

REVISTA MÉDICA

C L Í N I C A L A S C O N D E S

VOL. 36 Nº 4 / JULIO-AGOSTO 2025

E-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640



TEMA CENTRAL: ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

- Enfrentamiento de los incidentalomas hipofisarios
- Avances en el enfrentamiento, diagnóstico y terapéutico de la acromegalia
- Hiperparatiroidismo primario
- Enfrentamiento actual del nódulo tiroideo
- Ablación de nódulos tiroideos: revisión de la literatura
- Recomendaciones para el manejo quirúrgico actual del nódulo tiroideo maligno
- Carcinoma medular de tiroides: genética, diagnóstico, seguimiento, opciones terapéuticas y seguimiento
- Neoplasias endocrinas múltiples: de lo molecular a lo clínico
- Osteoporosis secundaria
- Nuevos métodos de evaluación de la densidad y contenido mineral óseo

- Hipofosfatemia
- Hipertensión arterial mineralocorticoidea
- Diabetesidad: concepto e implicancias
- Avances en el diagnóstico y la etiología de los tumores de la corteza suprarrenal
- Insuficiencia adrenal secundaria inducida por glucocorticoides: tratamiento y seguimiento clínico

OTROS TEMAS:

- Hacia un sistema de salud sustentable: la necesidad de hospitales verdes en Chile

PORTADA

- Sun and Life



Universidad
Finis Terrae



REVISTA MÉDICA Clínica Las Condes

Desde 1989 edición ininterrumpida

EDITORES GENERALES

José Antonio Del Solar
Renato Palma
Ronald Youlton
Jaime Arriagada
Susana Benítez
Patricio Burdiles
Cynthia Argüello

INDEXADA DESDE EL 2019 EN EMERGING SOURCES CITATION INDEX (ESCI) DE WEB OF SCIENCE GROUP

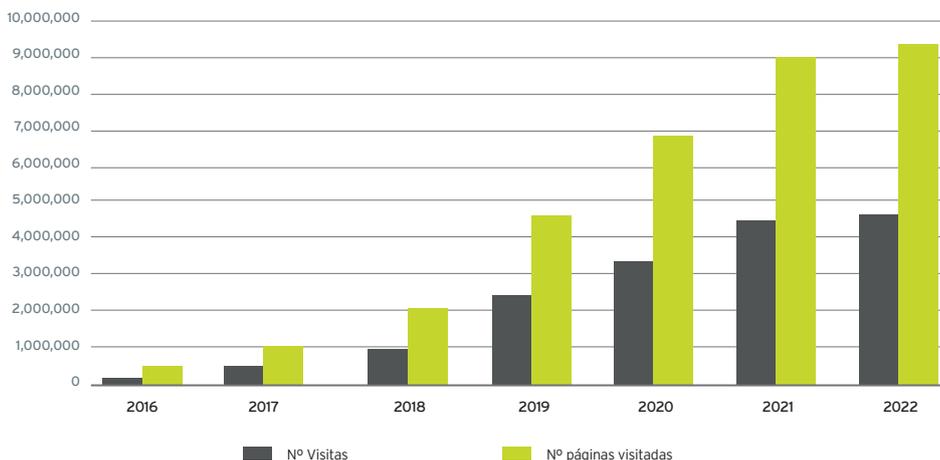


A Clarivate Analytics company



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES ESTÁ EN ELSEVIER Y SCIENCE DIRECT DESDE EL AÑO 2016

Accesos web



LA VISIBILIDAD SE HA INCREMENTADO EN 20 VECES DESDE EL AÑO 2015



<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202>



Universidad
Finis Terrae

ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 36 nº4 / Julio - Agosto 2025



TEMA CENTRAL ACTUALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA

COMITÉ EDITORIAL

...235-235

EDITORIAL

Editores invitados - Dra. A. Verónica Araya y Dr. Iván Solís

...236-236

- Enfrentamiento del incidentaloma hipofisario - Francisco Cordero ...237-244
- Avances en el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico de la acromegalia - Francisco J. Guarda y cols. ...245-251
- Hiperparatiroidismo primario - Marcelo Mardones Parga ...252-259
- Enfrentamiento actual del nódulo tiroideo - Iván Solís ...260-266
- Ablación de nódulos tiroideos: revisión de la literatura - Alex Wash ...267-272
- Recomendaciones para el manejo quirúrgico actual del nódulo tiroideo maligno- Luis Inzunza C. ...273-287
- Carcinoma medular de tiroides: genética, diagnóstico, opciones terapéuticas y seguimiento - Pedro Pineda ...288-294
- Neoplasias endocrinas múltiples: de lo molecular a lo clínico - Nelson Wohlk y col. ...295-305
- Osteoporosis secundaria - Pamela Trejo y col. ...306-314
- Nuevos métodos de evaluación de la densidad y contenido mineral óseo - José Canessa García ...315-324
- Hipofosfatemia - Pablo Florenzano ...325-330
- Hipertensión arterial mineralocorticoidea - Thomas Uslar y cols. ...331-339
- Diabetesidad: concepto e implicancias - Rodolfo Lahsen ...340-347
- Avances en el diagnóstico y etiología de los tumores de la corteza suprarrenal - A. Verónica Araya ...348-356
- Insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides: tratamiento y seguimiento clínico - Enrique Ramos Maurell ...357-363

OTROS TEMAS

- Hacia un sistema de salud sustentable: la necesidad de hospitales verdes en Chile- Fernanda Olivé y col. ...364-372

COMENTARIO DE PORTADA

- "Sun and Life" - Frida Kahlo ...373-373

GUÍA DE PUBLICACIÓN PARA AUTORES

...374-377

Revista Médica CLC disponible en Elsevier:
www.elsevier.es/revistamedicaclinicalascondes
www.sciencedirect.com



INDEX

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 36 nº4 / Jul-Aug 2025



MAIN TOPIC UPDATE IN ENDOCRINOLOGY

EDITORIAL BOARD

...235-235

EDITORIAL

Guest editors: A. Verónica Araya, MD and Iván Solís, MD.

...236-236

- Pituitary Incidentaloma - Francisco Cordero ...237-244
- Acromegaly: Advances in Diagnosis and Therapeutic Approach - Francisco J. Guarda et al. ...245-251
- Primary Hyperparathyroidism - Marcelo Mardones Parga ...252-259
- Current Management of Thyroid Nodules - Iván Solís ...260-266
- Thyroid Nodule Ablation: Literature Review - Alex Wash ...267-272
- Current Surgical Approach to Malignant Thyroid Nodules- Luis Inzunza C. ...273-287
- Medullary Thyroid Cancer: Genetics, Diagnosis, Therapeutic Options and Follow-Up - Pedro Pineda ...288-294
- Multiple Endocrine Neoplasias: From Molecular to Clinical Aspects - Nelson Wohllk et al. ...295-305
- Secondary Osteoporosis - Pamela Trejo et al. ...306-314
- New Methods for Evaluating Bone Mineral Density - José Canessa García ...315-324
- Hypophosphatemia - Pablo Florenzano ...325-330
- Mineralocorticoid Arterial Hypertension - Thomas Uslar et al. ...331-339
- Diabesity: Concept and Implications - Rodolfo Lahsen ...340-347
- Progress in Diagnosis and Etiology of Adrenal Cortex Tumors - A. Verónica Araya ...348-356
- Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency: Clinical Management and Follow-Up - Enrique Ramos Maurell ...357-363

OTHER THEMES

- Towards a Sustainable Healthcare System in Chile: The Role of Green Hospitals - Fernanda Olivé C. et al. ...364-372

COVER PAGE COMMENTARY

- "Sun and Life" - Frida Kahlo ...373-373

GUIDE FOR AUTHORS

...374-377

Revista Médica CLC in Elsevier:
www.elsevier.es/revistamedicaclinicalascondes
www.sciencedirect.com



Revista Médica Clínica Las Condes is a bimonthly publication.

"The content of the manuscripts in this journal does not necessarily represent the vision and policy of Clínica Las Condes and therefore, is the responsibility of its authors".

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Editor-in-Chief

Cynthia Argüello Guerra, MD, MPH, MBA

Academic Direction, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Scientific Editor

Claudia Hurtado Riveros, PhD, DAGCH, DDUCS

Cellular and Molecular Biology Laboratory, Research Core and Academic Direction, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rodrigo Canales Rojas, MD, MSc

Servicio de Urología, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile. Profesor Asistente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Alessandra Cassana Abad, MD, PhD(c).

Joint Doctoral Degree Program in Medical Sciences-Coloproctology, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Immunogastroenterology Laboratory, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Andrea Eberhard Aguirre, O.T.

Credenciales y Acreditación Médica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Andrés Ferre Contreras, MD, MSc

Jefe Técnico, Unidad Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile. Associate Professor, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Rodrigo Gil Dib, MD

Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica, Clínica La Condes. Santiago, Chile. Assistant Professor, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

María Patricia Gómez Morales, MD, FACP, MECS

Associate Professor, Universidad de Chile and Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile. Academic Director, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Rogelio González Pérez, MD

High Risk Unit, Hospital San José. Santiago, Chile. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

Alejandro Zárate Castillo, MD

Assistant Professor, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

EDITORIAL ADVISORY BOARD

María Elena Alvarado Bretón, MD, MPH, PhD

Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo. Santiago, Chile. Profesora Adjunto, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Fanny Cortés Monsalve, MD

Rare Disease Center, Clínica Las Condes. Santiago, Chile

Raúl J. Gazmuri MD, PhD, FCCM, FAHA

Professor of Medicine and Professor of Physiology & Biophysics, Rosalind Franklin University of Medicine and Science. Chicago, USA.

Andrés Giglio Jimenez, MD, MSc, MHA, MPH

Multidisciplinary Sepsis Group, Son Llatzer Hospital and IdISBa. Balearic Islands, Spain.

Carlos Guillén Astete, MD

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, Spain.

Julia Guerrero, MD, PhD

Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Department of Internal Medicine, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre. Santiago, Chile.

Justo Padilla Ygreña, MD, MPH

Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

Objetivos de la Revista Médica de Clínica Las Condes (Aims & Scope)

Revista Médica de Clínica Las Condes (RMCLC) es el órgano de difusión científica de Clínica Las Condes, hospital privado chileno de alta complejidad. Esta revista, de edición bimestral, publica revisiones bibliográficas de la literatura biomédica, actualizaciones, experiencias clínicas derivadas de la práctica médica, artículos originales y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud.

Cada número se estructura en torno a un tema central, el cual es organizado por un editor invitado especialista en ese ámbito de la medicina. Los artículos desarrollan este tema central en detalle, considerando sus diferentes perspectivas y son escritos por autores altamente calificados, provenientes de diferentes instituciones de salud, tanto chilenas como extranjeras. Todos los artículos son sometidos a un proceso de revisión por pares.

