenjo M. Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.
Dr. Jorge Sapunar Z. Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Luis Mauricio Hurtado L. Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides.
Hospital General de México. D.F. México.
Dr. Camilo Jiménez Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna.
The University of Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.
Dr. José Alfredo Martínez Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España.
Dr. Rodolfo Rey Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina.
Dr. Alfredo Reza Albarrán Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México.
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research.
University of Belgrade. Belgrado, Serbia.
Dr. Manuel Serrano-Ríos Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España.



Fundada el 4 de Junio de 1958.
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio 2015 - 2016

Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Past Presidente

Dr. Gilberto González V.

Vicepresidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Secretario General

Dr. Iván Solís O.

Tesorera

Dra. Paula Rojas G.

Directores

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dra. Verónica Araya Q.	(Representante Área Norte)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dra. Erika Díaz V.	(Representante Área Occidente)
Dr. José Miguel Domínguez R-T.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Mónica Herrera F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Soledad Hidalgo V.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Alejandro Martínez A.	(Representante Pediatría)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

Invitado

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile.

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Frutos nativos de Chile: nuevas posibilidades en biomedicina.
Francisco Pérez B. 97

Artículos Originales

Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos.
Carolina Mendoza F. y Hernán García B. 98

Detección de cortisol salival nocturno en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia.
Maritza Garrido P., Carmen Romero O.,
María Pía Cid R. y A. Verónica Araya Q. 102

Paresia del III par craneal como manifestación de un corticotropinoma silente.
Sara Gómez R., Isabel Pavón de P., Guadalupe Guijarro de A.,
Clara Eduardina Torán R., Naiara Modroño M.,
Joanny Duarte L. y Juan Carlos Gómez A. 108

Absceso de tiroides en adultos: reporte de tres casos.
Ángel Ortiz V. y Rodrigo Villalobos R. 112

Declaración

SOCHED y la ley de reasignación de sexo civil en transgénero. 116

Ética Humanismo y Sociedad

José Carlos Bermejo 121

Historia de la Endocrinología

Francisco Pérez B. 123

Comentarios de Bioestadística

Regresión percentilica.
Gabriel Cavada Ch. 124

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

126

Noticias

128

Obituario

Profesor Dr. Eduardo Bustos Obregón (1937-2014).
Enzo Devoto C. 130

Instrucciones a los Autores

132

Content

Editorial

Francisco Pérez B. 97

Original Articles

Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): an unusual cause of encephalopathy in children, report of two cases.
Carolina Mendoza F. and Hernán García B. 98

Night salivary cortisol measurement in a sample of volunteers from Santiago using an electroquimioluminescence technique.
Maritza Garrido P., Carmen Romero O.,
María Pía Cid R. and A. Verónica Araya Q. 102

Third nerve palsy as an expression of a corticotroph adenoma.
Sara Gómez R., Isabel Pavón de P., Guadalupe Guijarro de A.,
Clara Eduardina Torán R., Naiara Modroño M.,
Joanny Duarte L. and Juan Carlos Gómez A. 108

Thyroid abscess in adults: report of three cases.
Ángel Ortiz V. and Rodrigo Villalobos R. 112

Declaration

116

Ethics, humanism and society

José Carlos Bermejo 121

History of Endocrinology

Francisco Pérez B. 123

Comments of Biostatistics

Gabriel Cavada Ch. 124

Calendar of courses, Symposia and Meetings

126

News

128

Obituary

Dr. Eduardo Bustos Obregón (1937-2014).
Enzo Devoto C. 130

Instructions to Authors

132

Frutos nativos de Chile: nuevas posibilidades en biomedicina

Chile posee frutos nativos con importantes ventajas en cuanto a su contenido de antioxidantes y fibra dietética en comparación a productos comparables provenientes de USA y Grecia. Productos netamente chilenos como el maqui, la murta y el calafate, bayas propias de nuestro país poseen propiedades funcionales con grandes beneficios para la salud, lo cual además de generar negocios importantes en el área de su comercialización, está siendo un polo de desarrollo en diversos grupos de investigación de nuestro país, que ven en estos frutos nativos un potencial en el área del conocimiento en biomedicina.

Si bien su ámbito original es la industria alimentaria (Chile es un exportador importante en el concierto mundial), esta demanda permanente podría expandirse mucho más allá si se logra establecer un valor agregado a ciertos productos tales como bebidas antioxidantes, energizantes, productos orgánicos, etc.

El interés por el estudio de los frutos nativos de Chile obedece a una tendencia mundial de búsqueda de nuevos componentes con altos contenidos de antioxidantes. El calafate, el maqui y la murta, son los berries que concentran la mayor cantidad de polifenoles, comparados con los principales berries producidos en Chile como son el arándano, la frambuesa y la frutilla.

El maqui (*Aristotelia chilensis* Mol. Stuntz) es un árbol autóctono que produce una baya esférica comestible de color negro violáceo brillante, que ha sido utilizado ancestralmente por el pueblo mapuche como remedio natural debido a sus múltiples beneficios para la salud, destacándose como analgésico y antifebril. La murta (*Ugni molinae* Turcz), es una baya que se distribuye en Chile desde la región del Maule hasta la Región de Los Lagos y es considerada una fruta exótica con mucha versatilidad dado que ha sido empleada en la elaboración de diversos productos que van desde el desarrollo de licores, mermeladas y conservas, hasta la elaboración de cosméticos y productos farmacológicos. Además, la murta también destaca por sus hojas, las cuales poseen interesantes propiedades cicatrizantes y analgésicas. Finalmente, el calafate (*Berberis buxifolia* Lam) berrie nativo silvestre distribuido en Chile, principalmente ubicado en la Patagonia Chilena y Argentina tiene un alto contenido de polifenoles y flavonoides y es considerado un excelente antioxidante natural que protege al organismo del envejecimiento celular. Es una rica fuente de minerales y vitamina C y sus raíces han sido utilizadas también como anti-inflamatorio.

Tanto maqui, murta, como calafate están siendo incorporados en distintos estudios funcionales en el área de la inflamación y la diabetes. Su alto contenido de antioxidantes está siendo objeto de investigaciones en modelos celulares y murinos para establecer a través de enfoques genómicos y proteómicos, su verdadero papel en el control del estrés oxidativo, clave en la secuencia de eventos como la apoptosis de célula beta e interacción entre adipocito y macrófago en la inflamación.

Se han propuesto cuatro posibles mecanismos por los cuales el contenido de polifenoles de estos frutos podrían ejercer su acción sobre el tejido adiposo infiltrado: a) actuando directamente como antioxidantes activando la transcripción de genes anti-inflamatorios; b) bloqueando citoquinas pro-inflamatorias a través de NFkB; c) suprimiendo la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos como la desacetilación de histonas y d) activando factores de transcripción tales como PPAR α/γ . En la mayoría de los enfoques *in vivo* usando modelos murinos, se ha evidenciado un potencial anti-inflamatorio y un efecto insulinosensibilizador que resulta en una mejora en la homeostasis de la glucosa.

El aporte del enfoque biomédico a estos productos locales, podrían situar a Chile en un escenario muy favorable desde la perspectiva de la generación de conocimiento que otorgue un plus a estos frutos nativos con alto potencial en medicina.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Artículo Original

Encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT): una causa no habitual de compromiso de conciencia en pediatría, reporte de 2 casos

Carolina Mendoza F.¹ y Hernán García B.²

Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): an unusual cause of encephalopathy in children, report of two cases

¹Residente de endocrinología pediátrica, División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Endocrinólogo pediatra, División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:

Dra. Carolina Mendoza
E mail: camendoza@uc.cl

Recibido: 24-03-2015

Acceptado: 11-05-2015

Introduction: *Steroid responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) is a rare condition in children. The pathogenesis and etiology of SREAT has not yet been clearly identified. Clinical features include acute or subacute encephalopathy with neuropsychiatric symptoms, associated with abnormally elevated thyroid antibodies (TA) and symptoms improvement with corticosteroid treatment. Methods and Patients:* we present 2 clinical cases; the first a 6 years 8 months male with cephalic myoclonic seizures and behavioral changes, the second a 12 years 10 months female with 4 hospitalizations for encephalopathy, dystonia and psychomotor agitation. In both patients thyroid function tests and TA were compatible with Hashimoto's thyroiditis, this associated with neuropsychiatric symptoms did raise the diagnosis of SREAT. Glucocorticoid therapy was started, the first case showed remission of seizures and behavioral improvement, however the second patient had insufficient response, so second line therapy with intravenous immunoglobulin was introduced with good response. This therapy was supplemented by additional long-term glucocorticoids use but when suspended both patients presented relapsing symptoms. **Conclusions:** Although SREAT is rarely suspected at presentation, it is necessary to consider this diagnosis in patients with encephalopathy, neuropsychiatric symptoms and elevated TA. Further studies are required to elucidate the pathophysiology of this disease and follow-up work to assess comorbidities and long-term complications in pediatric patients.

Key words:

Introducción

La encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT), antes llamada "encefalopatía de Hashimoto" fue descrita por primera vez en 1966¹. En adultos la prevalencia es de 2/100.000 habitantes². En pediatría es una condición muy infrecuente y la información disponible proviene sólo de reporte de casos aislados. El diagnóstico se realiza con los siguientes criterios: a) encefalopatía con deterioro cognitivo agudo o subagudo con o sin manifestaciones neuro-

psiquiátricas (alucinaciones, paranoia, psicosis), convulsiones, déficit neurológico focal o distonias; b) niveles elevados de anticuerpos antitiroideos (AAT); c) ausencia de proceso infeccioso, tóxico, metabólico, neoplásico o autoinmune de otro origen y d) remisión de los síntomas luego de instaurada la terapia con glucocorticoides^{3,4}. La fisiopatología de SREAT no ha sido aclarada completamente⁵. Hasta el 98% de los casos presentan un EEG anormal⁶. Los hallazgos de la RNM cerebral corresponden a anomalías inespecíficas en la sustancia blanca.

En pacientes adultos las secuelas son poco frecuentes,

en pediatría se han reportado hasta un 25% de secuelas neurológicas a largo plazo⁷⁻⁸, por esta razón un diagnóstico y tratamiento oportuno podrían evitar complicaciones.

Hasta nuestro conocimiento, no existen reportes de SREAT en pacientes pediátricos chilenos. Describiremos 2 casos clínicos, sus características clínicas se exponen en la Tabla 1.

Caso 1

Escolar de 8 años 6 meses. Antecedentes de retraso del desarrollo psicomotor leve y trastorno del lenguaje mixto. En control con neurología desde los 5 años 7 meses, por EEG que evidenció actividad epileptiforme se inició terapia anticonvulsivante y concomitantemente se realizaron exámenes de función tiroidea compatibles con tiroiditis de Hashimoto (Tabla 2) por lo que inició suplementación con levotiroxina 1,6 mcg/kg/día. A pesar de dichos tratamientos evolucionó con problemas conductuales (irritabilidad, "pataletas" y mal comportamiento), mioclonias cefálicas y dificultades en lenguaje verbal. Al examen físico, sólo destacaba tono muscular levemente disminuido e hiperlaxitud, tiroides de tamaño normal sin alteraciones. Estudio de laboratorio incluyó perfil bioquímico, hemograma y VHS con resultados normales, estudio líquido cefalorraquídeo (LCR) con proteínas 17 mg/dL (normal: 15-45 mg/dL) sin leucocitos, cultivo, bandas oligoclonales e inmunoglobulinas negativos, estudio in-

munológico con ANA, perfil ENA, anti-DNA, factor von Willebrand, C3-C4, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos normales y AAT elevados (Tabla 2). RNM cerebral mostró pequeño foco de hiperseñal cortico-subcortical frontal inferior derecho.

Considerando los cambios conductuales y teniendo confirmada una tiroiditis de Hashimoto, a los 6 años 8 meses se planteó el diagnóstico de SREAT e inició terapia con prednisona 1,5 mg/kg/día, con buena respuesta clínica: desaparecieron las crisis mioclónicas cefálicas, presentó mejoría en lenguaje y conducta y un nuevo electroencefalograma mostró disminución de descargas epileptógenas. Se suspendió prednisona a los 10 meses, un año posterior a la suspensión reaparecieron dificultades conductuales, descontrol de impulsos y aumento de los anticuerpos antiperoxidasa (Tabla 2), por lo que se planteó una recaída. El paciente se encuentra a la espera de reevaluación por neurología para definir necesidad de un nuevo curso de glucocorticoides.

Caso 2

Escolar de sexo femenino, de 14 años 3 meses. Historia que comenzó a los 11 años 8 meses con hospitalización por compromiso de conciencia catalogado como "encefalitis" sin etiología precisada. Inició controles en neurología por temblor de extremidades y en psiquiatría por trastorno ansioso, además antecedente de hipotiroidismo

Tabla 1. Características clínicas, EEG e imágenes al momento del diagnóstico

Paciente	Edad/sexo	Síntomas	EEG	RNM
1	6ª 8 m/M	Trastorno conducta, irritabilidad, pataletas, mioclonias cefálicas	Actividad epileptica interictal	Displasia cortical focal frontal
2	12ª 10 m/F	Estatus convulsivo, agitación psicomotora, temblores, distonía	Enlentecimiento generalizado	Lesión bitalámica patrón inflamatorio

M = masculino; F = femenino; EEG = electroencefalograma; RNM = resonancia nuclear magnética.

Tabla 2. Exámenes de laboratorio

Paciente		TSH (uUI/mL)	T4 libre (ng/dL)	T4 total (ug/dL)	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-Tg (UI/mL)
1	1ª consulta	10,27	0,95	(-)	1.223	29
	3er mes tratamiento	0,38	1,50	(-)	88	4
	Recaída	3,36	1,27	(-)	911	545
2	1ª consulta	7,82	(-)	6,9	889	429
	3er mes tratamiento	0,82	1,76	(-)	88	6
	Recaída	(-)	(-)	(-)	288	(-)

TSH = hormona estimulante tiroides; T4 libre = tiroxina libre; T4 total = tiroxina total; Anti-TPO = anticuerpos antiperoxidasa; Anti-Tg = anticuerpos antitiroglobulina; (-) = no registrado. Valor referencia: TSH = 0,7-5,7; T4 libre = 1-2,1; T4 total = 6,4-13,3; Anti-TPO < 11; Anti-Tg < 4,1.

Artículo Original

diagnosticado a los 12 años, manejado con levotiroxina 2,5 mcg/kg/día pero sin controles. A los 12 años 7 meses y a los 12 años 8 meses se hospitalizó por estatus convulsivo, en la primera hospitalización con EEG que mostró actividad epileptiforme y se manejó con terapia anticonvulsivante. En la segunda presentó agitación psicomotora y mala conexión con el medio, con vídeo electroencefalograma normal se planteó un trastorno paroxístico no epiléptico, se suspendió anticonvulsivante e inició terapia con sertralina. A los 12 años 10 meses presentó cuadro caracterizado por malestar general, vómitos, compromiso de conciencia, distonías generalizadas y se hospitalizó por cuarta vez. Al examen físico destacaba compromiso cualitativo de conciencia, tono muscular aumentado y aumento de reflejos osteotendíneos. El EEG mostró lentitud generalizada sin actividad epileptiforme. Se realizó estudio con hemograma, VHS y perfil bioquímico normales, estudio LCR con leve aumento de proteínas 79 mg/dL (15-45 mg/dL) sin leucocitos, PCR enterovirus, virus herpes simplex 1-2 y cultivo negativo, estudio de anticuerpos anti NMDA en el extranjero (cuyo resultado posterior fue negativo), exámenes de función tiroidea alterados con AAT elevados (Tabla 2), estudio inmunológico con ANCA, perfil ENA, factor reumatoideo, PR3, MPO, factor von Willebrand, C3-C4, anti-DNA negativos, sólo ANA positivo (1/640), ceruloplasmina y estudio porfirinas en orina negativo. La RNM mostró una lesión bitalámica de características inflamatorias mayor a izquierda. Se planteó diagnóstico de SREAT y se inició terapia con metilprednisolona 30 mg/kg/día por 4 días, con respuesta parcial, persistió con episodios de confusión, labilidad emocional y bradipsíquica. Se agregó terapia de segunda línea con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) 2 g/kg en 2 días. Presentó franca mejoría, normalización del examen neurológico y psiquiátrico y es dada de alta con prednisona vía oral (1,5 mg/kg/día). Evolucionó asintomática hasta 7 meses posterior al alta cuando presentó nuevo cuadro de compromiso de conciencia y distonía. Se descartó etiología infecciosa SNC, pero presentó hiperproteíorraquia, EEG con disfunción lenta continua generalizada, RNM cerebral normal, estudio inmunológico negativo excepto ANA positivo 1/1.280 y anticuerpos antiperoxidasa elevados (Tabla 2). Recibió metilprednisolona por 5 días con pobre respuesta, se indicó IGIV durante 2 días con mejoría clínica completa. Al alta se mantiene con prednisona 0,5 mg/kg/día.