El objetivo de RMCLC es ofrecer una instancia de actualización de primer nivel para los profesionales de la salud, además de constituir una herramienta de apoyo para la docencia y de servir como material de estudio para los alumnos de medicina de pre- y postgrado y de todas las carreras de la salud.

Revista Médica Clínica Las Condes is the scientific journal of Clínica Las Condes, a Chilean high complexity private hospital. This is a biomedical review journal and is published every two months. It also publishes original studies and clinical or radiological cases, in all the medical specialties.

Each edition has a main topic, planned by the editorial board, with an invited editor who is a specialist on the topic. Different articles are developed in detail around the principal topic, and written by highly qualified authors, from different Chilean or foreign health institutions. All the articles are submitted to peer review.

The aim of Revista Médica Clínica Las Condes is to offer a high level of up-to-date knowledge for health professionals, and to be a teaching tool for undergraduates and graduate medical students.

REPRESENTANTE LEGAL

Sr. Pablo Yarmuch Fierro

EDITORIA GENERAL

carguello@clinicalascondes.cl
Fono: (+562) 2610 3153

EDITORIA CIENTÍFICA/EJECUTIVA

churtado@clinicalascondes.cl
Fono: (+562) 2610 3153

DESEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Macarena Márquez A.
Email: infocalicoo@gmail.com



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

EDITORIAL

Editores invitados

Dra. A. Verónica Araya

Jefa Unidad Endocrinología, Departamento Medicina Interna, Clínica Las Condes
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae

Dr. Iván Solís

Unidad de Endocrinología, Departamento Medicina Interna, Clínica Las Condes
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Tema central

Actualización en Endocrinología

La Endocrinología ha experimentado múltiples cambios en las últimas décadas, debido a los avances tecnológicos y la implementación de nuevas técnicas de laboratorio, imagenología y estudios moleculares. Esto ha permitido ampliar el conocimiento acerca de las causas de diversas patologías tan frecuentes como la hipertensión arterial, que años atrás se catalogaba en la mayoría de los casos como “esencial” y se pensaba que las causas secundarias endocrinas eran muy poco frecuentes. Actualmente se sabe que muchos de estos casos corresponden a una hipertensión relacionada con exceso de mineralocorticoides.

Técnicas moleculares avanzadas han permitido la identificación de genes y mutaciones responsables del desarrollo de síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, como los relacionados con feocromocitomas y otras patologías neoplásicas familiares como el carcinoma medular de tiroides; ahora pueden ser identificadas correctamente y ser tratadas en forma precisa, además de indicar el potencial maligno y de progresión. Actualmente, el análisis genético permite estudiar a familiares directos, determinando el riesgo que tienen de desarrollar alguna de estas neoplasias y establecer el plan de seguimiento.

El incremento en la solicitud de exámenes de imágenes como ecografías de tiroides, ha llevado a un aumento en el diagnóstico de nódulos, la mayoría de ellos menores de 1 cm, no palpables al examen físico. Por esto, se han tenido que establecer ciertos criterios ecográficos que orienten a la sospecha de malignidad, que permitan determinar cuándo éstos deben estudiarse dirigidamente con citología. Avances en estos métodos diagnósticos han llevado a que sean cada vez menos los nódulos tiroideos que tienen in-

dicación quirúrgica. Más aún, han surgido técnicas no quirúrgicas para tratar tales nódulos y desde el punto de vista de la cirugía, en la actualidad no todos los nódulos malignos tienen indicación de tiroidectomía total.

Con la mejor resolución de los equipos de imagenología hemos observado un aumento en la detección de nódulos hipofisarios y masas suprarrenales encontrados incidentalmente. El abordaje de éstos, denominados “incidentalomas”, ha cambiado desde fines de los 90 a la fecha. Actualmente se han establecido criterios que han determinado un manejo menos agresivo.

Y respecto a nuevas técnicas diagnósticas, en este número se describen los métodos que han surgido para el estudio de la densidad mineral ósea y diagnóstico de osteoporosis. También se revisan los elementos que permiten sospechar una osteoporosis secundaria y cómo estudiarla.

Se revisará que se entiende por “diabesidad”, término recientemente acuñado y que no es aceptado por todos los especialistas, pero que pone en evidencia a dos grandes epidemias del siglo, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 y explica cómo se interrelacionan estos 2 problemas.

Finalmente, presentaremos una actualización en el diagnóstico y tratamiento de patologías clásicas como acromegalia, hiperparatiroidismo primario e hipofosfemia y, las últimas recomendaciones en el manejo de pacientes bajo terapia crónica con corticoides.

En suma, este volumen entrega una puesta al día en algunos temas relevantes de la Endocrinología, teniendo siempre en cuenta que ésta continuará avanzando en el conocimiento de la etiología de las enfermedades endocrinas, y su tratamiento.



REVISIÓN / REVIEW

Enfrentamiento del incidentaloma hipofisiario

Pituitary Incidentaloma

Francisco Cordero MD^a✉

^a Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25/05/2025

Aceptado: 11/08/2025

Keywords:

Incidentaloma; Pituitary Adenoma; PitNET; Pituitary Surgery; Pituitary Diseases; Pituitary Tumour Centres of Excellence.

Palabras clave:

Incidentaloma; Adenoma Hipofisiario; PitNET; Cirugía Hipofisiaria.

RESUMEN

Los incidentalomas hipofisarios son lesiones hipofisarias (IH) que se identifican fortuitamente mediante imágenes. Se han vuelto comunes en la práctica clínica debido al mayor uso de imágenes y avances radiológicos con un aumento en la resolución. La mayoría de los IH en adultos son adenomas hipofisarios y cómo en el último tiempo ha cambiado su nomenclatura a PitNET nos centraremos en la revisión en este tipo de tumores, en su definición, en su estudio funcional y manejo. Además se hace énfasis en la necesidad que los pacientes sean evaluados por un equipo multidisciplinario con experiencia en el manejo médico y quirúrgico.

ABSTRACT

Pituitary incidentalomas (PI) are pituitary lesions identified incidentally through imaging. They have become common in clinical practice due to the increased use of imaging and radiological advances with improved resolution. Most PI in adults are pituitary adenomas, and since their nomenclature has recently changed to PitNET, we will focus on this type of tumor, its definition, functional study, and management. Emphasis is also placed on the need for patients to be evaluated by a multidisciplinary team with experience in medical and surgical management

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: fcordero@hcuch.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.007>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

En Endocrinología, incidentaloma se define como el hallazgo de cualquier masa o lesión en una glándula, no sospechada previamente y que se descubre en un estudio por imágenes realizado por una razón no relacionada con síntomas clínicos específicos. Se presentan más frecuentemente en tiroides, suprarrenales e hipófisis.

El objetivo de este trabajo es revisar la nomenclatura actual de los tumores de hipófisis, definir incidentaloma hipofisario (IH), indicar su estudio, manejo y la importancia de la participación de un equipo de especialistas multidisciplinario en el tratamiento y seguimiento de acuerdo a guías clínicas^{1,2}.

Clasificación actual de los tumores hipofisarios

La mayoría de los IH corresponden a adenomas hipofisarios. En los últimos años ha habido algunas actualizaciones en su nomenclatura, lo cual es relevante para la aproximación diagnóstica y el manejo postoperatorio.

Desde el punto de vista histopatológico, en la 5ª edición de la Clasificación de Tumores Endocrinos y Neuroendocrinos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2022, se cambia la nomenclatura por tumor neuroendocrino hipofisario (PitNET: pituitary neuroendocrine tumor, por su sigla en inglés) en reemplazo del término adenoma y la clasificación en subtipos de linaje celular según la expresión de factores de transcripción en la inmunohistoquímica³. Este cambio obedece a que embriológicamente son tumores con diferenciación neuroendocrina y a que su comportamiento biológico puede ser agresivo y/o tener algún grado de invasión. De acuerdo a su tamaño, se clasifican como micro PitNET aquellos de menos de 10 mm y macro PitNET a los de igual o más de 10 mm, de acuerdo al diámetro medido por resonancia magnética (RM) selar. Se ha observado que 40% de los macro PitNET pueden tener compromiso del quiasma óptico y 30%, compromiso de senos cavernosos o esfenooidal, dando cuenta de una evolución más agresiva⁴.

Durante el desarrollo de la hipófisis, factores de transcripción específicos llevan a la diferenciación hacia estirpes celulares de la adenohipófisis. Las 3 vías principales son: TPit, diferenciación hacia corticotropos; Pit1, diferenciación hacia somatotropos, lactotropos y tirotropos; y SF1, diferenciación hacia gonadotropos⁵. En la nueva clasificación, se reemplaza el término "carcinoma hipofisario" por "PitNET metastásico", ya que no hay elementos histológicos para diferenciar un carcinoma de una lesión benigna, sino la presencia de metástasis a otros sitios del sistema nervioso central o sistémicos⁵. Dentro de las estirpes más agresivas tenemos el tumor corticotropo silente, el tumor de células de Crooke,

el somatotropo escasamente granular, el tumor Pit1 pobremente diferenciado y el macroprolactinoma en hombres.

Desde el punto de vista funcional, cada una de las estirpes celulares puede originar tumores no funcionantes o funcionantes, con un espectro de casos subclínicos que hay que considerar en la evaluación de IH, para hacer una adecuada interpretación de los exámenes funcionales.

INCIDENTALOMA HIPOFISIARIO

El IH corresponde a una lesión a nivel de la hipófisis, silla turca o región paraselar detectada en un examen de imágenes como tomografía computada (TC) o RM, solicitado por una causa diferente a la sospecha de patología hipofisaria como cefalea, trauma, accidente cerebro vascular, estudio de epilepsia, entre otras.

La frecuencia de IH depende del tipo de estudio analizado. En autopsias se ha encontrado una prevalencia de 9,3% de microadenomas o micro PitNET, en cambio los macroadenomas o macro PitNET corresponden a menos de 1%^{6,7}.

La prevalencia ha aumentado en exámenes de imágenes, debido a un mayor uso de neuroimágenes en el estudio de múltiples padecimientos y a los avances tecnológicos. La RM es superior a la TC para el diagnóstico de lesiones pequeñas, y se basa en el uso de un campo magnético sobre los tejidos explorados. A mayor intensidad del campo magnético, mayor es la calidad y resolución de las imágenes obtenidas. La intensidad de éste se mide en Tesla (T). Actualmente, los equipos de RM son 3T. Sin embargo, a pesar de su mejor resolución, la RM puede presentar artefactos de técnica que pueden simular microadenomas, no siéndolos, lo que debe tenerse en cuenta para evitar un error diagnóstico⁷.

En TC la prevalencia de microincidentalomas es 20% y de macroincidentalomas 0,16%. En cambio, en RM la prevalencia para microincidentalomas va de 10 a 38% y 0,2% para macroincidentalomas^{6,7}.

En una serie que evaluó la frecuencia de IH en RM de cerebro en un centro universitario de Santiago de Chile, se encontró una frecuencia de micro y macroadenomas de 0,28% y 0,14%, respectivamente⁸. La frecuencia encontrada para microadenomas fue menor a lo reportado en la literatura, esto probablemente se debe a que se excluyeron las imágenes de la región selar y los diagnósticos relacionados.

En el estudio de imágenes mediante tomografía con emisión de positrones marcados con 18F-fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), usado en el estudio de etapificación de enfermedades neoplásicas, se ha descrito captación de FDG por la hipófisis en 0,8%

de los casos⁶. Esta captación puede corresponder a adenomas, enfermedades inflamatorias o infiltrativas y metástasis².

Al detectar un IH, se debe realizar evaluación de las imágenes y diagnóstico diferencial de la lesión, además de la evaluación clínica y hormonal.

Estudio de imágenes de un incidentaloma hipofisario

El examen indicado para evaluar un IH es la RM con refuerzo de gadolinio de la región selar. En ella se deben evaluar las características de la lesión: sólida, quiste o mixta; su tamaño, y si hay efecto de masa y/o invasión a estructuras vecinas como nervios craneales, quiasma óptico y senos cavernosos. Esto permite realizar el diagnóstico diferencial de la lesión, establecer la conducta terapéutica y, el seguimiento^{1,9}.

La TC de silla turca se reserva sólo cuando existe una contraindicación para realizar una RM, ya que la información anatómica es limitada y es menos sensible para evaluar la composición de microincidentalomas y la invasión a estructuras adyacentes^{1,9}.

Diagnóstico diferencial

Entre las lesiones sólidas ubicadas en la silla turca, 85-95% corresponden a adenomas hipofisarios⁶. La segunda lesión más frecuente es el meningioma. Tumores cerebrales malignos como gliomas derivados del tracto óptico pueden ocupar la región supraselar, y el linfoma primario del sistema nervioso central puede comprometer la región paraselar. Otras lesiones sólidas menos frecuentes corresponden a tumores de células germinales, metástasis, enfermedades inflamatorias y granulomatosas, hipofisitis linfocítica, cordomas y condromas. Entre las lesiones quísticas, el quiste de la bolsa de Rathke es la más frecuente, con una frecuencia de entre un 13-29%². Otras lesiones quísticas corresponden a quistes dermoides y epidermoides, craneofaringioma quístico y el macroadenoma necrótico. Lesiones mixtas habitualmente corresponden a craneofaringiomas predominantemente sólidos o predominantemente quísticos. Un 50% de éstos últimos se presentan en niños. En general, todas estas lesiones presentan características propias en la RM, que permiten establecer el diagnóstico diferencial.

La hiperplasia hipofisaria fisiológica o secundaria, puede confundirse con un macroadenoma. Esta condición habitualmente se asocia a embarazo, lactancia, hipotiroidismo primario no tratado o suprarrenalectomía bilateral. En estos casos la evaluación clínica y de laboratorio es fundamental antes de indicar estudios más complejos^{2,6,7}.

Evaluación clínica

Por definición los IH son asintomáticos, sin embargo, siempre debe descartarse hipersecreción hormonal e hipopituitarismo. Son fun-

damentales la anamnesis y examen físico completo, porque pudieran estar presentes síntomas o signos que no fueron evidenciados previamente. En el caso de macroadenomas que contactan el quiasma, se debe realizar un campo visual por confrontación en la evaluación inicial y solicitar un campo visual por oftalmólogo.

Por otra parte, un macroadenoma puede presentar como primera manifestación una apoplejía hipofisaria, con incidencia de 0,6/100 000 pacientes al año^{10,11}. Este cuadro se caracteriza por cefalea súbita, compromiso del campo visual u oftalmoplejía por compresión de estructuras paraselares. Es importante reconocerlo porque representa un riesgo vital para el paciente debido al hipocortisolismo agudo^{10,12}.

Evaluación funcional

Aunque un 50% o más de los IH son no funcionantes^{2,13,14}, es importante la evaluación hormonal ya que tanto la hiper como la hipofunción pueden pasar inadvertidas. Además, los IH pueden ser clínicamente silentes o presentar "hiperfunción subclínica". En todo IH debemos evaluar los ejes hipofisarios de acuerdo a la recomendación de guías clínicas^{1,2,15}. La tabla 1 muestra el estudio que recomendamos en la evaluación de los distintos ejes hormonales. Previo a la solicitud de exámenes se debe interrogar acerca de medicamentos que pueden alterar niveles hormonales o interferir con su determinación. Los corticoides exógenos pueden suprimir los ejes hipofisarios y dar valores falsamente disminuidos. Estrógenos orales aumentan la producción hepática de SHBG (*sex hormone-binding globulin*), CBG (*corticosteroid-binding globulin*) y TBG (*thyroxine-binding globulin*), lo que eleva los valores de testosterona total, cortisol y tiroxina (T4) respectivamente, porque son determinadas por técnicas que miden hormonas unidas a sus proteínas transportadoras. Los estrógenos orales suprimen la síntesis hepática del factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF-1) y aumentan la secreción de prolactina (PRL). Antidepresivos, antipsicóticos y drogas que bloquean al receptor de dopamina, aumentan los niveles de PRL.

Evaluación de IH funcionante

Se recomienda medir niveles de PRL e IGF-1, para descartar prolactinoma y acromegalia, respectivamente^{1,2,15}. Según diferentes series de IH clínicamente silentes, 6-18% secretan PRL y 3-9% hormona de crecimiento (GH)². Cuando existe compresión o desviación del tallo hipofisario pueden encontrarse niveles elevados de PRL, sobre todo en macroadenomas. En estos casos se debe analizar el nivel de PRL de acuerdo al tamaño del tumor^{6,12}.

Respecto al eje corticotropo, las guías clínicas no recomiendan medir cortisol si no hay elementos clínicos de síndrome de Cushing². Sin embargo, se ha descrito en IH alrededor de un 4% de casos de enfermedad de Cushing (EC) sin clínica de hipercortisolismo^{16,17}. Por lo tanto, se recomienda siempre medir ACTH y cortisol. Si se

Estudio hormonal	Evaluación
Prolactina (PRL)	Permite descartar prolactinoma. Elevaciones moderadas se pueden ver en compresión del tallo hipofisario. Valores bajos se pueden ver en apoplejía o compromiso extenso de adenohipófisis.
Insulin Like Growth Factor-1 (IGF-1)	Es el mejor test de tamizaje para evaluar tanto hiper como hipofunción del eje somatotropo.
Cortisol ACTH	Permite descartar un hipocortisolismo central. En caso de tener cortisol y ACTH basales elevados o en rango normal alto permite sospechar (no diagnosticar) un hipercortisolismo.
TSH T4 libre	Permite evaluar el eje tiroideo y descartar tanto hipo como hiper función.
FSH, LH Testosterona total en hombres Estradiol en mujeres	Permite evaluar el eje gonadal y descartar tanto hipo como hiperfunción.
Test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (Nugent)	Permite descartar un hipercortisolismo subclínico. Realizar en caso de sospecha clínica o en presencia de ACTH elevada o normal alta.

Tabla 1. Estudio funcional basal en incidentalomas hipofisarios.

encuentran en niveles normales altos o elevados o, si hay sospecha clínica aún por síntomas sutiles o comorbilidades sugerentes, se debe realizar un test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (TSD) o test de Nugent, para descartar EC subclínica¹⁸⁻²⁰. Al solicitar el TSD, como ya mencionamos, se debe descartar el uso de estrógenos orales. Además, se deben considerar fármacos como anticonvulsivantes y la hierba de San Juan que aumentan el metabolismo de la dexametasona por inducción de la CYP3A4.

Para la evaluación del eje tiroideo se mide TSH y T4 libre, y para la evaluación del eje gonadal; FSH, LH, estradiol en mujeres y testosterona total en hombres. Alrededor del 70% de los PitNET no funcionantes corresponden a tumores gonadotropos²¹, aunque existen raros casos de hiperfunción. Esto se debe a que secretan principalmente la subunidad α de gonadotropinas, la que no es biológicamente activa^{5,22}. Otras estirpes celulares de PitNET también pueden secretar la subunidad α de la hormona glicoproteica, como los tumores tirotrópicos que, infrecuentemente se diagnostican como IH ya que, habitualmente se manifiestan con clínica de hipertiroidismo²³. También, con baja frecuencia pueden determinar cuadros subclínicos de EC o acromegalia^{18,24}.

Evaluación de hipofunción

Se ha descrito que alrededor de 50% de los macroincidentalomas pueden presentar hipopituitarismo. En pacientes con macro PitNET o, micro PitNET >6mm que desvían el tallo hipofisario, existe una mayor probabilidad de hipopituitarismo. Las deficiencias más frecuentes son LH y/o FSH, TSH y GH. En cambio, el déficit de ACTH es menos frecuente y el de arginina-vasopresina (AVP) es muy infrecuente^{2,25,26}.

Se debe solicitar TSH-T4 libre, FSH, LH, estradiol o testosterona total y cortisol plasmático con ACTH matinal. En presencia de 3

déficits, un valor bajo de IGF-1 confirmaría la deficiencia de GH y no sería necesario realizar una prueba de estimulación.

Un valor muy bajo de prolactina indica un daño en la adenohipófisis y se puede observar en apoplejía hipofisaria^{6,12}.

Respecto a la hipofunción de la neurohipófisis, AVP y oxitocina se sintetizan en neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y son secretadas y almacenadas en la neurohipófisis. Cuando disminuyen los niveles de AVP se produce un cuadro de poliuria y polidipsia, previamente conocido como diabetes insípida central, hoy renombrada como déficit de AVP (AVP-D)²⁷. En general, la presencia de AVP-D debe hacer sospechar lesiones inflamatorias o infiltrativas de la neurohipófisis e infundíbulo. Es poco frecuente que un macro PitNET presente AVP-D. Por esto, hay que hacer un interrogatorio dirigido sobre nicturia, poliuria y polidipsia en pacientes con lesiones selares que no tengan las características de un PitNET.

MANEJO DEL INCIDENTALOMA HIPOFISIARIO

Todo paciente con un IH debe ser evaluado por un especialista en endocrinología, para evaluar indicación de imágenes adicionales, planificar la evaluación hormonal, establecer el diagnóstico inicial y definir conducta, ya sea seguimiento o derivación a un centro especializado.