Discusión

La SREAT es una patología poco frecuente en pediatría, se han descrito menos de 50 casos, el de menor edad una niña de 2 años 10 meses⁹. Uno de nuestros pacientes

es de sexo masculino, a diferencia de lo descrito en la literatura donde la mayoría pertenecen al sexo femenino^{7,10}.

La fisiopatología no está completamente aclarada. Las hipótesis incluyen desarrollo de vasculitis cerebral, inflamación mediada por autoanticuerpos e hipoperfusión cerebral⁵. El rol de los AAT aún es controversial, en pacientes adultos se han encontrado AAT en LCR, los que no están presentes en controles¹¹, además se ha demostrado una interacción entre estos anticuerpos y las neuronas¹². Nuestros pacientes presentaron niveles elevados de AAT en sangre, sin embargo, no se midieron anticuerpos en LCR. En el caso de la paciente 2 el estudio de anticuerpos anti-NMDA fue negativo, lo que descartó el diagnóstico diferencial de encefalitis por anticuerpos anti-NMDA. Se han identificado anticuerpos contra un autoantígeno llamado α -enolasa¹³⁻¹⁴ presente en el endotelio vascular del cerebro, esto sugiere una vasculitis autoinmune y refleja disrupción de la microvasculatura cerebral. La medición de este autoanticuerpo no está disponible en Chile, pero podría representar una herramienta útil en el diagnóstico de esta patología.

Los síntomas presentes en nuestros pacientes corresponden a los descritos con mayor frecuencia en pediatría^{9,15}: cambios conductuales, deterioro cognitivo y de rendimiento escolar, confusión, agitación, distonía y convulsiones. La presentación de los síntomas en ambos casos fue subaguda con un período de al menos un año entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico de SREAT, lo que refleja la baja sospecha de este cuadro clínico. La SREAT puede presentarse en pacientes eutiroideos, hipotiroideos e hipertiroideos, nuestros pacientes se encontraban hipotiroideos al momento de las primeras manifestaciones. La elevación de los AAT es un criterio diagnóstico, aunque no se ha demostrado asociación entre los niveles de anticuerpos y la severidad de la encefalopatía¹⁶. En ambos pacientes los AAT se encontraban elevados en la primera consulta, al momento de plantearse el diagnóstico de SREAT y durante las recaídas.

Un 60% de los pacientes con SREAT presentan elevación leve a moderada de proteínas en LCR¹⁷, hallazgo presente sólo en la paciente 2. En ambos pacientes el EEG se encontró alterado, la literatura describe un EEG anormal en la mayoría de los casos¹⁸ y cuyas principales alteraciones son enlentecimiento generalizado o presencia de descargas epilépticas. Se describe que sólo un 50% de los pacientes presentan anomalías en la RNM¹⁷ cerebral, ambos casos tuvieron anomalías inespecíficas de la sustancia blanca, sin embargo, las neuroimágenes deben realizarse siempre para descartar otros diagnósticos diferenciales.

La mayoría de los reportes de SREAT describen una dramática respuesta^{3,5} al tratamiento con metilprednisolona endovenosa 1-2 g/día por 3-5 días o prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral. En el caso 1 hubo remisión de los sín-

tomas después de iniciada la terapia con corticoides, en la paciente 2 hubo una respuesta parcial, en estos casos las terapias de segunda línea sugeridas son: inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y plasmaféresis¹⁹⁻²⁰. En nuestra paciente se utilizó IGIV obteniendo una respuesta favorable. Ambos pacientes recibieron terapia corticoidal de mantención, sin embargo, posterior a la suspensión, reaparecieron los síntomas, lo que asociado a un aumento en los niveles de AAT hacen sospechar una recaída, en adultos se han reportado recaídas hasta en un 60% de los casos^{3,7}.

La SREAT es un diagnóstico diferencial en pacientes con síntomas como convulsiones, encefalopatía de inicio agudo o subagudo y signos neuropsiquiátricos, que presenten niveles plasmáticos de AAT elevados y en quienes se hayan descartado otras etiologías. El tratamiento de primera línea es el uso de glucocorticoides sistémicos, en caso de no haber respuesta se recomienda utilizar IGIV o plasmaféresis. Se requieren estudios de seguimiento para evaluar el curso de la enfermedad y complicaciones a largo plazo en pacientes pediátricos.

Referencias bibliográficas

- Brain L, Jellinek EH, Ball K. 1966. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2: 512-514.
- Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. 2004. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 217 (2): 165-168.
- Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. 2003. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60: 164-171.
- Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, Mokri B. 2002. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 12: 393-398.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. 2006. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 63: 197-202.
- Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. 2001. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 10: 438-441.
- Mamoudjy N, Korff C, Maurey H, Blanchard G, Steshenko D, Loiseau-Corvez MN, et al. 2013. Hashimoto's encephalopathy: identification and long-term outcome in children. *Eur J Paediatr Neurol* 17 (3): 280-287.
- Gayatri NA, Whitehouse WP. 2005. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* 47 (8): 556-558.
- Castro-Gago M, Gómez-Lado C, Maneiro-Freire M, Eiris-Puñal J, Bravo-Mata M. 2010. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol* 42: 143-146.
- Erol I, Saygi S, Alehan F. 2011. Hashimoto's encephalopathy in children and adolescents. *Pediatr Neurol* 45 (6): 420-422.
- Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. 2003. Anti-thyroid antibodies in the CSF: Their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 60: 712-714.
- Blanchin S, Coffin C, Viader F, et al. 2007. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 192: 13-20.
- Ochi H, Horiuchi I, Arali N. 2002. Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 528: 197-202.
- Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. 2005. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162: 130-136.
- Alink J, de Vries TW. 2008. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think Hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* 97: 451-453.
- Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. 2007. Hashimoto's encephalopathy: Epidemiology, pathogenesis, and management. *CNS Drugs* 21: 799-811.
- Waternberg N, Greenstein D, Levine A. 2006. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol* 21: 1-5.
- Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, Westmoreland BF. 2003. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 114: 32-37.
- Jacob S, Rajabally YA. 2005. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 455-456.
- Lee S, Donlon S, Caplan JP. 2011. Steroid Responsive Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroiditis (SREAT) or Hashimoto's Encephalopathy: A case and review. *Psychosomatics* 52: 99-108.

Artículo Original

Detección de cortisol salival nocturno en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia

Maritza Garrido P.^{1,a}, Carmen Romero O.^{1,a}, María Pía Cid R.^{2,b} y A. Verónica Araya Q.²

Night salivary cortisol measurement in a sample of volunteers from Santiago using an electrochemiluminescence technique

¹Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile.

²Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

^aBioquímico.
^bBecada de subespecialidad Endocrinología.

Correspondencia a:

Maritza Garrido P.
Fono/Fax: 22 978 8460
E mail: mgarrido@hcucl.cl

Recibido: 29-05-2015

Aceptado: 10-06-2015

Cortisol is a glucocorticoid hormone with circadian cycle, it shows high levels in the morning and lower in the night. The salivary cortisol is the biologically active fraction and night measurement has been very useful for improving the diagnosis of Cushing's syndrome, an endocrine disorder characterized by high levels of cortisol and loss of their circadian cycle. A disadvantage of this measurement is the establishment of reference ranges, which depends on the population and technique. Therefore the night salivary cortisol values were determined in a sample of 75 healthy volunteers, aged 18-75 years old. Each volunteer collects two samples in consecutive days and these samples were analyzed by electrochemiluminescence. The average of night salivary cortisol of volunteers was 0.165 ± 0.059 ug/dL with a range from 0.082 to 0.352 ug/dL and no significant differences were found between two samples of cortisol in day 1 and 2. Our results suggest that the proposed cut-off limit 0.32 ug/dL between patients with and without Cushing Syndrome would be suitable for this technique and in our population.

Key words:

Introducción

El cortisol es una hormona de la familia de los glucocorticoides, sintetizada en la corteza de la glándula suprarrenal. Entre un 70-80% es transportado en sangre unida a la globulina transportadora de cortisol (CGB), un 15% se encuentra unido a albúmina y entre un 5-10% circula libre, y es la fracción biológicamente activa. Además, esta fracción libre es capaz de traspasar la barrera endotelial, acumulándose en otro tipo de fluidos biológicos, como la orina o saliva¹⁻³.

Fisiológicamente el cortisol presenta variaciones en su concentración plasmática durante el día. Posee un ritmo circadiano, donde los valores más altos de esta hormona se encuentran entre las 7:00-8:00 AM y decrecen durante el día hasta llegar a los valores mínimos entre las 23:00-24:00 h. Debido a estas variaciones es esencial es-

tandarizar un horario de toma de muestras, y tener rangos de referencia según el momento del día en que se toma dicha muestra^{4,5}.

Existen diferentes técnicas para medir cortisol pero la medición de la fracción de cortisol libre presente en el plasma refleja el cortisol biológicamente activo y por lo tanto, es una mejor aproximación que medir el cortisol total sanguíneo. Además, al presentar los valores más bajos durante la noche (23 a 24 h) la medición de cortisol nocturno permite detectar la pérdida del ciclo circadiano tempranamente, por lo que sería el mejor examen para evaluar si un paciente presenta alteraciones en su ciclo circadiano^{3,6,7}.

Los exámenes de laboratorio que miden la fracción de cortisol libre son: cortisol libre en orina de 24 h (CLU) y el cortisol libre en saliva⁸⁻¹¹. La medición de CLU es de mucha utilidad en el diagnóstico de SC, estima la pro-

ducción de cortisol en 24 h, pero involucra la recolección de orina durante todo un día, por lo tanto, depende de la adecuada recolección por parte del paciente y de la diuresis final. En el laboratorio se realiza una extracción y posterior concentración del cortisol libre presente en la muestra. En contraste, la medición del cortisol en saliva tiene muchas ventajas, principalmente su fácil recolección y transporte al laboratorio; no involucra la extracción de sangre venosa, y por consiguiente, se evita el estrés que puede elevar el resultado. El paciente puede recolectar su saliva mediante un instructivo en su hogar, los dispositivos permiten obtener un volumen adecuado de muestra y mayor comodidad para su procesamiento y almacenamiento en el Laboratorio.

El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno endocrino caracterizado por altos niveles de cortisol, ya sea endógeno o por administración de corticoides. Uno de los primeros hallazgos en los pacientes que padecen SC endógeno es la pérdida del ciclo circadiano del cortisol. Los valores en sangre de los pacientes tienden a ser constantes durante el día, o bien no disminuyen significativamente⁶. La utilización del cortisol salival nocturno, ha resultado muy útil en el diagnóstico de SC independientemente de la etiología; enfermedad de Cushing, SC adrenal o tumores ectópicos^{12,13}.

A pesar de que la concentración de cortisol en saliva es 10 veces más baja que en el plasma¹⁴, estudios muestran que existe una estrecha correlación entre el cortisol libre en saliva y el cortisol sérico¹⁵⁻¹⁷, así como el cortisol libre urinario^{11,15,18}. Zhang y colaboradores realizaron una recopilación de datos publicados entre el año 1998-2012¹⁹. Se estimó una sensibilidad promedio para el diagnóstico de SC de 95,3% y especificidad de 91,62%, demostrando mucha utilidad diagnóstica.

Por otra parte, los límites de referencia son muy variados dependiendo de la población y técnica en que se usa^{16,19-23}. Según distintos autores internacionales, los valores de 0,52 ug/dL (14,2 nmol/l); 0,4 ug/dL (11,0 nmol/L) y 0,31 ng/dL (8,56 nmol/L) este último de un estudio local, podrían con alta probabilidad, discriminar entre sujetos sanos y con Síndrome de Cushing^{15,21}. Estas diferencias hacen necesario evaluar los rangos referenciales según el método y población en el laboratorio de diagnóstico.

Para la cuantificación de cortisol libre en saliva se han utilizado diferentes técnicas: radioinmunoensayo (RIA), Enzimoimmunoensayo (EIA)^{2,24}, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa (Gold standard)²⁵⁻²⁸ y más recientemente electroquimioluminiscencia (ECLIA)^{15,18,20,26}.

Entre las ventajas del ECLIA se encuentran la automatización, el bajo volumen de muestra a utilizar y un menor costo por determinación. Actualmente el equipo

Cobas e411 de la empresa Roche tiene en el mercado kits para determinar cortisol en saliva. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue determinar cuál de los valores de corte descritos en la literatura, es representativo de nuestra población.

Sujetos y Métodos

El estudio se realizó en el Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción del Hospital Clínico Universidad de Chile. Se reclutó a 75 voluntarios de ambos sexos, entre 18-75 años, con los siguientes criterios de exclusión: índice de masa corporal mayor a 35 kg/m², padecer enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad hepática o renal crónica, epilepsia, cáncer; o enfermedades psiquiátricas como depresión, bipolaridad, crisis de pánico, etc.; fumar más de 3 cigarrillos al día o padecer alcoholismo, embarazo, uso de antimicóticos orales los últimos 3 meses o tratamiento con corticoides en el último año, cualquier enfermedad aguda en las últimas dos semanas y turnos o actividades nocturnas en la última semana.

Además, se contó con 5 muestras de individuos diagnosticados con Síndrome de Cushing. Todos los voluntarios firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universidad de Chile y recolectaron dos muestras de saliva durante dos días consecutivos entre las 23:00 y 24:00 h, mediante los dispositivos Salivette®. Se entregó a cada voluntario un instructivo que contenía los requisitos para una toma de muestra adecuada: enjuagar boca y manos con agua fría antes de manipular el dispositivo Salivette®, no realizar ejercicios vigorosos durante dos horas previas a la toma de muestra, comer y cepillar los dientes hasta una hora antes de ésta y mantener las muestras de saliva a 4°C hasta su transporte al Laboratorio. Las muestras se centrifugaron a 2.500 rpm por 10 min y se congelaron a -20°C hasta su procesamiento por el equipo automatizado de electroquimioluminiscencia Cobas e411 (Roche). El rango dinámico de la técnica va desde 0,018 hasta 63,4 ug/dL de cortisol y se utilizó el suero control Preci-control universal (Roche) como control de calidad interno.

Se excluyeron los valores de una voluntaria a quien se le diagnosticó embarazo ectópico reciente, y cuyos valores se encontraban notoriamente alterados, con respecto al resto de los voluntarios.

Los datos se presentan como promedio \pm desviación estándar. Para estos cálculos se consideró el promedio de las dos tomas de muestras de los sujetos y se utilizó t-test para comparar los valores de cortisol salival nocturno tomados el día 1 y 2 por los voluntarios.

Artículo Original

Resultados

Participaron 75 voluntarios de entre 18 y 61 años; 41 de sexo femenino ($34,5 \pm 13,2$ años e IMC $24,8 \pm 3,9$) y 34 de sexo masculino ($31,4 \pm 9,5$ años e IMC $25,4 \pm 3,8$) que cumplieron con los criterios de inclusión.

El promedio de valor de cortisol libre salival nocturno de los voluntarios fue de $0,165 \pm 0,059$ ug/dL con un rango de 0,082-0,352 ug/dL (Figura 1). Además, en el estudio se contó con la medición de cortisol salival nocturno de 5 individuos diagnosticados con Síndrome de Cushing, los que tuvieron un promedio de $3,94 \pm 6,94$ ug/dL con un rango de 0,343-16,335 ug/dL.

No se encontraron diferencias significativas al analizar los valores de cortisol entre día 1 y día 2 de los individuos controles. El valor promedio de cortisol salival 23 h de los voluntarios el día 1 fue $0,165 \pm 0,076$ y el día 2 fue $0,163 \pm 0,068$. Las diferencias entre el valor del día 1 y 2 se agruparon (Figura 2) y resultó que en el 88,9% de los individuos, los valores fueron similares (con diferencias menores a $0,059$ ug/dL o bien menores a una desviación estándar del grupo), sólo en el 2,8% de los casos existieron diferencias mayores a $0,177$ ug/dL.

Discusión

El cortisol en saliva nocturno es una determinación fácil y no invasiva que apoya al diagnóstico y seguimiento del Síndrome de Cushing^{8,9,15,18,25,29,30}. También ha demostrado ser útil para el seguimiento de pacientes con SC episódico o cíclico y en incidentalomas suprarrenales¹², donde los pacientes presentan alzas de cortisol episódicas. La ventaja del cortisol salival en estos casos radica en que se pueden tomar muestras durante varios días o un período de tiempo prolongado, lo que permite monitorear fácilmente las variaciones de cortisol libre². Existen además, evidencias que promueven la medición de cortisol libre para discriminar entre pacientes con SC y pacientes pseudo-cushing y también en el seguimiento de pacientes post-terapia³¹.