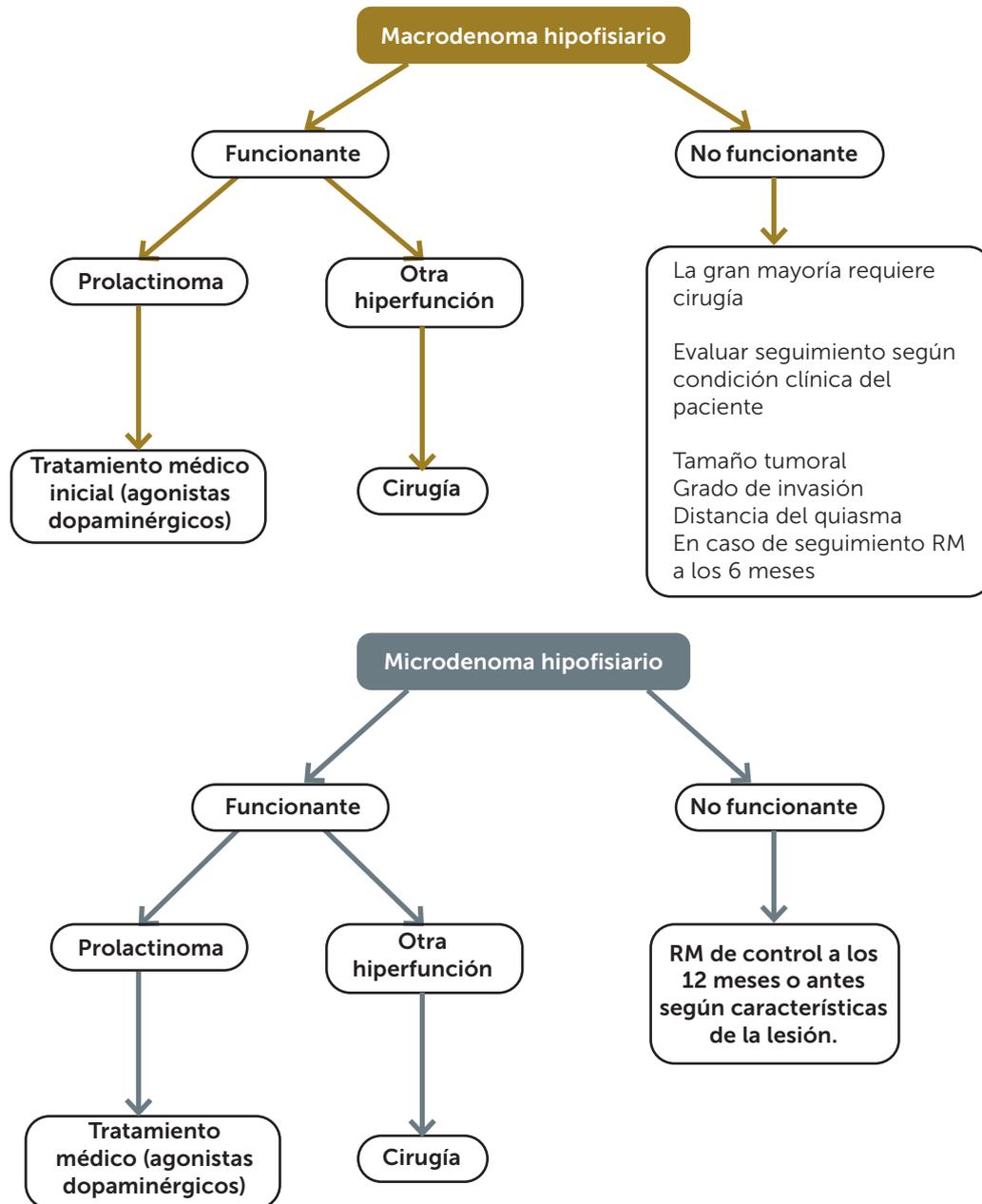
Los micro PitNET no funcionantes <5 mm y quistes de la bolsa de Rathke <10 mm no tienen indicación quirúrgica². Los microprolactinomas, y la gran mayoría de los macroprolactinomas, pueden ser tratados médicamente con agonistas dopaminérgicos con una buena respuesta²⁸. El resto de los IH deberían ser evaluados

en un centro que cuente con un equipo multidisciplinario con experiencia en manejo de patología hipofisiaria. En la figura 1 se muestra un algoritmo simplificado de manejo de los IH.

Equipo multidisciplinario

En general, la tendencia mundial es a desarrollar equipos multidisciplinarios con experiencia en el manejo de la patología hipofisiaria. Estos equipos deben estar conformados por endocrinólogos, neuroradiólogos, neurooftalmólogos, neurocirujanos, otorrinolarin-

gólogos y radioterapeutas con formación en esta área. Se requiere que, tanto clínicos como neurocirujanos atiendan un número determinado de pacientes al año. Se ha propuesto que cada centro especializado tenga un volumen de al menos 850 pacientes al año, con un mínimo de 50 cirugías anuales^{29,30}. Se ha demostrado que con la formación de estos equipos multidisciplinarios se obtienen mejores resultados quirúrgicos, con disminución de complicaciones. Esto es fundamental en pacientes con IH que requieran tratamiento y seguimiento más especializado.



Abreviaciones: RM: resonancia magnética.

Figura 1. Algoritmos de tratamiento y seguimiento de incidentalomas hipofisiarios.

Tratamiento

En IH funcionantes, enfermedad de Cushing, acromegalia, algunos macroprolactinomas y gonadotropos funcionantes, el tratamiento es quirúrgico y de acuerdo a las respectivas guías clínicas³¹⁻³³.

El tratamiento de los macro PitNet no funcionantes es quirúrgico cuando la lesión produce síntomas por compresión o invasión de estructuras vecinas, como alteración del campo visual, compromiso neurológico o neurooftalmológico; si se localizan a una distancia del quiasma óptico ≤ 5 mm; tumor invasor (en RM según clasificación de Knosp y Hardy); y en tumores >15 mm en pacientes jóvenes porque se ha observado un riesgo cercano a 10% de apoplejía hipofisaria en este grupo, sobre todo en tumores de 15-18 mm^{34,35}. La apoplejía hipofisaria con compromiso neurológico también tiene indicación de tratamiento quirúrgico¹⁰. En mujeres en edad reproductiva que desean un embarazo, se debe evaluar esta opción. En la tabla 2 se resumen las principales indicaciones quirúrgicas.

Seguimiento

El seguimiento se reserva para micro PitNET no funcionantes o prolactinomas, los que habitualmente responden a tratamiento médico y no requieren cirugía inicial a diferencia de otros tumores funcionantes. En los micro PitNET se recomienda un control de RM cada 1 año. Si en el seguimiento no hay evidencias de hi-

perfunción o crecimiento, el control de imágenes puede hacerse cada 5 años².

En los macro PitNET, el seguimiento se reserva para pacientes con comorbilidades y contraindicación quirúrgica, expectativa de vida limitada y cuando el tumor es intraselar y sin invasión de estructuras vecinas. Se recomienda control de RM una vez al año.

En los casos en que el tumor no compromete el quiasma óptico, pero se encuentra a menos de 5 mm de éste, se debe evaluar la indicación quirúrgica en cada caso^{19,24}. Si se opta por seguimiento, se debe controlar con RM cada 6 meses el primer año².

El curso clínico en los incidentalomas en general es benigno; en varios estudios de seguimiento se encontró que la mayoría de los microadenomas permanecen sin cambios o disminuyen su tamaño y sólo el 10% crece⁴, a diferencia de los macroadenomas que en seguimiento a 5 años aproximadamente el 50% aumenta de tamaño¹⁸. En cuanto al seguimiento hormonal, en micro PitNET se recomienda reevaluar solo si hay evidencia clínica de hiperfunción o crecimiento. En macro PitNET se recomienda evaluar al menos una vez al año en búsqueda de hipofunción².

Indicación	Justificación
Tumor funcionante (no prolactinoma) micro o macro PitNET	El tratamiento inicial de los tumores funcionantes siempre es quirúrgico con excepción de prolactinomas en que el tratamiento inicial es cabergolina, reservando la cirugía en resistencia o intolerancia a agonistas dopaminérgicos o, por preferencia del paciente.
Tumores que comprimen quiasma o nervios oculomotores, con alteración de campo visual o diplopía	La descompresión puede mejorar los síntomas visuales y revertir el déficit.
Tumores que contactan o están cerca del quiasma pero aún no alteran el campo visual	En estos casos la tasa de progresión es alta por lo que estaría indicada la cirugía antes del deterioro visual.
Hipopituitarismo	La función hipofisaria puede mejorar con la descompresión quirúrgica.
Tumor a menos de 5 mm del quiasma	Evaluación individualizada según edad, comorbilidades, condición general y experiencia del centro en cirugía sobre silla turca.
Tumores mayores de 15 mm	Mayor riesgo de apoplejía especialmente en personas jóvenes (considerar este riesgo si se opta por seguimiento).
Tumor con crecimiento documentado en el seguimiento	La mitad de los macro PitNET crecen en un periodo de 4 años de seguimiento.
Tumor invasor (grado 3-4 Knosp o 3-4 Hardy)*	Estos tumores son más agresivos, presentando mayor persistencia, mayor recidiva y menor respuesta al tratamiento.
Lesión indeterminada	Obtención de una biopsia.

Tabla 2. Indicaciones de cirugía en incidentalomas hipofisarios.

* Knosp: sistema que gradúa la extensión paraselar de tumores de silla turca.

Hardy: sistema que clasifica adenomas hipofisarios según su tamaño y extensión.

CONCLUSIÓN

Los incidentalomas hipofisarios son una causa frecuente de consulta en unidades de patología hipofisaria. La RM es el examen de elección para hacer un adecuado diagnóstico diferencial de la lesión. La mayoría de los IH son no funcionantes, pero en cada caso se debe hacer una evaluación clínica exhaustiva y estudio

funcional para descartar un hipopituitarismo o hiperfunción e indicar el tratamiento adecuado.

Los casos que requerirán cirugía deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario y deben ser derivados a un centro con experiencia en patología hipofisaria y con alto volumen de cirugía sellar.