Sin embargo, el rango de normalidad para el cortisol salival es técnica-dependiente y población dependiente²⁰. Existen diversos rangos de referencias y límites de cortes en la literatura internacional, por lo que es necesario establecerlo para cada población y para la técnica utilizada en la detección.

Los valores de cortisol salival nocturno obtenidos en esta muestra de voluntarios concuerdan con los resultados publicados previamente por nuestro grupo²¹. En dicho trabajo se sugiere un límite de corte para cortisol salival nocturno de $0,31$ ug/dL y los resultados del actual trabajo refuerzan este planteamiento. A pesar de que el núme-

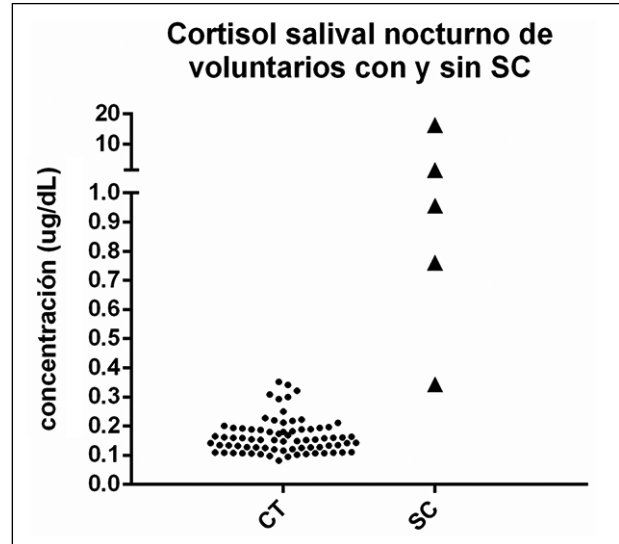


Figura 1. Valores de cortisol salival 23:00 h de voluntarios sanos y pacientes con Síndrome de Cushing. Cada punto representa el valor promedio de cortisol salival 23:00 h de un voluntario. Además, se incluyen los valores obtenidos por 5 pacientes que padecen Síndrome de Cushing (triángulos).

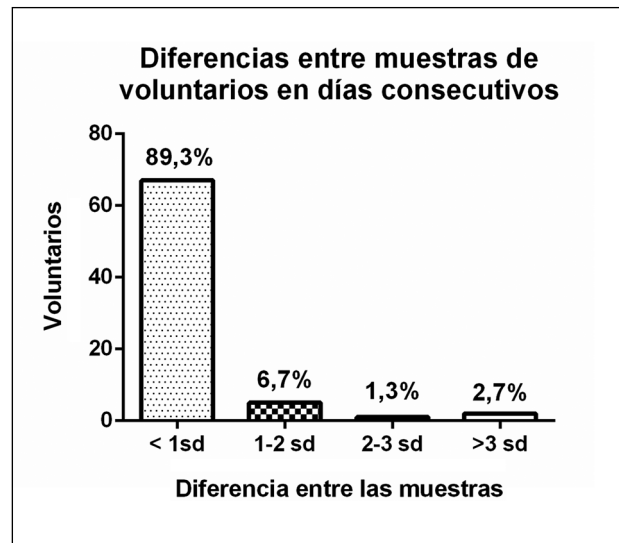


Figura 2. Diferencia entre las muestras de cortisol salival nocturno en un mismo voluntario control y en días consecutivos. El 88,9% de los participantes, presentan diferencias menores a $0,059$ ug/dL (equivalentes a 1 desviación estándar).

ro de pacientes con Síndrome de Cushing mostrados en este trabajo es bajo, todos presentaron valores elevados y sobre $0,31$ ng/dL, diferenciándose claramente del grupo control. La literatura propone diferentes puntos de corte para la determinación de cortisol salival nocturno. La

Tabla 1. Resumen de cortes propuestos en la literatura para el cortisol salival nocturno entre pacientes con y sin SC. Estos datos se comparan con los obtenidos en este estudio usando el equipo Cobas e411

Valor cut-off	Autor, año	Población	Sensibilidad/especificidad (%), y metodología con el cual se realizó el estudio	Especificidad aplicada a nuestra muestra de voluntarios (%)
0,31	Lépez, 2010	Chile	100/100-EIA DSL	94,4
0,32	Carrasco, 2012	Chile	100/73-ECLIA Modular E-170 Roche	96,0
0,35	Beko, 2009	Hungría	100/88%-ECLIA Modular E-170 Roche	98,6
0,4	Sakihara, 2010	Japón	86/100%-ECLIA (no detalla equipo)	100
0,52	Yaneva, 2009	Bulgaria	93,3/94,2-ECLIA roche e411	100

Tabla 1 muestra algunos límites de corte publicados, y la especificidad que tendrían si se aplicaran a la muestra de nuestra población.

Para Chile el rango sería concordante con los estudios de Lépez y Carrasco, por lo que se podría proponer un rango de normalidad de hasta 0,32 ug/dL, ya que al aumentar el valor de corte a 0,35 ug/dL, alcanza el valor que registró uno de los cinco voluntarios con SC (0,342 ug/dL). Sería interesante contar con más pacientes con SC para establecer la zona gris entre éstos y los voluntarios sin SC.

Según nuestros resultados, a pesar de que la mayoría de los participantes no tienen diferencias significativas entre las mediciones del día 1 y 2, un 20,7% presenta diferencias entre las dos mediciones mayores a 1 desviación estándar, principalmente por la toma de muestra inadecuada. Por lo que tomar 2 mediciones, sería útil para descartar que un aumento se deba a errores en el procedimiento de toma de muestra o no seguimiento de las instrucciones.

Existen muchos factores que pueden alterar la concentración de cortisol plasmático o bien su ritmo circadiano. Entre estos están el estrés, ejercicio, medicamentos, dieta, alteraciones prolongadas del sueño o de ciclos de luz-oscuridad¹¹. Otro factor es la globulina transportadora de cortisol (CBG) que en ciertas situaciones (pacientes con terapia estrogénica o embarazo¹¹ aumenta y por consiguiente, aumenta el cortisol total medido en sangre. Esto puede llevar a interpretaciones equivocadas frente a la sospecha de hipercortisolismo, por lo que es necesario para el correcto diagnóstico, contar con la medición de la fracción libre del cortisol, cuyos niveles se mantienen constantes.

Es importante considerar además, que aparte de la variación circadiana del cortisol, existe evidencia de variaciones en su concentración sérica asociadas a edad y sexo. Estas diferencias fluctuarían entre 20-50% del valor de cortisol plasmático entre los 20 y 80 años de edad. También se ha descrito que las mujeres pre-menopáusicas tienen en promedio niveles más bajos que los hombres de su mismo grupo etario⁴.

Las principales desventajas de la toma de muestra de saliva son que el paciente no recolecte una cantidad adecuada de la muestra, que no siga las instrucciones o pueda alterar la matriz de la muestra: ingerir alimentos en el momento de la toma de muestra, realizar ejercicios vigorosos o fumar, pueden alterar los niveles de cortisol, o que al enjuagar la boca previo a la toma de muestras, no salive lo suficiente y exista efecto de dilución. En cuanto al almacenamiento de la muestra, luego de ser recolectada la saliva en el dispositivo se debe mantener a 4°C hasta su transporte al Laboratorio (Se recomienda transportar con cadena de frío). Como el cortisol, es una hormona esteroidea, de mucha estabilidad química, no es sensible a la degradación por cambios de temperatura ambiental. No se han registrado variaciones en los valores de muestras almacenadas a 4°C hasta por 3 meses³², pero sí existe una disminución cercana al 10% por mes, cuando las muestras son mantenidas a temperatura ambiente. Sin embargo, se sugiere que la muestra sea almacenada a -20°C si no es procesada inmediatamente³³ hasta por 28 días. En el caso de querer almacenar las muestras por un tiempo prolongado, existen trabajos que describen que no hay cambios significativos en la concentración de cortisol en las muestras almacenadas a -20°C o -80°C hasta por un año³².

El kit de EIA Salimetrics es bastante usado en la literatura disponible para medir cortisol en saliva^{15,34}, pero al ser un kit de medición ultrasensible, tiene la desventaja de cuantificar sólo hasta 3 ug/dL de cortisol (valor correspondiente al estándar de concentración más alta) dificultando el informe de resultados en el laboratorio asistencial, ya que habría que realizar diluciones de los valores más altos para ser informados. Por otro lado, la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa es la técnica gold-estándar para la medición del cortisol libre en diferentes fluidos, incluyendo la saliva^{26,35,36}. Un estudio norteamericano²⁸ sugiere que el límite de corte para discriminar individuos sanos y con Síndrome de Cushing es 0,107 ug/dl (2,95 nmol/L) (Zerikly et al. 2010). Este punto de corte es mucho más bajo que los obtenidos a través de las otras técnicas, reforzando la idea

Artículo Original

que los resultados son técnica-dependiente. Lamentablemente, no todos los laboratorios cuentan con esta técnica analítica, debido a los elevados costos del equipamiento y funcionamiento. El método de ECLIA tiene una buena correlación con los métodos manuales antes descritos y la técnica gold-standard, cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa³⁷. Un estudio Tailandés¹⁶ determinó que los resultados de cortisol salival nocturno en individuos sanos, obtenidos mediante ECLIA tienen una estrecha correlación con los resultados obtenidos a través del kit de EIA Salimetrics: $0,34 \pm 0,016$ ug/dL en comparación a $0,38 \pm 0,018$ ug/dL por EIA. Además, el método de ECLIA fue más preciso que el método manual, ya que éste obtuvo un coeficiente de variación inter-ensayo de 6,48% en comparación al 14,36% EIA.

En conclusión, podemos decir que la medición de cortisol en saliva es una herramienta útil para el diagnóstico de SC, siempre que el paciente siga adecuadamente las instrucciones de toma de muestra. El límite de corte entre pacientes con y sin SC de 0,32 ug/dL sería adecuado para esta técnica y en nuestra población.

Referencias bibliográficas

- Brien TG. 1988. Pathophysiology of free cortisol in plasma. *Ann N Y Acad Sci* 538: 130-136.
- Maidana P, Bruno OD, Mesch V. 2013. Medición de cortisol y sus fracciones: Una puesta al día. *Medicina (Buenos Aires)* 73: 579-584.
- Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L. 1973. ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1058-1068.
- Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2468-2473.
- Carrasco CA, García M, Goycoolea M, Cerda J, Bertherat J, Padilla O, et al. 2012. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. *Endocrine* 41: 487-493.
- Vagnucci AI, Hesser ME, Kozak GP, Pauk GL, Lauler DP, Thorn GW. 1965. Circadian cycle of urinary cortisol in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 1331-1339.
- Castro M, Elias PC, Quidute AR, Halah FP, Moreira AC. 1999. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of the combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 878-882.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. 2003. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5593-5602.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. 2008. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540.
- Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M, et al. 2007. Specificity of first-line tests for the diagnosis of Cushing's syndrome: assessment in a large series. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4123-4129.
- Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. 2005. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5730-5736.
- Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A, et al. 2013. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma and adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 169: 31-36.
- Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugue MA, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. 2004. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3345-3351.
- Aardal E, Holm AC. 1995. Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33: 927-932.
- Sakihara S, Kageyama K, Oki Y, Doi M, Iwasaki Y, Takayasu S, et al. 2010. Evaluation of plasma, salivary, and urinary cortisol levels for diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr J* 57: 331-337.
- Somrudee S, Pongwut S, Therdkiat T, Surangrat S. 2010. Comparison between ECL and ELISA for the detection of salivary cortisol and determination of the relationship between cortisol in saliva and serum measured by ECL. *Science Asia* 36: 169-171.
- Zukowski L, Mysliwiec J, Gorska M. 2013. Diagnostics of hypercortisolism-comparison between the clinical usefulness of salivary and serum cortisol measurements. *Endokrynol Pol* 64: 263-267.
- Yaneva M, Kirilov G, Zacharieva S. 2009. Midnight salivary cortisol, measured by highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay, for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Central European Journal of Medicine* 4: 59-64.
- Zhang Q, Dou J, Gu W, Yang G, Lu J. 2013. Reassessing the reliability of the salivary cortisol assay for the diagnosis of Cushing syndrome. *J Int Med Res* 41: 1387-1394.
- Beko G, Varga I, Glaz E, Sereg M, Feldman K, Toth M, et al. 2009. Cutoff values of midnight salivary cortisol for the diagnosis of overt hypercortisolism are highly influenced by methods. *Clin Chim Acta* 411: 364-367.
- Lépez M, Caamaño E, Romero C, Fiedler J, Araya V. 2010. Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 138: 168-174.
- Mert M, Tanakol R, Karpuzoglu H, Abbasoglu S, Yarman S,

- Boztepe H. 2013. Spectral effect: each population must have its own normal midnight salivary cortisol reference values determined. *Arch Med Sci* 9.
23. Miller R, Plessow F, Rauh M, Groschl M, Kirschbaum C. 2013. Comparison of salivary cortisol as measured by different immunoassays and tandem mass spectrometry. *Psychoneuroendocrinology* 38: 50-57.
24. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, De Palo EF. 2009. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clin Biochem* 42: 1205-1217.
25. Inder WJ, Dimeski G, Russell A. 2012. Measurement of salivary cortisol in 2012-laboratory techniques and clinical indications. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 645-651.
26. Matsui F, Koh E, Yamamoto K, Sugimoto K, Sin HS, Maeda Y, et al. 2009. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay for simultaneous measurement of salivary testosterone and cortisol in healthy men for utilization in the diagnosis of late-onset hypogonadism in males. *Endocr J* 56: 1083-1093.
27. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, Fustinoni S, Mercadante R, Olgiati L, et al. 2013. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 168: 289-296.
28. Zerikly RK, Amiri L, Faiman C, Gupta M, Singh RJ, Nutter B, et al. 2010. Diagnostic characteristics of late-night salivary cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4555-4559.
29. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. 2002. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4515-4521.
30. Raff H, Raff JL, Findling JW. 1998. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2681-2686.
31. Mosnier-Pudar H, Thomopoulos P, Bertagna X, Fournier C, Guiban D, Luton JP. 1995. Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Endocrinol* 133: 313-316.
32. Garde AH, Hansen AM. 2005. Long-term stability of salivary cortisol. *Scand J Clin Lab Invest* 65: 433-436.
33. Toone RJ, Peacock OJ, Smith AA, Thompson D, Drawer S, Cook C, Stokes KA. 2013. Measurement of steroid hormones in saliva: Effects of sample storage condition. *Scand J Clin Lab Invest* 73: 615-621.
34. Raff H, Homar PJ, Skoner DP. 2003. New enzyme immunoassay for salivary cortisol. *Clin Chem* 49: 203-204.
35. Huang W, Kalhorn TF, Baillie M, Shen DD, Thummel KE. 2007. Determination of free and total cortisol in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 29: 215-224.
36. Taylor RL, Machacek D, Singh RJ. 2002. Validation of a high-throughput liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for urinary cortisol and cortisone. *Clin Chem* 48: 1511-1519.
37. Vogeser M, Durner J, Seliger E, Auernhammer C. 2006. Measurement of late-night salivary cortisol with an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 44: 1441-1445.

Artículo Original

Paresia del III par craneal como manifestación de un corticotropinoma silente

Sara Gómez R.¹, Isabel Pavón de P.¹, Guadalupe Guijarro de A.¹, Clara Eduardina Torán R.¹, Naiara Modroño M.¹, Joanny Duarte L.² y Juan Carlos Gómez A.³

Third nerve palsy as an expression of a corticotroph adenoma

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Getafe.

²Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Getafe.

³Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Getafe.

Conflicto de intereses: Ninguno de los autores presenta relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses.

Correspondencia a:

Sara Gómez Rodríguez
Hospital Universitario de Getafe.

Carretera de Toledo Km 12,500. CP: 28905-Getafe
Teléfono: 91-683 93 60 Fax: 91-683974.

E mail: patsara8@hotmail.com / sgomezr8@gmail.com

Recibido: 13-02-2015

Aceptado: 23-05-2015

Silent corticotroph adenomas (SCA) are pituitary adenomas immunoreactive to ACTH without hormonal overproduction and they form the 3% of the pituitary adenomas. Unlike the adenomas that cause the Cushing's disease, frequently the SCA are aggressive macroadenomas and their clinical expressions are the compromise of nearby structures with or without pituitary apoplexy. Frequently, the treatment chosen is a surgical procedure, albeit the total resection difficulties. The SCA are not diagnosed until an anatomopathological and immunohistochemical study is carried out. In this document, a case study of a woman diagnosed with a clinically silent macrocorticotroph adenoma discovered by a third nerve palsy is explained.

Key words: Corticotroph adenoma, silent adenoma, pituitary.