Financiación:

El presente manuscrito no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:894-904. doi: 10.1210/jc.2010-1048.
2. Fleseriu M, Gurnell M, McCormack A, Fukuoka H, Glezer A, Langlois F, et al. Pituitary incidentaloma: a Pituitary Society international consensus guideline statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2025; Jun 24. doi: 10.1038/s41574-025-01134-8.
3. Asa SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):6-26. doi: 10.1007/s12022-022-09703-7.
4. Raverot G, Dantony E, Beauvy J, Vasiljevic A, Mikolasek S, Borson-Chazot F, et al. Risk of Recurrence in Pituitary Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study Using a Five-Tiered Classification. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102: 3368-74. doi: 10.1210/jc.2017-00773.
5. Picó A, Aranda-López I, Sesmiolo G, Toldos-González Ó, Japón MA, Luque RM, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico e informe anatomopatológico de los tumores neuroendocrinos hipofisarios. Consenso de expertos de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición y de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. [Recommendations on the pathological report of pituitary tumors. A consensus of experts of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition and the Spanish Society of Pathology]. *Rev Esp Patol*. 2021;54(4):263-274. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2020.11.006.
6. Giraldo E, Allen JW, Ioachimescu AG. Pituitary Incidentalomas: Best Practices and Looking Ahead. *Endocr Pract*. 2023 Jan;29(1):60-68. doi: 10.1016/j.eprac.2022.10.004.
7. Vasilev V, Rostomyan L, Daly AF, Potorač I, Zacharieva S, Bonneville JF, et al. Pituitary 'incidentaloma': neuroradiological assessment and differential diagnosis. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175:R171-R84. doi: 10.1530/EJE-15-1272.
8. Pineda P, Cordero F. Incidentalomas endocrinos, más que una imagen. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2017; 28(3):237-44. doi: 10.5354/2735-7996.2017.70509.
9. Hoang JK, Hoffman AR, González RG, Wintermark M, Glenn BJ, Pandharipande PV, et al. Management of Incidental Pituitary Findings on CT, MRI, and 18F-Fluorodeoxyglucose PET: A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *J Am Coll Radiol*. 2018;15(7):966-972. doi: 10.1016/j.jacr.2018.03.037.
10. Briet C, Salenave S, Bonneville JF, Laws ER, Chanson P. Pituitary Apoplexy. *End Rev*. 2015; 36:622-45. doi: 10.1210/er.2015-1042.
11. Kajal S, Ahmad YES, Halawi A, Gol MAK, Ashley W. Pituitary apoplexy: a systematic review of non-gestational risk factors. *Pituitary*. 2024; 27:320-34. doi: 10.1007/s11102-024-01412-0.
12. Iglesias P. Pituitary Apoplexy: An Updated Review. *J Clin Med*. 2024;13(9):2508. doi: 10.3390/jcm13092508.
13. Esteves C, Neves C, Augusto L, Menezes J, Pereira J, Bernardes I, et al. Pituitary incidentalomas: analysis of a neuroradiological cohort. *Pituitary*. 2015; 18:777-81. doi: 10.1007/s11102-015-0652-7.
14. Imran SA, Yip CE, Papneja N, Aldahmani K, Mohammad S, Imran F, et al. Analysis and natural history of pituitary incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175:1-9. doi: 10.1530/EJE-16-0041.
15. Dekkers OM, Pereira AM, Romijn JA. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93:3717-26. doi: 10.1210/jc.2008-0643.
16. Toini A, Dolci A, Ferrante E, Verrua E, Malchiodi E, Sala E, et al. Screening for ACTH-dependent hypercortisolism in patients affected with pituitary incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172:363-9. doi: 10.1530/EJE-14-0599.
17. Tamada D, Kitamura T, Otsuki M, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I. Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors. *Endocr J*. 2016; 63:47-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0446.
18. Inukai T, Harai N, Nakagawa Y, Hosokawa T, Antoku A, Muroi Y, Ogiwara M, Tsuchiya K. Subclinical Cushing's Disease with High-Molecular-Weight Forms of Adrenocorticotropic Hormone Production. *Case Rep Endocrinol*. 2024;2024:8721614. doi: 10.1155/2024/8721614.
19. Chanson P, Raverot G, Castinetti F, Cortet-Rudelli C, Galland F, Salenave S. Management of clinically non-functioning pituitary adenoma. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2015; 76:239-47. doi: 10.1016/j.ando.2015.04.002.
20. Coscia K, Verrienti M, Di Dalmazi G, Zatelli MC. Who and how to screen for endogenous hypercortisolism in adrenal and pituitary incidentaloma. *J Endocrinol Invest*. 2025; 48(Suppl 1):63-71. doi: 10.1007/s40618-024-02456-6. Erratum in: *J Endocrinol Invest*. 2025 Apr;48(Suppl 1):73. doi: 10.1007/s40618-024-02489-x.
21. Drummond J, Roncaroli F, Grossman AB, Korbonits M. Clinical and Pathological Aspects of Silent Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104:2473-89. doi: 10.1210/jc.2018-00688.
22. Gabalec F, Beranek M, Netuka D, Masopust V, Nahlovsky J, Cesak T et al. Dopamine 2 receptor expression in various pathological types of clinically non-functioning pituitary adenomas. *Pituitary*. 2012; 15:222-6. doi: 10.1007/s11102-011-0316-1.

23. De Herdt C, Philipse E, De Block C. ENDOCRINE TUMOURS: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185:R65-R74. doi: 10.1530/EJE-21-0162.
24. Shimon I, Adnan Z, Hirsch D, Duskin-Bitan H, Akirov A. Subclinical acromegaly: to treat or not to treat? *Endocr J.* 2022; 69:1323-28. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0066.
25. Carosi G, Malchiodi E, Ferrante E, Sala E, Verrua E, Profka E, et al. Hypothalamic-Pituitary Axis in Non-Functioning Pituitary Adenomas: Focus on the Prevalence of Isolated Central Hypoadrenalism. *Neuroendocrinology.* 2015; 102:267-73. doi: 10.1159/000430815.
26. Vaninetti NM, Clarke DB, Zwicker DA, Yip CE, Tugwell B, Doucette S, et al. A comparative, population-based analysis of pituitary incidentalomas vs clinically manifesting sellar masses. *Endocr Connect.* 2018; 7:768-76. doi: 10.1530/EC-18-0065.
27. Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Drummond J, Gurnell M, et al. Changing the Name of Diabetes Insipidus: A Position Statement of the Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 108:1-3. doi: 10.1210/clinem/dgac547.
28. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:273-88. doi: 10.1210/jc.2010-1692.
29. Marques P, Sagaribay A, Tortosa F, Neto L, Tavares Ferreira J, Subtil J, et al. Multidisciplinary Team Care in Pituitary Tumours. *Cancers (Basel).* 2024; 16:950. doi: 10.3390/cancers16050950.
30. Grayson JW, Nayak A, Winder M, Jonker B, Alvarado R, Barham H, et al. Multidisciplinary Team Care in the Surgical Management of Pituitary Adenoma. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2021; 82:295-302. doi: 10.1055/s-0039-1700498.
31. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, et al. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2023; 19:722-40. doi: 10.1038/s41574-023-00886-5. Erratum in: *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Jan; 20(1):62. doi: 10.1038/s41574-023-00916-2.
32. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9:847-75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
33. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al; Acromegaly Consensus Group. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary.* 2024; 27:7-22. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1. Erratum in: *Pituitary.* 2024; 27:88. doi: 10.1007/s11102-023-01373-w.
34. Buchfelder M, Zhao Y. Surgical treatment of non-functioning pituitary tumors. In *Book: Reference Module in Biomedical Sciences.* 2025. doi:10.1016/B978-0-443-13825-6.00196-5.
35. Hussein Z, Grieve J, Dorward N, Miszkil K, Kosmin M, Fersht N, et al. Non-functioning pituitary macroadenoma following surgery: long-term outcomes and development of an optimal follow-up strategy. *Front. Surg.* 2023; 12:10:1129387. doi: 10.3389/fsurg.2023.1129387



REVISIÓN / REVIEW

Avances en el enfrentamiento diagnóstico y terapéutico de la acromegalia

Acromegaly: advances in diagnosis and therapeutic approach

Francisco J. Guarda^{a,b}✉, Flavia Nilo^{a,b}, Pablo Villanueva^{b,c}.

^a Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^b Programa de Tumores Hipofisarios y Endoscopia Endonasal de Base de Cráneo, Red de Salud UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

^c Departamento de Neurocirugía, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 10/04/2025

Aceptado: 04/07/2025

Keywords:

Acromegaly; Pituitary Tumors; Somatostatin Analogues; Transsphenoidal Resection; Radiation Therapy; Pituitary Centers of Excellence.

Palabras clave:

Acromegalia; Tumores Hipofisarios; Análogos de Somatostatina; Resección Transesfenoidal; Radioterapia; Centros Pituitarios de Excelencia.

RESUMEN

La acromegalia es una enfermedad infrecuente, habitualmente causada por tumores benignos secretores de hormona de crecimiento en la glándula hipófisis y que generan efectos multisistémicos y aumento de la morbimortalidad. En esta revisión, buscamos mostrar los últimos avances en el manejo médico de pacientes con esta patología, el cual debe ser individualizado y llevado a cabo por equipos multidisciplinarios especializados en patología hipofisaria. La cirugía por operadores experimentados sigue siendo la alternativa de primera línea en la gran mayoría de los casos. En pacientes con enfermedad persistente existen alternativas terapéuticas como la radioterapia/radiocirugía, nueva cirugía y fármacos orientados a distintos *targets* moleculares (análogos de somatostatina de primera y segunda generación, agonistas dopaminérgicos, antagonistas del receptor de hormona de crecimiento, entre otros). La terapia multimodal, es decir, la combinación de varias de estas alternativas logra altas tasas de remisión y debe ser seleccionada en forma individualizada, utilizando para su elección parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos. Esto permite evitar o minimizar complicaciones a largo plazo y, por ende, mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad.

ABSTRACT

Acromegaly is a rare disorder, primarily caused by benign growth hormone-secreting tumors of the pituitary gland, leading to multisystemic complications and increased morbidity and mortality. This review aims to show the most updated advances in its management, which should be individualized and conducted by specialized multidisciplinary teams with expertise in pituitary disorders. Surgery, when performed by experienced surgeons, remains the first-line treatment in most cases. For patients with persistent disease, alternative therapeutic options include radiation, repeat surgery, and

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: fjguarda@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.07.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



pharmacological agents targeting different molecular pathways, such as first and second-generation somatostatin analogs, dopamine agonists, and growth hormone receptor antagonists, among others. A multimodal treatment approach, combining multiple therapeutic strategies, has been shown to achieve high remission rates. Treatment selection should be tailored based on clinical, biochemical, radiological, and histological parameters to optimize outcomes, minimize long-term complications, and ultimately improve patients' quality of life.

INTRODUCCIÓN

La acromegalia es una enfermedad causada habitualmente por adenomas o tumores neuroendocrinos de origen adenohipofisario (PitNETs) productores de hormona de crecimiento (GH) en forma autónoma^{1,2}. En un porcentaje menor al 1% de los casos, la enfermedad puede ser causada por tumores ectópicos secretores de GH o de su hormona liberadora (GHRH)³. Sus efectos son multisistémicos y su presencia aumenta la morbimortalidad de quienes la padecen, especialmente de causa cardiovascular^{1,2,4}. El diagnóstico precoz es clave en la prevención de complicaciones; sin embargo, una importante demora en el diagnóstico ha sido descrita en múltiples estudios debido a la gradualidad de los cambios físicos asociados a la enfermedad. El manejo oportuno y por equipos especializados en el manejo de estos pacientes (también conocidos como Pituitary Tumor Centers of Excellence o PTCOE) permite reducir el riesgo de patologías secundarias al exceso de GH y del factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1) y, además, mejorar la calidad de vida^{2,5}. El uso de terapias multimodales por equipos multidisciplinarios experimentados se ha establecido como la forma de manejo de elección, permitiendo lograr el control de la enfermedad en más del 90% de los pacientes¹. En esta revisión, buscamos mostrar los últimos avances en el manejo médico de pacientes con acromegalia, destacando la importancia de la interdisciplinariedad en la planificación de las terapias.