Caso clínico

Mujer de 59 años sin antecedentes de interés que consultó por mareo y dificultad para la movilización del ojo derecho objetivándose en la exploración física una paresia del III par craneal derecho sin afectación pupilar. Por este motivo se realizó un TAC craneal urgente que mostró una masa de localización intra y supraselar que remodelaba la silla turca, con extensión a seno esfenoidal derecho, afectando el seno cavernoso ipsilateral y con porción superior de apariencia quística, valorándose como primera opción diagnóstica un macroadenoma hipofisario.

Se realizó una **campimetría** que evidenció una hemianopsia heterónima temporal. Una RM (Resonancia Magnética) posterior confirmó el hallazgo de adenoma hipofisario de 42 x 34 x 25 mm que realizaba moderadamente con en el contraste paramagnético, con varios quistes de retención glandular (el mayor de aproximadamente 1 cm de diámetro), con extensión supraselar e invasión del seno esfenoidal y seno cavernoso derecho con despla-

miento y compresión del quiasma óptico y del tallo hipofisario (Figuras 1 y 2).

Interrogada específicamente refería cefalea retrocular y negaba síntomas de déficit y de sobreproducción hormonal.

En la exploración física presentaba limitación para mover el globo ocular hacia arriba, abajo y adentro, con función pupilar normal, todo ello compatible con una paresia o parálisis incompleta del III par de ojo derecho. No se objetivó otros signos relevantes.

El **estudio hormonal** reveló un hipotiroidismo central: T4-L: 0,7 ng/dL [0,90-1,70], con TSH: 0,37 µU/ml [0,40-4,78] y T3-L: 1,28 pg/mL [2-4,40]; cifra de prolactina 41,6 ng/ml [4,80-23,30] e hipogonadismo hipogonadotropo: FSH: 1,9 mUI/mL [4-33,4], LH < 0,1 mUI/mL [0,5-73,3], Estradiol: 5 pg/mL [19,5-356,7]. No se pudo valorar el eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por haberse iniciado previamente tratamiento con Dexametasona. Se inició tratamiento con levotiroxina.

La paciente fue intervenida por vía transesfenoidal no siendo posible la extirpación completa del tumor. Como

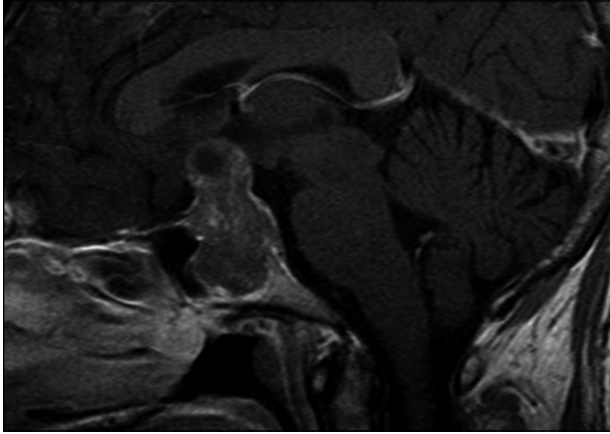


Figura 1. Corte sagital en secuencia T1 con gadolinio.

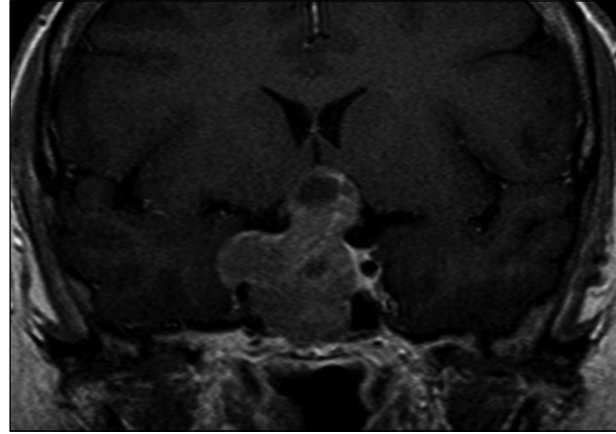


Figura 2. Corte coronal en secuencia T1 con gadolinio.

complicaciones se produjo una fístula del LCR, que precisó la colocación de un drenaje lumbar. Tras la cirugía, la afectación del III par craneal revirtió.

El diagnóstico AP fue de adenoma hipofisario con células muy uniformes, núcleos pequeños y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo. No se observaba atipia significativa ni actividad mitótica. Con técnica de reticulina se observaba pérdida de patrón hipofisario habitual. El estudio inmunohistoquímico mostraba intensa positividad para ACTH, positividad de células aisladas para prolaptina, negatividad para GH, LH, TSH y FSH. El Ki 67 fue positivo para menos del 1% (Figura 3).

Tras la cirugía se objetivaron restos tumorales que permanecieron estables durante 2 años con persistencia del déficit de TSH. Tras el cese del tratamiento corticoideo perioperatorio se descartó hipercortisolismo. Dos años después de la cirugía se evidencia en nueva RM aumento leve del tamaño de los restos tumorales, manteniéndose

asintomática en todo momento. Se plantea radioterapia vs nueva cirugía.

Antes de iniciarse un nuevo tratamiento, la paciente acudió al Servicio de Urgencias por clínica compatible con paresia del III par derecho y cefalea periorbitaria. Fue reintervenida quirúrgicamente con resección aparentemente completa de la tumoración.

El estudio AP fue similar al inicial. El estudio funcional tras la segunda cirugía mostró persistencia del déficit de TSH y gonadotropinas, estando la paciente correctamente sustituida con 75 mcg de levotiroxina.

Tras esta segunda cirugía y tras comprobar la persistencia de restos, se remitió a la paciente para tratamiento radioterápico.

Recibió radioterapia estereotáxica fraccionada (50,4 Gy en seis semanas. Dosis fraccionada de 1,8 Gy). Desde entonces se mantiene estable, sin evidencia de progresión de restos y sin nuevos datos de hipopituitari.

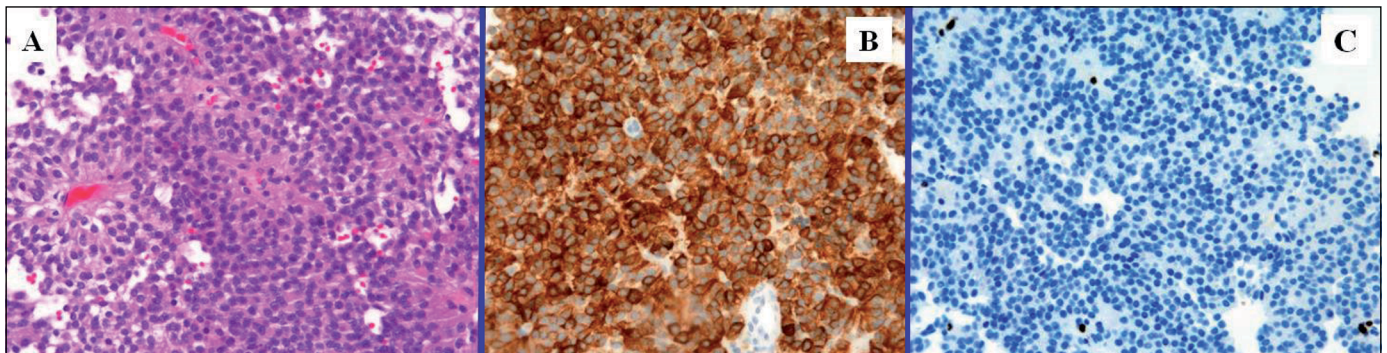


Figura 3. Estudio AP. **A)** Proliferación de hábito organoide, con crecimiento sólido en torno a una rica vascularización capilar; **B)** ACTH positivo; **C)** Ki-67 débilmente positivo (inferior al 1%).

Artículo Original

Discusión

Los tumores hipofisarios constituyen el 15% de las neoplasias intracraneales y se descubren en 3-27% de las necropsias como hallazgo incidental¹⁻⁷.

Aproximadamente el 15% de los adenomas hipofisarios son inmunoreactivos a ACTH, el 10% cursan con hipercortisolismo y el 3% mantienen una secreción normal de cortisol¹, constituyendo un subtipo de adenomas hipofisarios conocidos como corticotropinomas silentes, la mayor parte macroadenomas al diagnóstico.

Al igual que en los otros macroadenomas no funcionantes (ANF), la ausencia de clínica hormonal ocasiona retraso en el diagnóstico, hasta que el hallazgo incidental o la clínica por compromiso de espacio hace que se descubran estos tumores. Las manifestaciones clínicas son similares siendo más frecuentes las alteraciones visuales 67-86,7%⁸⁻¹⁰ que pueden deberse a compresión del quiasma óptico, infiltración directa de los nervios ópticos o hidrocefalia por obstrucción del flujo del LCR¹¹. La manifestación más típica es la hemianopsia bitemporal que nuestra paciente también presentaba.

La afectación de los oculomotores aparecen en el 13%¹⁰ secundario a la compresión del seno cavernoso y su contenido nervioso, causando parálisis de los pares craneales III, IV y VI. La clínica de debut de nuestra paciente fue paresia del III par.

La cefalea se presenta en el 37-70% de los casos⁸⁻¹⁰ sin que exista correlación entre el tamaño tumoral y su intensidad. Nuestra paciente no refería espontáneamente cefalea, sólo en el interrogatorio dirigido contaba cefalea retrocular.

La RM es la técnica de elección para el estudio de imagen con la que se demuestra ocupación de la hipófisis. El hallazgo de un quiste en su interior puede interpretarse como inespecífico, sin embargo, Cazabat et al proponen este hallazgo como predictor de la estirpe celular. Observaron quistes hiperintensos en T2 en el 100% de los CS (en su mayoría múltiples microquistes de < 3 mm), en el 50% de los corticotropinomas funcionantes y en el 17% de los adenomas no funcionales por lo que postulan que el descubrimiento de múltiples microquistes tiene una especificidad de casi el 95% para CS¹². En nuestro caso, la lesión mostraba varios quistes en su interior.

La ACTH puede ser normal o levemente elevada y no se acompaña de hipercortisolismo secundario. Este fenómeno puede ser debido a un aumento del catabolismo lisosómico, a la existencia de un complejo de Golgi menos desarrollado que condicionaría un almacenamiento inadecuado de corticotropina en los gránulos neurosecretores y a la secreción de hormona biológicamente inactiva. Los CS generan en su mayoría, una ACTH disfuncional debido a una menor expresión de proopiomelanocortina por una

alteración en su factor de transcripción principal, T pit. Como resultado, se sintetiza una molécula de mayor peso molecular (big ACTH) que tiene una actividad biológica escasa. Esta molécula se puede detectar en cromatografía de filtración en gel^{13,14}. La interrupción del acceso de las hormonas hipotalámicas y la dopamina a la hipófisis por “compromiso del tallo”, se traduce en hiperprolactinemia con pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias: hipopituitarismo 26-11%⁸⁻¹⁰ e hipogonadismo central 17%⁸. En nuestro caso se evidenció una hiperprolactinemia leve compatible con compresión del tallo hipofisario y un déficit de gonadotropinas y TSH.

Debido a la ausencia de clínica propia, el descubrimiento de la estirpe celular mediante el estudio inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica es fundamental para el diagnóstico. La mayor parte de los casos corresponden a adenomas densamente granulados, tintorialmente basófilos. Presentan grados variables de positividad para ACTH, y pueden expresar otros componentes de POMC¹⁵. El anticuerpo Ki-67 permite estimar la actividad proliferativa y determinar si existen diferencias según el fenotipo morfológico¹⁶. Los CS pueden ser morfológicamente indistinguibles de los adenomas corticotropos, o bien pueden presentar características atípicas como mayor grado de pleomorfismo, actividad mitótica y mayor actividad proliferativa con Ki-67¹⁷. En nuestro caso, presentaba un Ki-67 positivo en menos del 1% y poca actividad mitótica.

La planificación terapéutica de un adenoma hipofisario silente debe realizarse en relación a su tamaño. Cuando se trata de un microadenoma (< 1 cm), la opción elegida es la observación. Si por el contrario, nos encontramos ante un macroadenoma, como en la mayoría de los CS, nos inclinaremos hacia el intervencionismo. La cirugía transesfenoidal es el tratamiento de elección.

En la mayoría de las series se ha descrito un comportamiento agresivo de los CS con tendencia al crecimiento y a la recidiva, como sucedió en nuestro caso. Cooper et al encuentran una tasa de recurrencia del 63%, 5 años antes que en los ANF (3 vs 8 años)⁸.

La mayor agresividad e invasión de estructuras como el seno cavernoso, traduce una vía biológica diferente de los ANF. Los marcadores de crecimiento tumoral como el Ki-67 o el MIB-1 son empleados para establecer el pronóstico de los CS. El desarrollo de hipercortisolismo es un indicador de agresividad y futura malignidad y aparece sobre todo en las recidivas. Este hecho puede deberse a una posterior síntesis de ACTH biológicamente activa y a una necesidad de niveles más bajos de esta hormona para producir enfermedad de Cushing^{14,18,19}.

El tratamiento médico con análogos de somatostatina y los agonistas dopaminérgicos se ha utilizado tras cirugía, observándose disminución del tamaño del adenoma

en algunas series aunque los resultados son muy poco esperanzadores²⁰.

La radioterapia está indicada para tratar y prevenir las recurrencias tras la cirugía, como se realizó en nuestro caso. Se observa recidiva en el 42% de la población que no recibe radioterapia postquirúrgica frente al 26% que sí lo hace⁹. Asimismo, se ha utilizado para reducir el tamaño de restos postquirúrgicos. Varias series han ido encaminadas a la demostración de la efectividad y la menos agresividad de la radioterapia como tratamiento primario. Kajiwara et al explican que los diferentes tipos de radioterapia (estereotáctica, GammaKnife, CyberKnife o LINAC system) son efectivos en los adenomas no funcionales ya que lograron controlar el tumor en más del 90% de los casos²¹.

Debido a la ausencia de hipercortisolismo, el retraso en el diagnóstico es frecuente, encontrándonos en la mayoría de los casos, macroadenomas con el consiguiente compromiso de estructuras vecinas que dificultan la técnica quirúrgica. Además, constituyen un porcentaje elevado dentro de los adenomas hipofisarios y con frecuencia presentan un curso agresivo y recurrente. Por lo que, en conclusión, el conocimiento de los CS es necesario para un correcto manejo terapéutico precoz.

Referencias bibliográficas

- Melmed S. 2003. Mechanisms for pituitary tumorigenesis: the plastic pituitary. *J Clin Invest* 11: 1603-1618.
- Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. 1994. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1: 161-164. [PubMed].
- Parent AD, Brown B, Smith EE. 1982. Incidental pituitary adenomas: a retrospective study. *Surgery* 5: 880-883.
- Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW. 1991. Multiple adenomas of the human pituitary. A retrospective autopsy study with clinical implications. *J Neurosurg* 2: 243-247.
- Tomita T, Gates E. 1999. Pituitary adenomas and granular cell tumors. Incidence, cell type, and location of tumor in 100 pituitary glands at autopsy. *Am J Clin Pathol* 6: 817-825.
- Molitch ME, Russell EJ. 1990. The pituitary "incidentaloma". *Ann Intern Med* 12: 925-931.
- Buurman H, Saeger W. 2006. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur J Endocrinol* 5: 753-758.
- Cooper O, Ben-Shlomo A, Bonert V, Bannykh S, Mirocha J, Melmed S. 2010. Silent corticotroph adenomas: clinical and cellular characteristics and long-term outcomes. *Horm Cancer* 2: 80-92.
- Webb KM, Laurent JJ, Okonkwo DO, Lopes MB, Vance ML, Laws ER. 2003. Jr Clinical characteristics of silent corticotrophic adenomas and creation of an internet-accessible database to facilitate their multi-institutional study. *Neurosurgery* 5: 1076-1084. discussion 1084-1085.
- Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Young WF. 2000. Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 3: 723-729. discussion 729-730.
- Martínez Quiñones JV, de la Torre Gutiérrez MI, Serrano Martín P. 1999. Manifestaciones poco frecuentes de la hidrocefalia. A propósito de un caso. *Neurocirugía* 10: 475-476.
- Cazabat L, Dupuy M, Boulin A, Bernier M, Baussart B, Foubert L, et al. 2014. Silent, but not unseen: Multi-microcystic aspect on T2-weighted MRI in Silent Corticotroph Adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*.
- Aznar Rodríguez SM, Moreno Pérez O, Revert Marrahí P, Martínez Fuster S, Boix Carreño S, Picó Alfonso AM. 2008. Corticotropinomas silentes: a propósito de dos casos. *Endocrinol Nutr* 55 (8): 367-372.
- Kageyama K, Oki Y, Nigawara T, Suda T, Daimon M. 2014. Pathophysiology and treatment of subclinical Cushing's disease and pituitary silent corticotroph adenomas. *Endocrine Journal* 10: 941-948.
- Niveiro de Jaime M, Aranda López FI, Peiró Cabrera G. 2003. Patología de los adenomas hipofisarios. *Rev Esp Patol* 36 (4): 257-372.
- Knosp E, Kitz K, Perneczky A. 1989. Proliferation activity in pituitary adenomas measurement by monoclonal antibody ki-67. *Neurosurgery* 25: 927-930.
- Roncaroli F, Scheithauer BW, Young WF, Horvath E, Kovacs K, Kros JM, et al. 2003. Silent corticotroph carcinoma of the adenohypophysis: a report of five cases. *Am J Surg Pathol* 27: 477-486.
- Baldeweg SE, Pollock JR, Powell M, Ahlquist J. 2005. A spectrum of behaviour in silent corticotroph pituitary adenomas. *British Journal of Neurosurgery* 19 (1): 38-42.
- Alahmadi H, Lee D, Wilson JR, Hayhurst C, Mete O, Gentili F, et al. 2012. Clinical features of silente corticotroph adenomas. *Acta Neurochir* 154: 1493-1498.
- Mayson SE, Snyder PJ. 2014. Silent (clinically nonfunctioning) pituitary adenomas. *J Neurooncol* 117 (3): 429-436.
- Kajiwara K, Saito K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, et al. 2010. Stereotactic radiosurgery/radiotherapy for pituitary adenomas: a review of recent literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 50 (9): 749-755.
- Gilsanz A, Moreno B, Obiols G, Zugasti A, Catalá M, Lucas T, et al. 2006. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los tumores hipofisarios no funcionantes y gonadotropinomas. *Endocrinol Nutr* 53 (01): 13-18.