ALGUNOS CONCEPTOS SOBRE DIAGNÓSTICO Y REMISIÓN

Para el diagnóstico es imprescindible un alto nivel de sospecha, no solamente entre endocrinólogos, sino también en todo el equipo de salud. Cambios acrales como el crecimiento de manos y pies, cambios faciales, alteraciones dentales y prognatismo, como también el desarrollo de patologías crónicas sin una clara causa o de difícil manejo (como diabetes mellitus, hipertensión arterial, apnea e hipopnea del sueño, entre otros) deben alertar a los equipos de salud para realizar el tamizaje necesario⁶.

Debido a la alta fluctuación en la concentración de GH en ayuno, el diagnóstico se basa en la medición de IGF-1. Concentraciones de este parámetro sobre 1,3 veces el límite superior de referencia del ensayo (xULN) asociado a signos y síntomas clínicos sugerentes, confirman el diagnóstico y motivan la rea-

lización de resonancia magnética de silla turca (RMST) para la localización del tumor y posterior inicio del tratamiento. En casos de duda diagnóstica, el *gold-standard* es la prueba de supresión con 75 g de glucosa con medición de 5 muestras de GH. La hiperglicemia induce una disminución de la liberación de GH, por lo que la ausencia de supresión con valores sobre 0,4 µg/l en todas las mediciones de esta prueba confirman el diagnóstico⁷.

Es importante destacar que hay factores que pueden incidir en el rendimiento de estos exámenes con falsos positivos y negativos. El uso de estrógenos orales puede generar disminución de los niveles de IGF-1 y elevación de los valores de GH, mediante la inducción de resistencia hepática a la acción de la GH. La evaluación de éste y otros factores confundentes es especialmente relevante en los casos de duda diagnóstica⁷.

Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento inicial de elección es quirúrgico, siendo la experiencia del neurocirujano uno de los factores más importantes para el éxito de éste, como también el manejo multidisciplinario con equipos dedicados al área^{5,8}. El objetivo es lograr la remisión de la enfermedad, que se define como la normalización de los niveles de IGF-1 a valores dentro de los rangos de referencia para sexo y edad luego de los 2 ó 3 meses de la cirugía⁷.

En forma concomitante al diagnóstico, se deben iniciar estudios relacionados a las comorbilidades asociadas al exceso de GH². Diversas manifestaciones clínicas son causadas por los efectos del exceso de GH y de IGF-1 sobre los distintos tejidos, como por ejemplo el aumento de la resistencia a la insulina (hiperglicemia), el incremento de la reabsorción de sodio a nivel renal (hipertensión arterial), generación de edema y acumulación de matriz amorfa en tejidos blandos (apnea del sueño), promoción de mecanismos anabólicos sobre algunos órganos (hipertrofia ventricular y pólipos colónicos) y alteraciones en el remodelado óseo y cartilaginoso (osteoporosis y artrosis)⁹.

En las siguientes secciones, detallaremos aspectos relacionados a la terapia multimodal de los pacientes con acromegalia, centrándonos en el manejo médico endocrinológico y las nuevas alternativas terapéuticas que se encuentran en estudio.

TERAPIA QUIRÚRGICA

La inmensa mayoría de las cirugías se realizan a través de un acceso transesfenoidal, ingresando por la nariz. Existen dos técnicas de resección transesfenoidal: endoscópica y microscópica. La endoscopia permite mayor visualización y manipulación de estructuras selares y paraselares gracias a la ductilidad del endoscopio dentro de la silla turca. Si bien es complejo diseñar estudios que permitan comparar perfectamente ambas técnicas, la evidencia parece favorecer la endoscopia especialmente en tumores de mayor tamaño o con mayor invasión a estructuras vecinas¹⁰. De esta forma, la endoscopia endonasal en manos experimentadas es actualmente la técnica de elección en PTCOEs. Segundas (o terceras) cirugías tienden a tener menor efectividad y la necesidad de administración de terapias médicas en estos pacientes significa una carga importante, tanto física como emocional, para los pacientes y para el sistema de salud en general^{1,11}.

Dentro de los factores que predicen una menor respuesta a la terapia quirúrgica, destacan el mayor tamaño del tumor, la invasión a senos cavernosos, menor edad de presentación y mayores niveles de GH e IGF-1 previo a la cirugía⁴. En un estudio de la Pituitary Society liderado por A. Giustina en que se revisaron los estándares de cuidado en los PTCOEs, se mostraron tasas promedio de remisión quirúrgica - en manos expertas - de 77,3% para microadenomas y 49% para macroadenomas⁵.

Si bien en Chile la acromegalia se encuentra cubierta por el Programa de Garantías Explícitas en Salud (GES), es necesario establecer centros de derivación a nivel nacional que cumplan con los requisitos para conformar un PTCOE. Esto permitiría un manejo más eficiente de estos casos, optimizando los resultados y evitando mayores gastos en salud.

RADIOTERAPIA/RADIOCIRUGÍA

El uso de radiación en el control de tumores se encuentra ampliamente difundida en múltiples áreas de la medicina. Inicialmente, la radioterapia convencional involucraba dosis mayores de radiación en múltiples sesiones, con lo que se irradiaba una zona más amplia, con el consiguiente riesgo potencial de daño a estructuras vecinas. La radiocirugía estereotáxica permite concentrar el efecto a nivel celular en forma controlada, lo que es especialmente importante para evitar complicaciones como el daño actínico al quiasma¹². En pacientes con acromegalia, la radiocirugía se reserva para casos con progresión tumoral o falta de respuesta a pesar de terapia quirúrgica y médica óptimas⁴. La radiación permite control estructural en más del 90% de los casos; sin embargo, el control de la actividad secretora presenta menor éxito, con resultados variables que oscilan alrededor del 50% y pueden demorar hasta 10 años en hacerse manifiestos^{4,12}. Como efecto adverso, se ha descrito como compli-

cación el hipopituitarismo en alrededor del 20 al 50% de los casos, aumentando con el paso del tiempo, lo que obliga a seguimiento endocrinológico de la función hipofisaria normal por el resto de la vida del paciente^{4,13}. La lesión de nervios craneanos es menos frecuente con técnicas más modernas, al igual que el riesgo de accidente vascular, daño frontal y temporal o la aparición de segundas neoplasias a raíz del daño actínico en tejido circundante¹³.

TERAPIA MÉDICA

Existe consenso en que la terapia médica se reserva para pacientes que no han logrado remisión con la cirugía utilizada como terapia primaria. Las guías internacionales no recomiendan el uso de fármacos preoperatorios (especialmente análogos de somatostatina de primera generación [fgSRL]), aunque existe cierta evidencia a favor de su uso en pacientes con macroadenomas invasores para mejorar los resultados de la resección quirúrgica, especialmente en centros con menor experiencia quirúrgica¹⁴. También, podría plantearse eventualmente como tratamiento primario en pacientes que no son candidatos quirúrgicos por presencia de comorbilidades avanzadas o descompensadas, especialmente cardiovasculares¹³. A continuación, comentaremos las alternativas más utilizadas y mencionaremos las nuevas opciones en estudio (tabla 1).

Análogos de somatostatina de primera generación: son fármacos ampliamente utilizados, los cuales se unen a los receptores de somatostatina situados en la membrana celular de los somatotropos, teniendo un efecto inhibitorio sobre la replicación celular y la secreción de GH¹³. Existen formulaciones de primera generación inyectables (octreotida, de acción corta y larga, y lanreotida) y orales (octreotida oral de administración diaria). La diferencia entre las distintas generaciones radica en la afinidad sobre alguno de los cinco subtipos principales del receptor de somatostatina (SSTR), siendo los de primera generación aquellos con mayor afinidad por el SSTR2¹³.

La octreotida inyectable de acción corta es muy poco utilizada como medida terapéutica, dada su corta vida media y necesidad de administración parenteral varias veces al día. Las de acción larga, octreotida LAR (20 y 30 mg) y lanreotida (60 a 120 mg) de administración mensual, tienen amplia evidencia en el uso en pacientes con acromegalia. Para este fin es necesaria la medición de IGF-1 al final del ciclo de inyección, con ajustes no antes de 3 meses desde iniciado el fármaco⁷. La efectividad de lanreotida y octreotida LAR son similares, logrando control bioquímico de enfermedad entre el 30 y 55% de los pacientes y tumoral entre el 30 y 53%^{4,15,16}. Dentro de los efectos adversos más frecuentes en estos pacientes se cuentan la hiperglicemia, coleditiasis y malestar en el sitio de punción⁴. Algunos estudios han mostrado beneficio en el uso de dosis mayores de lanreotida (180 mg) o en ciclos más cortos (3 semanas), logrando mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan la remisión bioquímica¹⁷.

Fármaco	Dosis habitual de uso	Efectividad	Efectos adversos	Escenario clínico recomendado
Análogos de somatostatina de primera generación (fgSRL): octreotida LAR y lanreotida	Octreotida LAR 10-30 mg/mes IM o Lanreotida 60-120 mg/mes SC	Control bioquímico y tumoral ~30-50%	Molestias gastrointestinales, colelitiasis, hiperglicemia	Primera línea en la mayoría de los casos. Ausencia de predictores de mala respuesta.
Análogo de somatostatina de segunda generación: pasireotida (PAS)	40-60 mg/mes IM	25 a 37% de los que fallan a terapia con fgSRL	Alto riesgo de hiperglicemia/diabetes, otros similares a fgSRL	Predictores de mala respuesta a fgSRL con remanente significativo o ausencia de respuesta a fgSRL. Búsqueda de control tumoral.
Agonista dopaminérgico: cabergolina (CAB)	0,5-5 mg/semana VO	34% en metaanálisis	Náuseas, ortostatismo, cefalea, trastornos psiquiátricos	Pacientes con IGF-1 <1,5 xULN.
Antagonista del receptor de GH: pegvisomant (PEGV)	10-40 mg/día SC	~60-70% de control en estudios "vida real"	Elevación transaminasas, lipohipertrofia sitio de punción	Mala respuesta a otras terapias, ausencia de remanente significativo, hiperglicemia asociada.
fgSRL+CAB	Antes descritas	Hasta 52%	Efectos combinados de cada uno	Pacientes con respuesta bioquímica parcial a fgSRL.
fgSRL+PEGV	Antes descritas	Alta tasa de control (~97%)	Efectos combinados	Resistencia bioquímica a fgSRL e hiperglicemia. Combinación permite reducir dosis de PEGV.
PAS+PEGV	Antes descritas	Buena respuesta (pocos estudios)	Hiperglicemia y elevación transaminasas	Resistencia a otras terapias, crecimiento tumoral a pesar de terapias estándar (incluso RT).

Abreviaciones: IM: intramuscular; SC: subcutáneo; VO: vía oral; xULN: veces sobre el límite superior normal; RT: radioterapia/radiocirugía.

Tabla 1. Terapias médicas disponibles para el tratamiento de la acromegalia.

La octreotida oral ha surgido como una alternativa para pacientes que no desean recibir inyecciones en forma mensual¹⁸. Su farmacocinética ha demostrado alcanzar concentraciones plasmáticas similares que las formulaciones subcutáneas o intramusculares¹⁹. El estudio MPOWERED demostró no-inferioridad al comparar octreotida oral con formulaciones parenterales clásicas²⁰. La extensión de este estudio demostró seguridad y efectividad a largo plazo y, en una revisión de su uso en vida real, se evidenció disminución de los síntomas "breakthrough" (por pérdida de efecto dentro de un ciclo de administración) especialmente hacia el final del período de inyección¹⁸. Así, su uso se recomienda en pacientes que hayan respondido a formulaciones parenterales, pero que prefieran su uso oral o tengan síntomas por probable disminución de la concentración plasmática del fármaco.

Existen algunos factores que predicen mala respuesta a fgSRL como la hiperintensidad del tumor en secuencia T2 de la RMST, la que se correlaciona con una histología de granularidad escasa de las células somatotropas tumorales y a menor expresión de SSTR2²¹. La baja expresión de E-cadherina también se ha asociado a menor presencia del SSTR2²². De igual modo, se ha descrito que variantes patogénicas de los genes *AIP* (uno de los responsables de las variantes familiares de tumores hipofisarios aislados)

y *GPR101* (descrito en acrogigantismos ligados al cromosoma X) se asocian a menor respuesta, como también la edad de presentación menor de 40 años (probablemente, por mayor prevalencia de estas variantes patogénicas)⁴.

Agonistas dopaminérgicos: al compartir un origen común con los lactotropos, los somatotropos expresan en su superficie receptores de dopamina, por lo que el uso de agonistas dopaminérgicos tiene un rol en el tratamiento. El uso de cabergolina (CAB) como monoterapia ha mostrado en un metaanálisis una efectividad de alrededor de un 34%, siendo mejor la respuesta a menor concentración de IGF-1 (menos de 1,5 xULN) y es independiente de la expresión de prolactina en la inmunohistoquímica o de la concentración plasmática de ésta²³. La combinación con fgSRL puede alcanzar un 52% de respuesta bioquímica²³. Las dosis utilizadas fluctúan desde los 0,5 a 5 mg a la semana y sus efectos adversos son similares a los que se ven en pacientes con prolactinoma, como mareos, ortostatismo, cefalea o manifestaciones psiquiátricas⁴.

Antagonista del receptor de hormona de crecimiento: a diferencia de los fgSRL, este fármaco actúa sobre la generación de IGF-1, impidiendo la activación del receptor de GH a nivel hepático y sistémico. El pegvisomant (PEGV) es la forma comercial disponi-

ble, el cual corresponde a una molécula PEGilada (conjugación de la droga a moléculas de polietilenglicol, lo que disminuye su degradación en plasma), inhibiendo funcionalmente la dimerización del receptor y, por ende, impidiendo su acción²⁴. No tiene efecto inhibitorio sobre los somatotropos tumorales, por lo que teóricamente podrían aumentar el riesgo de crecimiento tumoral, lo que se ha demostrado en sólo un 7,1% de los casos²⁵. La dosis recomendada va de los 10 a los 40 mg al día por vía subcutánea. Su efectividad en estudios clínicos se ha reportado en hasta un 100% de los pacientes; sin embargo, estudios en "vida real" han mostrado control de enfermedad en alrededor de un 60-70%^{4,25}. Dentro de los factores que disminuyen su efectividad fuera de los estudios clínicos se encuentra la imposibilidad de uso de dosis óptimas por costo o adherencia a la administración diaria²⁵. Como beneficio agregado, se ha descrito una disminución leve en glicemia y hemoglobina glicosilada, independiente del control de enfermedad⁴. Entre los efectos adversos destaca la elevación de transaminasas hepáticas (no se ha reportado insuficiencia hepática), lipohipertrofia del sitio de punción y caída bajo concentraciones normales de la IGF-1. Su combinación con fgSRL podría alcanzar respuestas superiores al 97% en algunos estudios; sin embargo, ambos son fármacos de alto costo²⁶, por lo que debería considerarse la combinación en aquellos pacientes con respuesta parcial a fgSRL, con un remanente significativo y trastornos glicémicos²⁷. De igual modo, se ha analizado la combinación de PEGV y agonistas dopaminérgicos, pero la evidencia es escasa⁴. El uso de PEGV de primera línea podría plantearse en pacientes con predictores de mala respuesta a fgSRL, con ausencia de remanente (o muy pequeños) y con trastornos glicémicos. En Chile se encuentra disponible el fármaco para su uso pero aún no ha sido incorporado a las canastas GES (correspondiente a Garantías Explícitas en Salud, un conjunto de beneficios garantizados por ley que aseguran el acceso a tratamientos para problemas de salud específicos en Chile), por lo que su utilización se restringe a casos específicos en que se ha solicitado autorización a los Servicios de Salud, a entidades previsionales o cuando es financiado directamente por el paciente.

Análogos de somatostatina de segunda generación: a diferencia de los fgSRL, la pasireotida LAR (PAS, 40 a 60 mg) presenta acción multirreceptor, especialmente sobre el SSTR5. El estudio pivotal, PAOLA, demostró su efectividad entre pacientes que no respondieron al uso de fgSRL, mostrando respuesta bioquímica en alrededor de un 25% de éstos (37% en la extensión de este estudio) y estructural entre un 10 y 18% de estos pacientes^{28,29}. Podría ser considerado de primera línea en pacientes con mayor expresión de SSTR5 que SSTR2 o con factores de mala respuesta a fgSRL como hiperintensidad en RMST o una histología escasamente granular. Entre los efectos adversos destaca el riesgo de hiperglicemia, que puede alcanzar un 70% de los pacientes, siendo mayor el riesgo si presentan hiperglicemia previa al inicio de su uso^{13,28}.

Nuevos fármacos en desarrollo:

a. Paltusotine: molécula no peptídica con acción sobre SSTR2 por vía oral³⁰. En los estudios ACROBAT Edge y PATHFINDER-1 se demostró que esta droga logra mantener en un 83% los niveles de IGF-1 en pacientes que recibían previamente fgSRL, disminuyendo su efecto en aquellos que usaban terapias combinadas^{31,32}. En aquellos vírgenes a tratamiento, 42,5% presentaron respuesta bioquímica³⁰. Los efectos adversos fueron similares a los presentes en pacientes usuarios de fgSRL.

b. Otras presentaciones de fgSRL:

a. Octreotida subcutánea de depósito (CAM2029): esta formulación, similar a la ya disponible en forma intramuscular, permite administración subcutánea mensual, lo que facilitaría la autoadministración por el paciente. Estudios aún iniciales, pero habría respuesta similar a fgSRL tradicionales³⁰.

b. Lanreotida de acción prolongada: formulación intramuscular de mayor dosis que permitiría administración en períodos más prolongados (aproximadamente cada 12 semanas). Estudios iniciales han mostrado resultados promisorios³³.

c. Acetato de octreotida encapsulada (MTD 201): tecnología que permite encapsular la molécula en microsferas bio-reabsorbibles, lo que generaría menos reacciones en el sitio de administración intramuscular³⁰.

c. Nuevos antagonistas GH:

a. Sit 1-binding helix (S1H): péptido que emula el sitio de unión de GH a su receptor. Estudios *in vitro* e *in silico* han mostrado disminución de la cascada post-receptor^{30,34}.

b. ALXN2420 (ex AZP 3813): pequeño péptido antagonista del receptor de GH, ha sido probado en estudios animales con reducción de IGF-1 y podría ser usado como terapia complementaria al uso de fgSRL^{30,35}.

d. Otros agonistas de SSTR:

a. Somatoprim: molécula con afinidad moderada a SSTR2, SSTR4 y SSTR5. Estudios fase 1 antiguos de administración subcutánea han mostrado reducción de la secreción de GH, sin efecto sobre insulina³⁶.

b. AP-102: con afinidad por SSTR2 y SSTR5 pero no a SSTR1 ni SSTR3, el cual también tendría efecto nulo sobre secreción de insulina³⁰. Su administración es subcutánea.

c. GT 02037: corresponde a una molécula de somatostatina glicosilada, lo que le otorgaría mayor estabilidad y afinidad por todos los receptores³⁰. Su administración es subcutánea.

e. Oligonucleótidos antisentido: corresponden a secuencias nucleotídicas de hebra simple de administración subcutánea que se unen a RNA mensajero del receptor de GH, impidiendo su traducción. Resultados iniciales de ATL1103 mostraron dis-

minución de IGF-1, pero no se han publicado nuevos resultados desde 2021³⁰.

Elección individualizada de la terapia:

Las características de cada fármaco han llevado a establecer escenarios clínicos óptimos para el uso de cada una de ellas, permitiendo una elección individualizada de la terapia (tabla 1). Un estudio reciente (ACROFAST) recomienda la realización de pruebas de respuesta a octreotida de acción corta, medición de la hiperintensidad en T2 en la RMST y de parámetros inmunohistoquímicos como la expresión de SSTR2, SSTR5 y E-cadherinas antes de seleccionar el fármaco más adecuado, logrando mejorar la tasa de remisión²².

En consideración a lo expuesto en las secciones anteriores, recomendamos la elección de terapia individualizada, tomando en cuenta factores específicos de cada paciente. De esta forma, en pacientes con enfermedad persistente y concentraciones de IGF-1 <1,5 xULN, la CAB podría ser una alternativa razonable, económica y efectiva. Si IGF-1 >1,5 xULN, se deben tomar en cuenta otras consideraciones, como la presencia de factores predictores de mala respuesta a fgSRL, remanente tumoral o hiperglicemia/diabetes mellitus. Si bien los factores predictores disminuyen la probabilidad de remisión con fgSRL, se podría iniciar tratamiento directamente con PAS o probar fgSRLs por períodos acotados y ajustar según respuesta. La presencia de remanente no resecable debe motivar el uso de fármacos con acción antitumoral como

fgSRL, PAS, CAB o combinación de fármacos. En pacientes con hiperglicemia, el PAS presenta alto riesgo de progresión, por lo que el PEGV surge como alternativa más adecuada, al igual que en pacientes con enfermedad persistente y sin remanente tumoral.