Artículo Original

Absceso de tiroides en adultos: reporte de tres casos

Ángel Ortiz V.¹ y Rodrigo Villalobos R.¹

Thyroid abscess in adults: report of three cases

¹Unidad de Cirugía Oncológica, Servicio de Cirugía Hospital Clínico San Borja Arriarán y Departamento de Cirugía Centro Facultad de Medicina Universidad de Chile.

No existen conflictos de interés en la realización de este reporte de casos.

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Villalobos R.

Cel: 90477105

E mail: rodrigovillalobosrubilar@hotmail.com

Recibido: 19-05-2015

Aceptado: 04-06-2015

Thyroid abscesses appear mostly in children and are uncommon among adults. Predisposing factors are immunosuppression, cysts, malformations or dissemination of other infectious foci. We report three patients with thyroid abscesses. A 53 years old female who ingested a fishbone who developed a left para-esophageal abscess two years later, associated with a foreign body inserted in the ipsilateral thyroid lobe. A 93 years old female presenting with malaise and a left cervical mass. A cervical CAT scan showed a large cervical abscess extending to the mediastinum, associated with the left thyroid lobe. A 24 years old male with an acute leukemia. During chemotherapy he suffered a disseminated fungal infection with multiple foci. A cervical ultrasound showed a large thyroid abscess. The three patients were treated surgically with favorable outcomes

Key words: Thyroid abscess, surgical drainage.

Introducción

Los abscesos tiroideos son poco comunes y en general son complicaciones agudas de las tiroiditis supurativas³. La glándula tiroidea es un órgano relativamente resistente a la infección, tal resistencia estaría determinada por varios factores, entre los que destacan el que sea un órgano encapsulado, aislado anatómicamente, con un alto contenido de yodo, lo que podría tener un efecto antiséptico y antibacteriano. De la misma forma, el tener el mayor aporte sanguíneo por gramo de tejido del cuerpo y poseer un extenso drenaje linfático se consideran factores que le confieren resistencia a las infecciones^{1,2}.

Reporte de casos

Caso 1

Paciente de 53 años, obesa. Lesión faríngea hace 2 años por espina de pescado. Presenta cuadro de 10 días de dolor y aparición de nódulo de 1 cm en cuello, por lo que inicia tratamiento con Amoxicilina por 8 días. Cuadro cede transitoriamente, exacerbándose con la suspensión del antibiótico, presentando aumento progresivo de volu-

men cervical, doloroso, eritematoso, agregándose fiebre, disfagia y disnea en decúbito dorsal. Se hospitaliza y es evaluada por otorrinolaringología quienes descartan lesiones de vía aerodigestiva. Infectólogo indica tratamiento e.v. con Clindamicina por 14 días.

Los exámenes de laboratorio reportan leucocitosis 10.200, Hto 31%, PCR 170 mg/dl, TSH 1,08; T3 141; T4L 1,3.

La endoscopia digestiva alta muestra esófago sin lesiones. TAC cervical demuestra colección cervical paraesofágica izquierda en relación a cuerpo extraño de densidad cálcica ubicada en contacto con la pared esofágica que penetra al lóbulo tiroideo ipsilateral.

Resuelto el cuadro infeccioso agudo se realiza exploración quirúrgica que termina en tiroidectomía total por absceso secundario a cuerpo extraño + nódulo tiroideo derecho (Figuras 1 y 2), en el postoperatorio inmediato presentó hematoma cervical que fue drenado. Evoluciona en buenas condiciones con leve disfonía. Requiere tiroplastía por parálisis cordal izquierda con mejoría sustancial de la voz.

A los 2 años presenta adecuada fonación, con leve sensación de carraspera, en tratamiento con Levotiroxina.



Figura 1.



Figura 2.

Caso 2

Mujer, 93 años, autovalente. Cuadro de 3 meses caracterizado por compromiso progresivo del estado general hasta la postración, diarrea y baja de peso; se agrega aumento de volumen cervical, tras lo cual presenta odinofagia y disfagia. Ecografía cervical reporta gran masa sólida a expensas del lóbulo tiroideo izquierdo.

Exámenes de laboratorio, muestran: leucocitos 8.900, Hematocrito 40,4%, VHS 30 mm/dl, TSH menor a 0,1 mg/dl.

TAC cervical: Gran colección cervical izquierda en relación a lóbulo tiroideo ipsilateral extendiéndose hacia mediastino, con desviación de vía aérea (Figura 3).

Colección es puncionada dando salida de pus con cultivo positivo para *E. coli* multisensible. Se inicia tratamiento con Ceftriaxona-Clindamicina y se realiza drenaje quirúrgico. Se intenta realización de tiroidectomía resultando frustra debido a gran tamaño e hiperemia muy difícil de manipular, por lo que se realiza drenaje amplio, reseca segmento de pared anterior de la cavidad abscedada. Biopsia intraoperatoria es negativa para neoplasia.

Evoluciona estable con normalización de parámetros sépticos, completa 10 días de tratamiento ATB y es dada de alta en buenas condiciones generales.

Biopsia diferida informa proceso inflamatorio agudo fistulizado con vasculitis de vaso mediano de tipo séptico, fibrosis periférica, músculo estriado con cambios degenerativos y necrosis grasa, se observa remanente de folículos linfoides.

Control a 9 meses de la cirugía, en buenas condiciones y se entrega alta por especialidad.

Caso 3

Hombre, 24 años, ingresa al servicio de medicina del Hospital San Borja Arriarán con diagnóstico de Leucemia Aguda. El mielograma e inmunofenotipo realizado es compatible con Leucemia Linfoblástica Aguda morfológica L1, estirpe linfóide B, CD 10 positivo.

Hematología inicia tratamiento respectivo. (Fase I - Protocolo I).

Durante la evolución presenta algorra bucal, se inicia fluconazol 150 mg diarios y colutorios de nistatina.

Comienza con fiebre hasta 39 grados, compromiso de estado general, disnea, odinofagia y placas de pus en las amígdalas. Se toman hemocultivos con resultado de crecimiento de levaduras, aislándose *Trichosporon asahii*, se inicia anfotericina B y se posterga QMT.

Paciente evoluciona con alteración en la función hepática y renal, pancitopenia a pesar de transfusiones e inicio de Filgrastim, tos productiva, con cultivo de expectoración positivo para *Acinetobacter baumannii* iniciándose Meropenem.

Se realiza ecocardiografía que no muestra vegetaciones; fondo de ojo revela lesión subretinal blanquecina en ojo derecho compatible con coriorretinitis fúngica; TAC de cerebro es normal.

Paciente presenta discreta mejoría con normalización de las funciones hepática y renal; hemocultivos se negativizan. Sin embargo, presenta nódulos subcutáneos en cuero cabelludo, tórax y bíceps (punciones sólo muestran células inflamatorias) y la presencia de un bocio difuso,

Artículo Original

homogéneo, no doloroso a la palpación, de aparición súbita.

Ecografía tiroidea muestra tiroides aumentada de tamaño a expensas de gran contenido homogéneo líquido, dejando escaso tejido tiroideo remanente. Se punciona dando salida a abundante material purulento el cual es enviado a cultivo resultando positivo para *Trichosporon asahii*. Estudio endocrinológico muestra anticuerpos antitiroideos negativos, T4 libre y T3 bajas con TSH en límites normales bajos (1,62 UI/ml), días después se repite TSH en valores de 6,56 UI/ml lo que confirma el diagnóstico de hipotiroidismo primario de aparición súbita.

Se realiza una tiroidectomía total izquierda y subtotal derecha.

La biopsia diferida concluye que se trata de una tiroiditis granulomatosa activa apreciando hifas y artroconidios, algunos de ellos yemantes.

Dada las condiciones favorables del paciente y el control de su fungemia, reinicia QMT, agregando en forma periódica dosis de Filgrastim. La terapia antifúngica se mantiene con Anfotericina B y Fluconazol oral.

Así, el paciente completa el protocolo de tratamiento estipulado para LLA sin mayores complicaciones, encontrándose a los 18 meses de haber presentado el cuadro infeccioso en buenas condiciones generales, con sustitución hormonal con Levotiroxina.

Discusión

Los abscesos tiroideos pueden presentarse como complicaciones agudas de las tiroiditis supurativas, otras posibles vías de infección para la formación del absceso tiroideo incluyen: sepsis, invasión directa de la glándula, diseminación linfática, trauma directo, PAAF, cuerpo extraño (espina de pescado⁵ y hueso de pollo)³, persistencia de la comunicación entre el tiroides y el tracto respiratorio superior. La fistula del seno piriforme es la más común de las anomalías subyacentes en la tiroiditis aguda supurada (Miyachi, 1988, Katz, 1989, Inigues, 1989)⁶.

En nuestros casos, la etiología fue identificada en 2 pacientes: por espina de pescado y por sepsis en un paciente inmunosuprimido.

El estreptococo y el estafilococo son los gérmenes hallados con mayor frecuencia (Barton 1988). Sin embargo, se han identificado otros microorganismos, tanto aerobios como anaerobios: *Mycobacterium tuberculosis*⁸, *Pneumocystis jirovecii* (en pacientes VIH)³, *Acinetobacter calcoaceticus*³, *Fusobacterium mortiferum*⁴.

En nuestros pacientes: en el primer caso no se aisló

el germen, en el segundo caso se identificó *E. coli* y en el tercer caso se identifica una levadura: *Trichosporon asahii* que ha sido descrito como agente emergente causando micosis oportunistas en pacientes inmunocomprometidos, causando infecciones sistémicas graves⁷.

La clínica es la de un absceso: fiebre alta, taquicardia, diaforesis, aumento de volumen doloroso, eritema, calor y leucocitosis. El absceso generalmente se extiende hacia delante, pero se conocen casos en los que disecciona el mediastino e incluso se rompe detrás de la tráquea o el esófago. La función tiroidea generalmente no se afecta⁶.

Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran la tiroiditis granulomatosa subaguda, hemorragia en el interior de un nódulo, quiste o carcinoma tiroideo que crece con rapidez y que presenta necrosis central. La presentación clínica de la tiroiditis granulomatosa subaguda, por lo general es menos grave que la tiroiditis aguda y la hemorragia en el interior de un quiste o la neoplasia tiroidea no se acompaña de fiebre ni de otras manifestaciones de toxicidad bacteriana⁶.

Es fundamental la obtención de una muestra para cultivo para asegurar un tratamiento antimicrobiano parental a dosis altas. La agresividad terapéutica viene justificada por los graves riesgos que se pueden presentar: destrucción de la glándula tiroides y paratiroides, trombosis de la vena yugular interna, formación de abscesos con disección de mediastino, rotura de tráquea o esófago y sepsis generalizada^{3,6}.

En cuanto a las imágenes: TAC y ecotomografía cervical nos acercan al diagnóstico y también nos muestran el tamaño y extensión del absceso.

El drenaje quirúrgico es fundamental en la terapia³. La inflamación importante presente en este cuadro puede dificultar la disección de la glándula tiroides e incrementar la posibilidad de lesiones de estructuras adyacentes a la glándula; de no ser posible la disección de la glándula tiroides, la obtención de una muestra de la pared del absceso tiene una doble finalidad: de mejorar el drenaje y de permitir identificar una neoplasia, en cuyo caso, el plan sería realizar una nueva intervención, con la certeza de que la morbilidad quirúrgica ante un proceso inflamatorio tan intenso sería mayor.

El procedimiento empleado en nuestros casos fue variable, dependiendo de las condiciones locales y generales del paciente, pero con el mismo fin eliminar el foco séptico.

En suma, el absceso tiroideo es una patología poco frecuente, que puede llevar a consecuencias graves para el paciente, requiriendo por lo tanto, de un manejo combinado, con una apropiada terapia antibiótica (o antifúngica según el caso) y drenaje quirúrgico.

Referencias bibliográficas

1. Sadler GP, Clark OH, Van Heerden JA, Farley MD. 1999. Tiroides y paratiroides. En: Schwartz SI, Shires GT, Fisher JE, Spencer FC, Galloway AC, Daly JM. Principios de Cirugía. 7 ed. McGraw-Hill- Interamericana. México D.F. pp. 1767-1768.
2. Sánchez-Lozada R, Carbajal-de Nova DM, Hurtado-López LM. 2003. Absceso estéril primario de tiroides: Diagnóstico diferencial de neoplasia tiroidea. Revista de Endocrinología y Nutrición 11 (4): 175-178.
3. Jacobs A, Gros D-A C, Gradon JD. 2003. Thyroid abscess Due to *Acinetobacter cacoaceticus*: Case report and review of the causes of and current Management strategies for thiroid abscesses. Southern Medical Journal 96 (3): 300-307.
4. Stavreas NP, Amanatidou CD, Hatzimanolis EG, Legakis I, Naoum G, Lakka-Papadodima E, et al. 2005. Thyroid Abscess Due to a Mixed Anaerobic Infection with *Fusobacterium mortiferum*. Journal of Clinical Microbiology 43 (12): 6202-6204.
5. Lin ZH, Teng YS, Lin M. 2008. Acute Thyroid Abscess Secondary to Oesophageal Perforation. The Journal of International Medical Research 36: 860-864.
6. Moreno B, Gargallo MA, De la Torre M. Diagnóstico y tratamiento en endocrinología. pp. 206-207.
7. Silva V, Zepeda FG. 2003. Primer reporte en Chile de infección nosocomial del tracto urinario por *Trichosporon asahii*, en dos pacientes. Rev Med Chile 131: 461-463.
8. Magboo ML, Clark OH. 1990. Primary tuberculous thyroid abscess mimicking carcinoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy. West J Med 153 (6): 657-659.

Declaración

SOCHED y la ley de reasignación de sexo civil en transgénero

Resumen

La presentación al Honorable Senado de la República de un proyecto de ley sobre identidad de género involucra aspectos médicos y legales que ameritaron una posición de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED). Una comisión analizó la literatura disponible, la experiencia clínica y conoció la posición de los dirigentes de la Organización de Transexuales por la Dignidad de la Diversidad (OTD).

SOCHED reconoce la compleja situación de las personas cuya identidad de género no concuerda con su corporalidad y el sexo civil asignado, impedidas de expresar su identidad de género mediante su rol social, motivo de exclusión y discriminación a solucionar por una ley de cambio de sexo civil. Las leyes internacionales sobre el tema mayoritariamente establecen un protocolo médico realizado por profesionales competentes, luego de lo cual la justicia o el registro civil debe cambiar el sexo civil.

Discrepamos de este proyecto de ley en que:

1.- Excluye la participación del equipo de salud, impidiendo diagnosticar: a) personas que por enfermedad psiquiátrica presentan una confusión de su identidad sexual; b) portadores de un trastorno del desarrollo sexual en que se altera intrauterinamente la diferenciación sexual, determinando una mala asignación del sexo civil al nacer o luego de una corrección quirúrgica. Deben ser tratadas endocrinológicamente y/o quirúrgicamente, restableciendo la concordancia entre biología e identidad de género y realizando el cambio de sexo civil de acuerdo a su identidad de género. Planteamos la necesidad que un equipo de especialistas en salud mental y endocrinología realice una evaluación que solucione este problema.

El transgénero es una persona mental y biológicamente normal por lo cual una vez realizado el descarte médico de los casos anteriormente citados, puede realizarse el cambio de sexo civil presentando un informe de los evaluadores que acredite su condición de transgénero. Si desea la readecuación corporal, con esta evaluación debe acceder a las prestaciones que la realicen.

2.- La ley debe garantizar que el sector público y privado de salud financien el proceso de reasignación corporal.

3.- El niño transgénero antes de la pubertad puede desistir de esta condición concordando espontáneamente su identidad de género con su sexo civil y biología. Esto hace desaconsejable cambiar el sexo civil antes de la pubertad. En este proceso se debe ofrecer, acompañamiento y apoyo psicológico al niño y familia y en condiciones de respeto a su identidad favorecer su inserción escolar.

Si al inicio de la pubertad persiste la condición de transgénero debe iniciarse la etapa de terapia hormonal, primero retardo del desarrollo puberal con la terapia adecuada, luego administración de las hormonas correspondientes a la identidad de género. Posteriormente a los 18 años, si lo desea, se realiza la terapia quirúrgica extirpando y/o remodelando los órganos genitales no deseados.

Introducción

El año 2013 las organizaciones que defienden los derechos de las personas transgénero (antiguamente llamados transexuales) y actualmente en la literatura médica Trastorno de Identidad de Género (TIG), lograron la presentación en el Parlamento (Senado) de un proyecto de ley sobre identidad de género.

La ley persigue el objetivo de obtener el cambio de nombre y sexo civil en las personas con TIG de masculino a femenino o viceversa; no se pronuncia sobre el aspecto médico de la readecuación corporal que incluye la terapia endocrina en los casos que la persona con TIG desee realizarla.

Si bien Chile fue uno de los primeros en Latinoamérica en realizar una terapia completa de reasignación en marzo de 1973, no ha existido legislación alguna y la formación médica es absolutamente deficiente al respecto. Existen leyes sobre reasignación de sexo desde la década del 70' en países como Suecia, Holanda y desde los 80' en Italia, España y otros.

El Dr. Enzo Devoto motivado por la presentación de esta ley y la experiencia lograda en años de atención de estas personas, además del contacto mantenido con dirigentes de las organizaciones sociales impulsadoras del proyecto de ley, solicitó a la directiva de la SOCHED que

se pronunciara sobre el tema e interviniera en la discusión parlamentaria.

La directiva de la SOCHED, entonces presidida por el Dr. Gilberto González designó una comisión para que redactara una ponencia para ser discutida.

La comisión fue coordinada por el Dr. Enzo Devoto e integrada por los Drs. Patricio Michaud quien aportó la visión bioética, Rafael Ríos quien organizó la atención en el servicio público (Hospital San Borja), y los endocrinólogos pediatras María Virginia Pérez y Alejandro Martínez. Se estimó muy importante la participación de la endocrinología pediátrica considerando que en el mundo es un desafío emergente la atención de niños y adolescentes con TIG.

La comisión revisó la literatura, se discutió las experiencias personales y se entrevistó con el presidente de la Organización por la Diversidad Sexual. El coordinador fue recibido por el Sr. Senador Felipe Harboe, presidente de la Comisión de Constitución del Senado, a quien se le informó el interés de que la SOCHED pudiera realizar un aporte en la discusión del proyecto de ley, petición que fue acogida y programada para el 2015.

La comisión redactó dos documentos, el primero para información del directorio sobre el tema planteando varios aspectos: participación del endocrinólogo en TIG ante el desafío del proyecto de ley; implementación de la atención endocrina en el proceso de readecuación corporal y sugiriendo incorporar la problemática del TIG a la formación médica de pre y posgrado, especialmente al subspecializarse en endocrinología. El segundo incluye los puntos que deben integrar la ponencia a presentar por la SOCHED en el Parlamento.

El primer documento fue discutido por el directorio en la última parte del período de Dr. González y el segundo fue entregado a nuestro actual presidente Dr. Jorge Sapunar.

A continuación se presentan ambos documentos para ser difundidos entre los miembros de la SOCHED.

Recomendaciones del comité designado por SOCHED para emitir un informe sobre la ley de cambio de sexo civil en transgénero

1.- Apoyar una ley de Identidad de Género, que permita el cambio de sexo civil en las personas con Trastornos de Identidad de Género. Sugerimos que esta ley también debe aplicarse cuando hay una incongruencia entre la identidad de género y el sexo civil asignado erróneamente al nacer por un sexo ambiguo (hoy llamados trastornos del Desarrollo Sexual) o bien mal asignado a consecuencia de un procedimiento médico quirúrgico.

Los Trastorno del Desarrollo sexual, llamado antiguamente estados intersexuales, se producen por alteraciones cromosómicas, hormonales o genéticas que afectan a la diferenciación sexual, constituyen un problema médico debiendo ser adecuadamente diagnosticada, tratadas hormonalmente muchas de ellas de por vida y ser considerado muy atentamente la asignación de sexo civil.

La legislación alemana recientemente dictamino que en los Trastornos de Desarrollo Sexual, puede postergarse la asignación masculino o femenino (colocando sexo X en los documentos civiles), hasta que el trabajo conjunto de la familia, equipo médico y la persona afectada, tomando el tiempo necesario, decidan la asignación del sexo civil, teniendo siempre en consideración el interés del niño.

2.- Respalamos el derecho humano de la persona Transgénero a solicitar el cambio de sexo civil, pues estamos conscientes del dolor, exclusión y discriminación que sufren en la sociedad civil, familia, establecimiento educacional y medio laboral, pudiendo llegar a situaciones tan lamentables como automutilación o suicidio.

Como endocrinólogos de acuerdo a las normas científicas internacionales y a la legislación de muchos países, tenemos la obligación de acompañarlos, jugando un rol importante en el equipo tratante cuando decidan incorporarse a un proceso de reasignación de sexo o readecuación corporal. En dicho proceso se debe respetar la etapa hasta la cual la persona decida llegar, por ejemplo no realizar cirugía genital externa y, si todos los procedimientos anteriores a esta (apoyo psicológico, terapia hormonal, extirpación de mama y genitales internos femeninos y otras cirugías cosméticas).

3.- La persona con Trastorno de Identidad de Género, es sana desde el punto de vista cromosómico, endocrinológico y mental, solamente puede presentar sintomatología de orden psíquico secundaria al sufrimiento que la afecta por su condición (Disforia de género).

Sin embargo, debemos advertir que ocurre en la práctica clínica, que una persona que no es transgénero, y está afectada por una patología mental pueda solicitar acceder a los beneficios de cambio de sexo civil, con las consecuencias de todo tipo que esto puede provocar si no es sometida a ninguna evaluación previa.

Igualmente una persona que sufre un trastorno del desarrollo sexual a los que hemos hecho referencia, puede presentar una incongruencia entre el sexo civil asignado y su identidad de género, medicamente requiere ser diagnosticada y tratada endocrinológicamente, sin perjuicio de lograr el cambio del sexo civil mal asignado, sometándose al procedimiento que la ley determine. Debe realizarse el diagnóstico diferencial entre el trastorno de la identidad de género en una persona transgénero y el que afecta a una persona con Trastorno del Desarrollo Sexual. La falta de tratamiento de un trastorno del Desarrollo se-

Declaración

xual puede implicar riesgo vital por ejemplo insuficiencia suprarrenal o desarrollo tumoral en gónadas de localización intraabdominal.

4.- Para prevenir las situaciones mencionadas que exponen a un riesgo a personas con trastornos mentales que tienen un real problema de identidad de género y a las portadoras de Trastornos del desarrollo sexual, sería aconsejable se realizara una consejería o evaluación previo al cambio de sexo civil.

Detectados los portadores de trastornos mentales o del desarrollo gonadal deberían recibir la atención psiquiátrica y/o endocrinológica según el caso. Esta consejería no afectara en absoluto a que la persona transgénero pueda obtener el cambio de su sexo civil, ya que como se señaló no está en las situaciones explicadas anteriormente.

Para las personas transgénero que decidan voluntariamente realizar el proceso de reasignación corporal hormonal y quirúrgico completo o parcial, de acuerdo a su decisión, el resultado de esta consejería les debería permitir ingresar en forma expedita a la atención por el equipo de salud especializado, tanto en el sector público como privado.

Hay que señalar que desde el punto de vista ético, las personas son libres para gestionar su cuerpo, siempre que ello no implique daños a terceros, esto forma parte de su autonomía. Para que una persona pueda ejercer su autonomía debe:

- a) Ser libre de toda coacción.
- b) Competente para tomar sus decisiones.
- c) Debidamente informada.

Es recomendable que la persona antes de iniciar el proceso de reasignación firme un consentimiento informado sobre: ventajas, riesgos y limitaciones de acuerdo a la tecnología actual del proceso de reasignación corporal. Debe comprometerse a realizar la terapia y controles señalados en un protocolo, dado que existen complicaciones metabólicas, óseas, cardiovasculares, de trombosis venosa o arterial y las oncológicas ya señaladas.

Antes de comenzar el proceso de reasignación deberá ser informado el varón trans que debe mantener una terapia hormonal con testosterona, por un largo período de su vida, y la permanencia de mamas y órganos genitales internos, conlleva un riesgo de cáncer en dichos órganos.

La mujer trans igualmente sometida por años a terapia estrogénica deberá ser controlada periódicamente por el riesgo de cáncer de mama. Debe recordársele que mantiene su próstata, la que debe ser controlada durante el curso de la vida.

Si la persona no acepta las recomendaciones quirúrgicas señaladas, deberá realizar una declaración legal adicional que ratifique su decisión y libere de responsabili-

dad al equipo médico por las consecuencias para su salud que dicha decisión podría implicar. Deberá estudiarse si esta decisión podría ser utilizado por el sistema asegurador privado para no cubrir las atenciones que se podrían generar.

La cirugía de genitales externos deberá ser una opción de la persona, tal como lo establece la ley española.

Se recomienda informar respecto a fertilidad futura a objeto que la persona decida los pasos a seguir, antes de iniciar la terapia hormonal.

La ley deberá establecer claramente el derecho a recibir esta consejería y para quien lo requiera, el tratamiento de reasignación en todas sus etapas, tanto en el sector público como privado de salud. Deben implementarse los cambios legales y reglamentarios, el financiamiento adecuado y la organización de equipos en centros especializados en determinadas zonas del país.

El sistema de seguro de salud privado no podrá alegar preexistencia o exclusiones para realizar las atenciones médicas y otras que el tratamiento de reasignación o readecuación corporal implique.

5.- Todo endocrinólogo u otro profesional participante además de la acogida y apoyo, debe informar claramente en un ambiente de buena relación clínica y ausente de todo paternalismo, de que se trata el proceso, alternativas, que gana y que arriesga la persona, de manera que la firma del consentimiento informado sea la etapa final de este proceso de diálogo. Debe existir la apertura para considerar el derecho de las personas de solicitar otras opiniones médicas, de líderes religiosos y de cualquier otra fuente, que permita que la persona tomándose el tiempo que estime necesario, consulte para tomar su decisión final.

Se sugiere se elabore un documento tipo para el consentimiento informado y para respaldar las decisiones de la persona (no aceptar bajo su responsabilidad cirugía de mamas y genitales internos en el varón trans), para ser utilizado en forma única en todo el país. Se sugiere adjuntarle un anexo que detalle los riesgos de cada etapa del proceso de reasignación.

6.- Sugerencias para el Directorio a realizar a nivel SOCHED:

- Coordinarse con otras Sociedades científicas que participen en el equipo de salud, a objeto de actuar con un criterio común y con protocolos que tengan respaldo internacional.
- Considerando la deficiente formación en Medicina Sexual que se recibe en pre grado y post grado, la comisión de docencia debería estudiar cual es la situación actual, para presentar sugerencias a la formación en estos niveles, lo que facilitará la apertura y conocimiento científico para enfrentar este y otros problemas.

Sería deseable que el programa de formación de nuestros becados comenzara a introducir estos contenidos en forma sistemática y a la brevedad posible.

- Ante nuestra falta de preparación para enfrentar responsablemente esta situación en una consulta, es de esperar que estas materias formen parte de nuestros cursos y congresos para informar adecuadamente a los socios y otros participantes.

La pronta formación mínima tiene carácter urgente ya que muchos colegas están recibiendo consultas de pacientes, frente a los cuales carecemos de una semiología mínima para iniciar un diálogo en forma científica, y otros médicos están siendo nominados para incorporarse a equipos de atención sin tener la capacitación básica para asumir responsablemente estas labores.

Una posibilidad práctica es organizar en el futuro mediato un Simposio donde ojalá se logre una buena convocatoria tanto de endocrinólogos infantiles como de adultos siendo obligatoria para todos los colegas en formación endocrinológica. Su objetivo más importante es reafirmar el rol del endocrinólogo y ofrecerle una base de conocimientos para comenzar a actuar responsable y eficazmente en este campo.

Se sugiere que dicho Simposio cuente con la participación de miembros de las sociedades científicas y profesionales involucrados. Una realización coordinada y promovida también con el Ministerio de Salud, debería asegurar la participación de profesionales de los servicios de todas las regiones.

Sería ideal contar con algunos invitados extranjeros de alta experiencia en dicho Seminario o Curso.

Es posible que los laboratorios productores de estrógenos, testosterona, antiandrógenos, agonistas del GNRH y otros medicamentos a utilizar en la terapia endocrinológica, pudieran colaborar en su financiamiento.

Esperamos que el Directorio de nuestra Sociedad tome en consideración estas recomendaciones y los anexos que se adjuntan, para tomar una posición oficial y participar constructivamente en la discusión legislativa del proyecto de ley.

Considerando que como Sociedad tenemos el precedente histórico de dos ex presidentes de SOCHED Drs. Julio Parada y Rafael Téllez, participantes en el equipo que en marzo de 1973 realizó la primera reasignación de sexo en Chile en el Hospital San Francisco de Borja ubicado en esos años en la Alameda Bernardo O'Higgins. Como sus continuadores en la endocrinología nacional no podemos restarnos a enfrentar constructivamente el desafío de los cambios legales en marcha.

Miembros de comité que elaboro estas recomendaciones: Dra. Virginia Pérez, Dr. Patricio Michaud, Dr. Alejandro Martínez, Dr. Rafael Ríos, Dr. Enzo Devoto (coordinador).

Sugerencias de la sociedad chilena de endocrinología y diabetes referente a indicaciones a la ley de cambio de sexo civil en transgénero

1.- Apoyamos se dicte una ley que regule el procedimiento de obtener un cambio de nombre y sexo en las personas Transgénero.

2.- Respaldamos el derecho humano de los solicitantes de solicitarla para su plena realización como persona humana y lograr su inclusión en nuestra sociedad, aliviando su sufrimiento y exclusión.

3.- La experiencia clínica internacional y nacional demuestra que puede requerir este cambio una persona que a diferencia de la transgénero que es mental y endocrinológicamente normal, no lo sea, por presentar un trastorno mental que confunde su identidad o presentan enfermedad endocrinológica que determino mala asignación del sexo civil al nacer.

Estas personas requieren ser detectadas para ser tratadas tanto psiquiátricamente o endocrinológicamente y sería inconveniente que solamente ante su solicitud se procediera a realizar el cambio de sexo civil, con las consecuencias legales, personales y familiares que se presenten a futuro.

4.- Proponemos que previo al cambio de sexo civil se ofrezca tanto por parte del sector público como privado de salud, una consejería que permita detectar estos casos de anomalías mentales o endocrinológicas a objeto que reciban su tratamiento específico.

Las personas transgénero son normales biológica y mentalmente, una vez que esto esta refrendado deben si lo solicitan, tener en el aspecto de salud garantizada la terapia de reasignación corporal hormonal, psicosexual y si lo requieren quirúrgica.

5.- En los últimos años a nivel mundial y también nacional se están presentando cada vez más casos de niños o púberes que manifiestan su incongruencia entre su identidad de género, su biología y el rol social de género.

Muchos de estos casos manifestados ya en la infancia deben ser acogidos, apoyados y acompañados durante este proceso por la familia, escuela y profesionales especialistas.

Al llegar a la edad prepuberal o puberal inicial en muchos de ellos desaparece la incongruencia entre la identidad de género, la corporalidad, el rol social y su sexo legal. Ante esta evidencia avalada por trabajos científicos de seguimiento, no corresponde plantear el cambio de sexo civil en la niñez ni antes del inicio de la pubertad.

Quienes llegados a la pubertad, ante los cambios iniciales corporales de este período, agraven su sufrimiento, y reafirmen la discordancia entre la identidad de género, su biología y el rol social deben recibir atención médica.

Declaración

Esta atención médica debe postergar la pubertad, aliviando su disforia de género y permitiendo evaluar la mantención de su deseo de reasignación. La terapia de detener o retardar el desarrollo puberal es reversible, si la persona desistiese de su reasignación, vuelve a reiniciarse su desarrollo puberal correspondiente a su biología.

6.- En los casos que luego de un período de tiempo persiste de deseo de reasignación, alrededor de los 15 ó 16 años y con el consentimiento informado que corresponda, se puede iniciar el tratamiento con hormonas: testosterona o estradiol y vivir en tiempo real su rol de género.

A la edad que concuerdan todos los protocolos internacionales (mayor de 18 años) se puede recurrir a la cirugía, respetando el nivel de esta hasta donde cada persona desee llegar.

7.- El requerimiento legal existente en muchos países, de cumplir la etapa quirúrgica para proceder solamente al fin de todo el proceso a cambiar el sexo civil, debería ser flexibilizado posibilitándolo a lo menos adelantarlos, especialmente en el período de transición de los estudios secundarios a los superiores o antes de ingresar al mundo laboral.

8.- Respetamos la autonomía de las personas trans que sólo deseen el cambio legal y cumplir el rol social del género al cual pertenecen y no deseen la readecuación física.

Quienes deseen participar en la reasignación corporal, se someten a un tratamiento médico que debe ejecutarse:

- a) En una persona que otorga su consentimiento informado.
- b) De acuerdo a los protocolos internacionales por un equipo profesional especializado y
- c) Con el respaldo legal para su adecuada realización y financiamiento tanto en el sector público como privado de salud.

Miembros de comité que elaboro estas recomendaciones:

Dra. Virginia Pérez, Dr. Patricio Michaud, Dr. Alejandro Martínez, Dr. Rafael Rios, Dr. Enzo Devoto (coordinador).

Santiago, 12 de agosto de 2014

Atención centrada en la persona

José Carlos Bermejo

Religioso Camilo. Director del Centro de Humanización de la Salud. Tres Cantos, Madrid España.

El caso de la 2329, el hígado de la 2, la hemoglobina de la 8, el timbre de la 16 y dale y dale. Por más que en todos los congresos de salud y de intervención social se hable de la necesidad de personalizar y humanizar la atención a las personas, seguimos anclados en dinámicos que no favorecen una consideración integral de la persona. Voces reiteradas en diferentes lugares del mundo reivindican un modelo de atención centrado en la persona, tanto en la enfermedad como en la dependencia o en la intervención social en general.

¿Conseguiremos realizar los cambios necesarios para promover una medicina centrada en la persona? ¿Será que la atención a la dependencia superará viejos modelos de atención individualizada, pero al fin y al cabo seriada porque igual para todos en cuestiones de hospitalidad, de institucionalización, de normas de funcionamiento y protocolos? ¿Estamos realmente en camino? ¿No habíamos empezado con el surgimiento de la psicología humanista y con el desarrollo de la psicología positiva y los movimientos en torno al *holismo*?

Los significados

Hay quien presenta este modelo de “atención integral centrada en la persona” como algo bien articulado en dos características consustanciales: la integralidad y la centralidad de la persona.

En cuanto a la atención integral, lo que se busca es el desarrollo de una forma de atender y de una serie de servicios que van más allá de la mera prestación de atenciones médicas y sociales biologicistas y centradas en las necesidades. Se busca una articulación de los programas y servicios que permita el desarrollo máximo de los proyectos vitales de las personas en su entorno personal.

Las intervenciones van más allá de la atención sectorial (social o sanitaria) y supera la visión de la coordinación sociosanitaria al apelar a la cooperación de distintos ámbitos implicados en la vida de las personas (formación, empleo, vivienda accesible, atención social, sanitaria, ac-

ceso a los bienes culturales y de ocio, participación social y comunitaria, nuevas tecnologías...).

La aplicación del modelo comporta que se planifiquen las actuaciones a desarrollar adaptándolas a la idiosincrasia de cada territorio y que los planes de atención se realicen de manera participativa con los distintos agentes y actores que pueden cooperar. La atención integral pretende alcanzar una auténtica personalización, coordinada y continuada con un acompañamiento profesional que diseñe, coordine y evalúe planes personalizados de intervención que promuevan la autonomía y el bienestar de las personas a lo largo de su proceso de discapacidad, dependencia, inclusión social, etc.

Por otro lado, además de la integralidad, la atención ha de estar centrada en la persona, es decir, ha de ir más allá de la atención individualizada clásica, muy centrada en las necesidades detectadas en la persona, y deberá hacer el esfuerzo por adaptarse a las características individuales de cada uno, estimulando y apoyando que la persona participe activamente en su proceso de atención, cuyo objetivo final es siempre el apoyo para el desarrollo de los proyectos de vida a los que aspire cada persona.

En el fondo, desde el modelo de atención integral centrada en la persona, los servicios formales se constituyen como valiosos apoyos para el bienestar de las personas.

Salud personal, no sólo biológica

Este es el fondo del modelo de acompañamiento personal –relación de ayuda, *counselling*– que impartimos en el Centro de Humanización de la Salud desde hace 15 años.

En realidad, en el fondo del *counselling* hay una antropología, obviamente. En todos los escenarios pretendidamente humanizadores, se habla de holismo, de consideración integral de la persona. En efecto, uno de los indicadores de un cuidado humanizador es la consideración de la persona ayudada en sentido holístico. La palabra “holístico” no está en el diccionario de la Real

Ética, Humanismo y Sociedad

Academia de la Lengua. Proviene del griego: “holos/n”: todo, entero, total, completo, y suele usarse como sinónimo de integral.

El *counselling* centrado en la persona comporta acompañar en sentido holístico. Esto significa considerar a la persona en todas sus dimensiones, es decir en la dimensión física, intelectual, social, emocional, espiritual y religiosa.

El *counselling* tiende a promover salud holística. Entendemos por ello un tipo de acompañamiento a la persona que pretende generar salud holística, es decir, la experiencia de la persona de armonía y responsabilidad en la gestión de la propia vida, de los propios recursos, de sus límites y disfunciones en cada una de las dimensiones de la persona ya citadas: física, intelectual, relacional, emocional, espiritual y religiosa.

Así, una persona está sana físicamente cuando al considerar su cuerpo lo cuida y lo trata más que como cuerpo animal; lo ve en su aspecto de corporeidad: el ser humano entero en el cuerpo, superando viejos dualismos que veían a este como cárcel del alma y, en todo caso, con sus connotaciones negativas. El cuerpo humano, en efecto, evoca y vehicula la dimensión relacional. Se da salud física, pues, también con grandes límites en el cuerpo, como de hecho sucede cuando las personas sufren diferentes tipos de discapacidades.

De la misma manera, acompañar a la persona en sentido holístico supone generar salud también en el ámbito mental. La salud mental no es sólo ausencia de patologías psíquicas, sino que la entendemos como apropiación de las propias cogniciones, ideas, teorías, paradigmas, modos de interpretar la realidad, libres de obsesiones y visiones cerradas y pretendidamente definitivas de las cosas y de la vida. A esto puede contribuir mucho el *counselling*.

Igualmente, la visión integral de la persona en el *counselling*, comporta acompañarla a promover salud relacional, salud en la dimensión social. Se dará salud relacional cuando se pueda decir que una persona se relaciona bien consigo misma porque experimenta un cierto equilibrio

en la relación con su cuerpo, porque promueve el autocuidado, la belleza, la autoestima. Una persona vive sanamente su dimensión relacional cuando experimenta paz con su “ser tierra”, cuando se relaciona positivamente con toda la geografía humana física, cuando sabe disfrutar y tiene capacidad de posponer la gratificación. Una persona vive sanamente las relaciones con los demás cuando éstas están impregnadas de buen uso de la mirada, cuando es capaz de experimentar ternura y vivir el contacto corporal de manera respetuosa y positiva, sin huir del mismo pero sin invadir la intimidad ajena ni exhibir la propia. Una persona indica salud relacional cuando se reconoce interdependiente.

Pero hablamos también de salud emocional y nos referimos a ella en el marco de este acompañamiento holístico porque la dimensión emotiva es una más de las que consideramos. Queremos generar salud emocional como manejo responsable de los sentimientos, reconociéndolos, dándoles nombre, aceptándolos, integrándolos y aprovechando su energía al servicio de los valores. La persona sana emocionalmente controla sus sentimientos de manera asertiva, afirmativa.

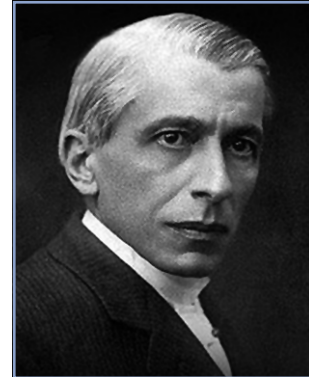
Y acompañar en sentido holístico a la persona significa también generar salud espiritual, es decir, conciencia de ser trascendente, conocimiento de los propios valores y respeto de la diversidad de escalas, gestión saludable de la pregunta por el sentido y adhesión o no, libre, a una religión liberadora y humanizadora, que no genere fanatismos, esclavitudes, moralización, sentimientos de culpa morbosos, anestesia de lo humano...

En realidad, el *counselling* interviene holísticamente, es decir, recupera la visión integral, va contracorriente en relación a la mentalidad contemporánea, que va por el camino de la fragmentación y la súper-especialización.

El agente de salud y de intervención social no será un técnico del modelo centrado en la persona, sino una persona –vulnerable también ella– que se encuentra con otra persona. La clave: el encuentro; dos biografías construyendo salud.

Historia de la Endocrinología

Nicolás Paulescu (1869-1931)



Nicolás Constantin Paulescu fue un fisiólogo rumano, profesor de medicina y el descubridor de la pancreína (más tarde llamada insulina). La “pancreína” era un extracto de páncreas bovino en agua con sal, que después fue purificado con ácido clorhídrico e hidróxido de sodio.

En recientes comunicaciones, incluso emitidas desde el Instituto Nobel, se ha expresado que la contribución de Paulescu era igualmente digna para la obtención del premio Nobel en 1923.

Nicolás Paulescu fue un fisiólogo rumano de fama internacional. Nació en Bucarest en el año 1869, estudio medicina en París y realizó importantes investigaciones junto a Lanceraux quien ya había presentado trabajos y artículos científicos sobre las alteraciones del páncreas en la diabetes.

Además de trabajos sobre la glándula tiroides, suprarrenal y bazo, se destacó por su técnica original de hipofisectomía que ayudó a resolver el problema del estudio de la función de esa glándula. Este trabajo fue reconocido y elogiado enormemente por Harvey Cushing quien lo adoptó como parte de su metodología que lo llevarían finalmente a ser un reconocido endocrinólogo en el área neuroquirúrgica.

Paulescu regresó a Bucarest en el año 1900 y ocupó la cátedra de fisiología la cual condujo hasta el día de su muerte en el año 1931. Ya a fines de 1898, en sus últimos años en Francia, había iniciado los estudios junto a J. Dastre sobre una sustancia activa de la secreción interna con el objetivo de aislarla y caracterizarla. Sin embargo, estos trabajos los dejó de lado durante casi diez años, tiempo en el que retomó sus estudios sobre hipofisis.

No fue hasta 1908 cuando retomó el tema junto a G. Zuelzer y es en el año 1916 cuando logra aislar un extracto de páncreas que suministrado a un perro diabético generaba un alivio inmediato aunque temporal de su sintomatología. Sus investigaciones se suspendieron debido a la ocupación de Bucarest por parte de Austria, lo que hizo que descontinuara sus investigaciones hasta el año 1919. En total precariedad logra presentar sus comunica-

ciones en las Reuniones Rumanas de Biología en el año 1921 “*Action de l'extrait pancréatique injecté dans le sang chez un animal diabétique*”.

Nicolás Paulescu llamó a esta sustancia “Pancreína” con la cual realizó diversas pruebas biológicas para demostrar su capacidad anti-diabética ensayándola en humanos a través de la vía subcutánea. Trabajó incansablemente hasta lograr la formulación de la pancreína en forma de polvo soluble apto para inyecciones subcutáneas.

El 10 de abril de 1922 obtuvo la patente de invención por parte del Ministerio de Industria y Comercio de Rumania referida a algunas reacciones químicas luego de la aplicación del extracto acuoso de pancreína. Durante estas fechas también se difundió la noticia del grupo de Toronto de Banting y Best quienes trabajaban sobre el extracto llamado “Isletina”.

Mucho se ha escrito respecto a la coincidencia de estos acontecimientos y a la escasa mención que se ha realizado a los trabajos de Paulescu lo que ha generado gran debate respecto al reconocimiento posterior de Banting y Best en el Premio Nobel de 1923. Nuestro conocido profesor Dr. Manuel Serrano-Ríos ha escrito entre varios de sus prólogos a libros del área diabetológica menciones tales como: “*La grandeza y la miseria que rodeó al descubrimiento de la insulina*” (1991).

La historia reciente ha resaltado el aporte de Nicolás Paulescu como fundador de la diabetología moderna, tratando de enmendar el reconocimiento que no obtuvo en su tiempo.

Dr. Francisco Pérez
Editor

Comentarios de Bioestadística

Regresión percentílica

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

²Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Una pregunta metodológica recurrente, es asociar una respuesta “Y”, con un conjunto de covariables, cuando la respuesta no sigue una distribución normal o gaussiana; si la respuesta es continua y con una distribución de probabilidades conocida la solución está en los modelos lineales generalizados. Pero si la respuesta “Y” no tiene una distribución de probabilidades conocida o si “Y” es de naturaleza ordinal, como por ejemplo la intensidad del dolor medida a través de la escala EVA, o, niveles de desarrollo puberal medidos a través de los tanners, los modelos lineales generalizados no dan una respuesta satisfactoria. Esta última situación justifica conocer la regresión percentílica.

La regresión percentílica intenta explicar un determinado percentil de la respuesta “Y” a través de un conjunto de covariables en forma lineal, es decir, estima los parámetros de una asociación del tipo:

$$Y_k = X\beta$$

Donde Y_k , es el k-ésimo percentil de la respuesta y la expresión $X\beta$ la combinación lineal de covariables que explican esta.

Usualmente se intenta estimar los coeficientes de la relación:

$$Y_{0,5} = X\beta$$

Es decir, explicar el percentil 50 o mediana de la respuesta por la combinación lineal de covariables.

Obviamente el método es robusto, en el sentido que no interesa qué distribución de probabilidades tiene la respuesta “Y”, como ya se dijo sólo se requiere que la respuesta esté medida a lo menos en escala ordinal.

Si se tuviera sólo una covariable y esta identificara grupos, la regresión percentilar sería una excelente alternativa al test de Kruskal-Wallis (ANOVA no paramétrico), con la ventaja que inmediatamente se tendría la evaluación de los p-valores asociados a comparaciones múltiples.

Ilustremos con un de ejemplo:

Supongamos que una Unidad de tratamiento paliativo del dolor en pacientes oncológicos, desea saber que pacientes se benefician más respecto de la disminución del EVA, ajustando por edad y género. Si la edad está en años cumplidos y género distingue entre hombres y mujeres, los datos se muestran a continuación:

edad	Sexo (0:hombres 1: mujeres)	eva
84	0	6
66	0	9
64	0	8
62	0	8
60	0	9
33	0	6
85	0	8
60	0	8
57	0	5
61	0	5
61	1	3
97	1	5
51	1	3
53	1	2
42	1	1
92	1	3
58	1	3
54	1	1
39	1	3
89	1	1

Por género, ¿Quiénes tienen más sensación de dolor? La tabla siguiente muestra los cuartiles de dolor por género:

Comentarios de Bioestadística

sexo	N	min	p25	p50	p75	max
0	10	5	6	8	8	9
1	10	1	1	3	3	5
Total	20	1	3	5	8	9

En hombres la mediana de EVA es 8, mientras que en mujeres es de 3. Esta diferencia, ¿es significativa?

```
. qreg eva sexo
Iteration 1: WLS sum of weighted deviations = 22.861757
Iteration 1: sum of abs. weighted deviations = 21
Median regression          Number of obs = 20
Raw sum of deviations     47 (about 5)
Min sum of deviations     21 Pseudo R2 = 0.5532
```

eva	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
Sexo	-5	1.432818	-3.49	0.003	-8.010238 -1.989762
_cons	8	1.058206	7.56	0.000	5.776792 10.22321

Este modelo de regresión genera la siguiente ecuación para la mediana de EVA:

$$EVA_{0,5} = 8 - 5 * \text{sexo}$$

Si la persona es hombre entonces sexo = 0 y la ecuación expresa que la mediana de EVA es 8 y si la persona es mujer entonces sexo = 1 y la ecuación expresa que la mediana de EVA es 8-5=3, como el p-value asociado a sexo es p = 0,003 (en negritas), la diferencia de la mediana de EVA por sexo es significativa.

Si se ajusta por edad, la estimación es:

```
. qreg eva sexo edad, nolog
Median regression          Number of obs = 20
Raw sum of deviations     47 (about 5)
Min sum of deviations     21 Pseudo R2 = 0.5532
```

Eva	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
sexo	-5	1.670378	-2.99	0.008	-8.524189 -1.475811
edad	-7.21e-19	.0526888	-0.00	1.000	-.1111637 .1111637
_cons	8	3.688383	2.17	0.045	.2181929 15.78181

Como la variable edad no es significativa, la conclusión es que la mediana de EVA solamente es explicada por el género del sujeto.

Calendario Cursos y Congresos

Simposio Internacional de Endocrinología y Oncología Suprarrenal

Fecha: 28 y 29 de agosto de 2015.

Lugar: Por definir.

Directores: Dra. Soledad Hidalgo y
Dr. René Baudrand.

XXVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 22 al 24 de octubre de 2015.

Lugar: Centro de Eventos Suractivo, Concepción.

Secretario Ejecutivo: Dr. Carlos Stehr G.

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** – European Thyroid Association
www.eurothyroid.com
- **LAST** – Latin America Thyroid Society
www.last.org
- **ATA** – American Thyroid Society
www.thyroid.com
- **AACE** – American Association of Clinical Endocrinologists
www.aace.com
- **The Endocrine Society**
www.endo-society.org
- **EAN M** – European Association of Nuclear Medicine
www.eanm.org
- **SAEM** – Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo – www.saem.org.ar
- **SNM** – Society of Nuclear Medicine
www.snm.org
- **AAES** – American Association of Endocrine Surgeons
www.endocrinesurgery.org
- **AHNS** – American Head and Neck Society
www.headandneckcancer.org

SOCHED conmemora día mundial de la tiroides con panel de expertos y transmisión vía streaming



La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), conmemoró el lunes 25 de mayo el Día Mundial de la Tiroides, con un panel de expertos, quienes hablaron de la relación de esta glándula con el embarazo, los niños y los adultos mayores.

La actividad fue inaugurada por la Dra. Carmen Gloria Aylwin, vicepresidenta de SOCHED, quien destacó la preocupación de la Sociedad por colaborar en la educación en salud de la comunidad y los pacientes, a través de este tipo de iniciativas. La transmisión del panel vía streaming fue moderada por el Dr. Iván Solís, Secretario General de la entidad.

La tiroides en el embarazo

El déficit de la hormona tiroidea podría provocar problemas en el embarazo, y en el desarrollo neuronal del bebé. Es por ello que debe existir una preocupación por parte de la población femenina en cuanto a su salud tiroidea.



“En la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), queremos que las mujeres tengan conciencia de su salud tiroidea, porque somos uno de los países que

tiene más enfermedades tiroideas del mundo, y la tiroides es fundamental en la mujer, sobre todo en el período de edad fértil, y durante su embarazo”, manifestó la Dra. Lorena Mosso, endocrinóloga miembro de SOCHED.

“Se cree erróneamente que la tiroides es una glándula que puede funcionar todo o nada, y no es así, puede andar más o menos. Entonces, una mujer antes del embarazo, puede tener su nivel de hormonas normales, y durante el embarazo puede estar hipotiroidea, lo que significa que está bajo el nivel normal. Esto se debe a que está sobreexigida, ya que su tiroides debe funcionar para ella y para su bebé”, explicó la especialista, quien agregó que después del embarazo, la mujer puede volver a estar en sus niveles normales.

La Dra. Mosso señaló que si las mujeres son asintomáticas, durante su embarazo pueden presentar problemas en la tiroides y no percatarse de ello. “Esto es lo que se llama hipotiroidismo subclínico”, expresó. Asimismo, sostuvo que el bebé no tiene tiroides propia hasta el cuarto mes, y que “todos los meses previos dependen de que la tiroides de la madre funcione adecuadamente”.

La endocrinóloga afirmó que si se previene, y se trata a la madre antes o durante las primeras semanas de su embarazo, se podría mejorar el desarrollo neurológico y psicomotor posterior del niño, debido a que “las primeras semanas son fundamentales en la formación embriológica cerebral”. Indicó que la prevención se puede efectuar realizando *screening* en las mujeres de edad fértil, y también aquellas con embarazo. A su vez, expuso que se estima que hay antecedentes genéticos que predisponen un mal funcionamiento de la tiroides.

También señaló que desde el 2008 ha realizado estudios que han expuesto que si se utilizan los parámetros de normalidad, que se sugiere a nivel internacional, hasta un 30% de las chilenas embarazadas podrían padecer problemas tiroideos. “Nuestros estudios nos muestran que en Chile, hasta una de cinco mujeres en edad fértil, tiene problemas tiroideos. Debes hacerte el examen, preocuparte de la tiroides. Y que los médicos soliciten el examen”, afirmó.

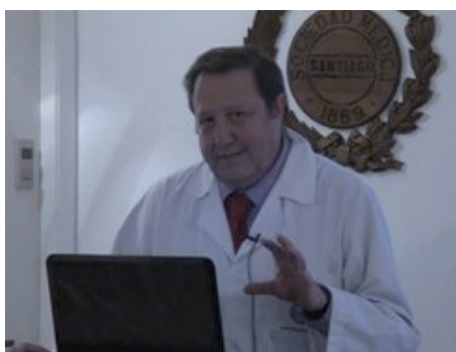
Finalmente, la especialista señaló que el tratamiento consiste en el consumo de Levotiroxina, que es el fármaco de síntesis de hormona tiroidea, pero que dependerá de cada mujer las dosis y la frecuencia del medicamento.

Afecciones de la tiroides en niños

El hipotiroidismo neonatal consiste en la disminución de la producción de la hormona tiroidea en los recién nacidos. También existen casos específicos, donde se ha encontrado que no se ha producido esta hormona. Si el bebé nació con esta condición, se considera que es un hipoti-

Noticias

roidismo congénito. Por su parte si lo adquirió después de nacer, se le denomina hipotiroidismo adquirido en el período neonatal.



“El hipotiroidismo congénito ocurre en aproximadamente 1 caso por cada 3.000 nacimientos. Por lo tanto, en Chile son alrededor de 100 por año, es una enfermedad de total recuperación si se diagnostica a tiempo, pero de no diagnosticarse produce retardo mental, y daño neurológico”, expuso el Dr. Hernán García. Asimismo, el profesional sostuvo que los dos primeros años de vida son importantes, para que aquellos que requieran la hormona tiroidea la puedan recibir. “Se creó un examen que se llama *screening*, que se aplica en Chile y en otros países, a todos los recién nacidos, y detectamos precozmente y con excelentes resultados. Desde el punto de vista intelectual, 100% normal”, añadió el endocrinólogo, quien también señaló que es necesario empezar el tratamiento antes de los 18 días de vida.

“El hipotiroidismo como patología en pediatría es bastante común, y aparece en una cantidad parecida a los adultos, y se da más en mujeres que hombres. No son los mismos niños que tienen el hipotiroidismo congénito, son otros, que no tienen problemas en su nacimiento, pero en algún momento de su vida, por lo general cerca de los nueve años, o incluso a veces más chicos, como a los cinco años, tienen una enfermedad a la tiroides, que se llama tiroiditis autoinmune, o crónica de Hashimoto. En este caso pasa lo mismo que en el adulto, que no se sabe por qué el organismo se ataca a sí mismo, razones desconocidas hasta hoy. Puede producir la variedad hipo e hipertiroidismo”, expresó el médico.

El cáncer de tiroides sí existe en niños, y los casos son muchos. “No son pocos los casos de esta enfermedad, y la aparición de nódulos en niños tiene una probabilidad mayor a que se convierta en cáncer, con respecto a lo que acontece en el adulto. En los niños cada cuatro nódulos, uno resulta cáncer. El nódulo puede estar en el contexto de una tiroiditis, que se desarrolla dentro de la inflamación, o aparecer en una tiroides completamente sana, que se puede detectar en una ecografía, muchas veces por ca-

sualidad. El problema que tenemos con los niños es que llegamos tarde al diagnóstico, porque el índice de sospecha de cáncer en ellos es muy bajo, entonces no se están haciendo ecografías periódicamente. Sólo pillamos los nódulos que podemos palpar, los chiquititos se nos pasan, y se ven después de haber transcurrido en mucho tiempo”, agregó. El Dr. García señaló que el cáncer a la tiroides es el que mayor sobrevida tiene, pero que en niños empeora esta estadística debido a lo tardío de la detección. “A pesar de esta situación, tiene un buen pronóstico, con curación en más del 80% de los casos”, expresó el endocrinólogo SOCHED.

La tiroides en adultos mayores

La tiroides es una glándula endocrina en forma de mariposa que se encuentra en el cuello, delante de la tráquea. Produce hormonas que controlan el ritmo de muchas actividades que son parte del metabolismo. “El hipotiroidismo en el adulto mayor muchas veces presenta síntomas que se confunden con los signos propios de un paciente adulto”, describió el Dr. Nelson Wohlk a la tercera edad. “El hipotiroidismo en el adulto mayor muchas veces presenta síntomas que se confunden con los signos propios de un paciente adulto. Entre ellos la fatiga, constipación, intolerancia al frío, piel seca, rigidez muscular y articular, y enlentecimiento físico y mental, entre otros”, manifestó el endocrinólogo, y ex presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.



El hipotiroidismo es un trastorno ocasionado por un déficit de hormonas tiroideas, y puede ser perjudicial en la salud de quien lo padece. “Los adultos mayores pueden estar expuestos por falta de información, y muchos de ellos que se encuentran en hogares, y que pierden la comunicación con sus familiares, pueden dejar de tomar su medicamento, la Levotiroxina, que es el fármaco de elección para el reemplazo tiroideo. Estos pacientes tienen un riesgo mayor de llegar al coma mixedematoso, que es una afección grave, y la expresión máxima del hipoti-

roidismo, y que tiene una alta mortalidad”, señaló. Este coma se puede producir debido a un cuadro infeccioso; por el consumo de ciertos fármacos, como los ansiolíticos; o por cuadros de gripes y neumonías. “En el invierno tenemos que tener mucho cuidado con estos pacientes”, agregó el médico.

Asimismo, el endocrinólogo expresó que la demencia también puede ser parte de un cuadro de hipotiroidismo. “Hay que tener siempre presente que si un paciente padece de demencia, hay que descartar que tenga hipotiroidismo”, añadió.

Por otro lado, se encuentra el hipertiroidismo, que es cuando la glándula de la tiroides produce hormonas tiroideas en exceso. El endocrinólogo explicó que en esta afección la sintomatología varía dependiendo la edad. “El

paciente joven tiene muchos más síntomas adrenérgicos, como temblores, palpitaciones, y sudoración. En cambio en el adulto mayor se presentan arritmias, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca. Por lo general, en el paciente adulto mayor se trata el hipertiroidismo con yodo radioactivo, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes más jóvenes, quienes se tratan con drogas anti tiroidea. Además, a diferencia del hipotiroidismo subclínico, el hipertiroidismo subclínico siempre tiene que ser tratado en el adulto mayor, por el riesgo de fibrilación auricular, y el riesgo de osteoporosis”, expuso.

Finalmente, el endocrinólogo se refirió a los nódulos tiroideos, que también constituyen una patología frecuente en el adulto mayor. “Hay que tener cuidado, y ser bien cauto, debido a que la mayoría son benignos”, afirmó.

Obituario



Profesor Dr. Eduardo Bustos Obregón (1937-2014)

El Dr. Eduardo Bustos fue profesor Titular de la Universidad de Chile, primero en la cátedra de Biología y Genética y luego en el Departamento de Morfología, donde hasta sus últimos días se desempeñó como Jefe del Laboratorio de Biología y Reproducción.

Fue presidente de la Sociedad de Biología, fundador y presidente de la Sociedad de Andrología y Gametología, igualmente de la Sociedad Chilena de Reproducción y Desarrollo, autor de numerosas publicaciones, inspirador de tesis de investigación, en resumen un gran educador.

Luego de titularse como médico cirujano en la Universidad de Chile, se formó en Canadá y luego se especializó en Andrología en Alemania, en la Universidad de Ependorf (Hamburgo).

En esa etapa se interesó especialmente en histología e histopatología testicular, labor facilitada según él “por el exceso de testículos para trabajar”, pues en la década del 70 aún era legal en Alemania la castración quirúrgica de los abusadores sexuales.

Profundamente interesado en la gametogénesis masculina, realizó estudios con el Profesor Clermont en Francia, famoso por sus investigaciones sobre los ciclos de la espermatogénesis.

Era un médico interesado en aspectos de ciencias básicas, pero en Alemania el especializarse en Andrología Clínica le permitió tener una visión que integraba lo básico y lo clínico.

Solía citar entre sus mentores en los años 70 al Dr. Karl Schirren, quien desde Dermatología y Venéreas derivó a la Andrología, siendo uno de sus iniciadores a nivel mundial. Schirren escribió un texto “Andrología práctica”, que utilizamos como nuestro guía inicial, en conjunto con “El testículo humano” del profesor argentino Roberto Mancini y “Male infertility” de Amelar y Dubin de USA, para iniciar nuestra formación en el tema.

En Chile nuestro ex presidente el Dr. Julio Parada, también formado endocrinológicamente en Hamburgo, difundió el concepto de Andrología, término desconocido para quienes en esa época estábamos en formación, me-

dante un curso organizado por la Sociedad de Endocrinología en Viña de Mar (1968), al cual concurrieron varios de los iniciadores de la Andrología a nivel mundial y con el Dr. Bustos como expositor.

Producto de estas aproximaciones desde distintos ámbitos al mismo tema, al regresar el Dr. Bustos, nos encontramos prontamente trabajando en conjunto, interesados por los problemas hormonales, sexuales y reproductivos del varón, que son la esencia de la Andrología.

En Endocrinología de Hospital San Borja organizamos en 1975 un policlínico de Andrología, que debe haber sido el primero en el país, atendíamos en conjunto con Eduardo y el urólogo Dr. Juan López de Santa María intercambiando conocimientos en un excelente trabajo en equipo.

Fue fundamental el aporte del Dr. Bustos en ilustrarnos sobre algunos exámenes de laboratorio que realizamos por varios años en el hospital; luego formó a un miembro de nuestro equipo, la T.M. Marcia Madariaga, también socia de Soched, lo que amplió el laboratorio andrológico en el IDIMI del San Borja.

Desde entonces si bien ya no en la acción asistencial directa, mantuvimos contacto permanente con Eduardo, visitándolo en su lugar de trabajo y discutiendo casos que requerían su estudio tanto histológico como de laboratorio, y gracias a su conocimiento en el uso de la microscopía electrónica del espermatozoide, se pudo demostrar alteraciones del mecanismo flagelar en casos de astenopermia en que sospechábamos enfermedad de cilio inmóvil.

Continuando con esta labor conjunta, nuestro recordado ex presidente Hugo Pumarino nos pidió que redactáramos el capítulo sobre testículo en su texto “Endocrinología y Metabolismo” editado en 1984, lo que realizamos con gran entusiasmo.

Ambos participamos en la presentación y comentario de casos de hipogonadismo masculino e infertilidad en reuniones de la Sociedad de Endocrinología, temática que no abordamos muy frecuentemente. Deseamos destacar

su fundamental aporte como miembro del comité científico en los cursos organizados por nuestra Sociedad, "Endocrinología Gonadal y sexual", que nos tocó presidir con la colaboración de la Dra. María Lucía Aravena como secretaria ejecutiva, en los años 1993 y 1998, contando con la participación de invitados nacionales y extranjeros. El Dr. Bustos participó en la elaboración del programa y como expositor de temas como Infertilidad masculina y efecto de los disruptores endocrinos en la función gonadal masculina. Apasionado por este último aspecto, continuó hasta su fallecimiento trabajando experimentalmente en el efecto gonadotóxico de pesticidas.

Por su aporte a la Andrología y a nuestra Sociedad fue nombrado socio vitalicio en el Congreso de Endocrinología de Puyehue de 1992, título que exhibía con orgullo en su extenso curriculum.

Si bien este obituario adolece de cierto retraso, creo que es el homenaje que se le debía rendir en nuestra Revista, por el aporte que constituyó para nuestra Sociedad la acción de un destacado médico e investigador, ligado a la endocrinología en su actuar andrológico.

Dr. Enzo Devoto Canessa

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 revendo-diab@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 arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.

5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.socmed.cl

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

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

3.2 Resumen

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

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del *Index Medicus* (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Las cartas al editor no requieren resumen.

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumen-

tal 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, explicito si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

Instrucciones a los autores

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.

7.7 Agradecimientos

Expresé 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, Lépez 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.

9.9 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 pa-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

5. Guía de exigencias para los trabajos y Declaración de responsabilidad de autoría.

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

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 Conflicto 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.

Guía de exigencias para los manuscritos

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

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

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		

Abreviaturas de Instituciones

American Diabetes Association	ADA
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH
Organización Mundial de la Salud	OMS
Organización Panamericana de la Salud	OPS
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED

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