Ante pacientes con remanentes extensos susceptibles de resección (ausencia de invasión a estructuras vecinas), una segunda cirugía en manos expertas podría ser la terapia de elección. La radiocirugía juega un rol importante en aquellos pacientes con enfermedad persistente y remanentes invasores o imposibilidad de mantener control bioquímico con terapia médica óptima.

CONCLUSIONES

La acromegalia es una condición médica que ha tenido grandes avances en las últimas décadas, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. En esta revisión hemos podido mostrar los avances terapéuticos, destacando la necesidad de equipos multidisciplinarios con conocimiento profundo del tema y experiencia clínica. En casos en que la cirugía no logra control adecuado, la terapia multimodal ha surgido como la alternativa de elección, la cual incluye nueva cirugía, terapia médica con fármacos que tienen targets moleculares diversos y radioterapia o radiocirugía. La elección de la terapia médica debe ser individualizada según el escenario clínico, optimizando los recursos e intentando reducir el tiempo de exposición del paciente a niveles aumentados de GH.

Conflictos de interés:

FG: honorarios recibidos por charla sobre anatomía patológica en acromegalia por Sanofi. FN y PV: sin conflictos de interés para este manuscrito.

Fuentes de financiamiento: ninguna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ghajar A, Jones PS, Guarda FJ, Faje A, Tritos NA, Miller KK, et al. Biochemical Control in Acromegaly With Multimodality Therapies: Outcomes From a Pituitary Center and Changes Over Time. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):e532-e543. doi: 10.1210/clinem/dgz187
- Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nature Reviews Disease Primers.* 2019;5(1):20. doi: 10.1038/s41572-019-0071-6
- Fainstein-Day P, Ullmann TE, Dalurzo MCL, Sevlever GE, Smith DE. The clinical and biochemical spectrum of ectopic acromegaly. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(3):101877. doi: 10.1016/j.beem.2024.101877
- Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(11):804-826. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00244-3
- Giustina A, Uygur MM, Frara S, Barkan A, Biermasz NR, Chanson P, et al. Standards of care for medical management of acromegaly in pituitary tumor centers of excellence (PTCOE). *Pituitary.* 2024;27(4):381-388. doi: 10.1007/s11102-024-01397-w
- Adelman DT, Liebert KJ, Nachtigall LB, Lamerson M, Bakker B. Acromegaly: the disease, its impact on patients, and managing the burden of long-term treatment. *Int J Gen Med.* 2013;6:31-38. doi: 10.2147/ijgm.S38594
- Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary.* 2024;27(1):7-22. doi: 10.1007/s11102-023-01360-1
- Goyal-Honavar A, Sarkar S, Asha HS, Kapoor N, Thomas R, Balakrishnan R, et al. Impact of Experience on Outcomes After Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Acromegaly. *World Neurosurg.* 2021;151:e1007-e1015. doi: 10.1016/j.wneu.2021.05.030

9. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DST, Fleseriu M. Systemic Complications of Acromegaly and the Impact of the Current Treatment Landscape: An Update. *Endocr Rev.* 2019;40(1):268-332. doi: 10.1210/er.2018-00115
10. Guinto G, Guinto-Nishimura GY, Uribe-Pacheco R, Sangrador-Deitos MV, Villanueva-Castro E, García-Iturbide R, et al. Surgical outcomes in patients with acromegaly: Microscopic vs. endoscopic transsphenoidal surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024;38(4):101879. doi: 10.1016/j.beem.2024.101879
11. Gasco V, Prencipe N, Cuboni D, Valardo E, Sibilla M, Aversa LS, et al. Diagnostic delay, older age, and hormonal levels at diagnosis affect disease burden and mortality in acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2025;48(4):919-929. doi: 10.1007/s40618-024-02519-8.
12. Mathieu D, Kotecha R, Sahgal A, De Salles A, Fariselli L, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for secretory pituitary adenomas: systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society practice recommendations. *J Neurosurg.* 2022;136(3):801-812. doi: 10.3171/2021.2.Jns204440
13. Ershadinia N, Tritos NA. Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(2):333-346. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.11.007
14. Papaioannou C, Druce M. Preoperative medical treatments and surgical approaches for acromegaly: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;98(1):14-31. doi: 10.1111/cen.14790
15. Colao A, Auriemma RS, Pivonello R, Kasuki L, Gadelha MR. Interpreting biochemical control response rates with first-generation somatostatin analogues in acromegaly. *Pituitary.* 2016;19(3):235-247. doi: 10.1007/s11102-015-0684-z
16. Carmichael JD, Bonert VS, Nuño M, Ly D, Melmed S. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1825-1833. doi: 10.1210/jc.2013-3757
17. Giustina A, Mazziotti G, Cannavò S, Castello R, Arnaldi G, Bugari G, et al. High-Dose and High-Frequency Lanreotide Autogel in Acromegaly: A Randomized, Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2454-2464. doi: 10.1210/jc.2017-00142
18. Fleseriu M, Nachtigall LB, Samson SL, Melmed S. Oral octreotide capsules for acromegaly treatment: application of clinical trial insights to real-world use. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2024;19(4):367-375. doi: 10.1080/17446651.2024.2363540
19. Tuvia S, Atsmon J, Teichman SL, Katz S, Salama P, Pelled D, et al. Oral octreotide absorption in human subjects: comparable pharmacokinetics to parenteral octreotide and effective growth hormone suppression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2362-2369. doi: 10.1210/jc.2012-1179
20. Fleseriu M, Molitch M, Dreval A, Pokramovich Y, Bondar I, Poteshkin Y, et al. MPOWERED Trial Open-Label Extension: Long-term Efficacy and Safety Data for Oral Octreotide Capsules in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(12):3214-3222. doi: 10.1210/clinem/dgad365
21. Ilie MD, Tabarin A, Vasiljevic A, Bonneville JF, Moreau-Grangé L, Schillo F, et al. Predictive Factors of Somatostatin Receptor Ligand Response in Acromegaly—A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(11):2982-2991. doi: 10.1210/clinem/dgac512
22. Marques-Pamies M, Gil J, Sampedro-Nuñez M, Valassi E, Biagetti B, Giménez-Palop O, et al. Personalized Medicine in Acromegaly: The ACROFAST Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):30-40. doi: 10.1210/clinem/dgae444
23. Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1327-1335. doi: 10.1210/jc.2010-2443
24. Freda PU. Pegvisomant therapy for acromegaly. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006;1(4):489-98. doi: 10.1586/17446651.1.4.489
25. Fleseriu M, Führer-Sakel D, van der Lely AJ, De Marinis L, Brue T, van der Lans-Bussemaker J, et al. More than a decade of real-world experience of pegvisomant for acromegaly: ACROSTUDY. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):525-538. doi: 10.1530/eje-21-0239
26. Strasburger CJ, Mattsson A, Wilton P, Aydin F, Hey-Hadavi J, Biller BMK. Increasing frequency of combination medical therapy in the treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):321-329. doi: 10.1530/eje-17-0996
27. Coopmans EC, van der Lely AJ, Neggers S. Approach to the Patient With Treatment-resistant Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1759-1766. doi: 10.1210/clinem/dgac037
28. Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, Coculescu M, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-884. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70169-x
29. Colao A, Bronstein MD, Brue T, De Marinis L, Fleseriu M, Guitelman M, et al. Pasireotide for acromegaly: long-term outcomes from an extension to the Phase III PAOLA study. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):583. doi: 10.1530/eje-19-0762
30. Cristante J, Castinetti F. New treatments for acromegaly: Is a revolution underway? *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;101710. doi: 10.1016/j.ando.2025.101710
31. Gadelha MR, Gordon MB, Doknic M, Mezösi E, Tóth M, Randeva H, et al. ACROBAT Edge: Safety and Efficacy of Switching Injected SRLs to Oral Paltusotine in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):e148-e159. doi: 10.1210/clinem/dgac643
32. Gadelha MR, Casagrande A, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Snyder PJ, Guitelman MA, et al. Acromegaly Disease Control Maintained After Switching From Injected Somatostatin Receptor Ligands to Oral Paltusotine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;110(1):228-237. doi: 10.1210/clinem/dgae385
33. Neggers S, Badiu C, Biagetti B, Durand-Gasselín L, Petit A, Petrossians P, et al. Pharmacological and safety profile of a prolonged-release lanreotide formulation in acromegaly. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(12):1551-1560. doi: 10.1080/17512433.2021.1986004
34. Basu R, Nahar K, Kulkarni P, Kerekes O, Sattler M, Hall Z, et al. A novel peptide antagonist of the human growth hormone receptor. *J Biol Chem.* 2021;296:100588. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100588
35. Ravel G, Gaume X, Berardet C, Chalmeý C, Kurasaki H, Tomiyama T, et al. Additive effects of ALXN2420, a GH receptor antagonist, and octreotide on IGF1 suppression in vivo. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(3):299-307. doi: 10.1093/ajendo/lvaf043
36. Afargan M, Janson ET, Geleman G, Rosenfeld R, Ziv O, Karpov O, et al. Novel long-acting somatostatin analog with endocrine selectivity: potent suppression of growth hormone but not of insulin. *Endocrinology.* 2001;142(1):477-486. doi: 10.1210/endo.142.1.7880



REVISIÓN / REVIEW

Hiperparatiroidismo primario

Primary hyperparathyroidism

Marcelo Mardones Parga, MD^a✉

^a Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 07/05/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Primary
Hyperparathyroidism;
Parathyroid Hormone;
Hypercalcemia; Vitamin D.

Palabras clave:

Hiperparatiroidismo
Primario; Hormona
Paratiroidea; Hipercalcemia;
Vitamina D.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad endocrina que resulta de la hiperfunción de una o más glándulas paratiroides (80% y 15-20% de los casos respectivamente) y se caracteriza por la presencia de hipercalcemia asociada a parathormona (PTH) elevada o inapropiadamente normal. En la actualidad, el HPP es un cuadro principalmente asintomático por lo que se debe buscar dirigidamente en presencia de nefrolitiasis, hipercalciuria, osteoporosis o fracturas para así efectuar un correcto manejo. En el camino diagnóstico se deben descartar otras condiciones que cursan con PTH elevada como también otras causas de hipercalcemia (por ejemplo, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, uso de litio). El tratamiento definitivo es quirúrgico e implica la realización de imágenes preoperatorias localizatorias de paratiroides. Los pacientes que no califican para cirugía pueden optar a terapia médica. En este trabajo se revisarán aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos actuales del HPP.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disease resulting from hyperfunction of one or more parathyroid glands (80% and 15-20% of cases, respectively) and is characterized by the presence of hypercalcemia associated with elevated or inappropriately normal parathyroid hormone (PTH) levels. Currently, PHPT is mainly an asymptomatic condition; therefore, it should be actively sought in the presence of nephrolithiasis, hypercalciuria, osteoporosis, or fractures in order to achieve appropriate management. During the diagnostic process, other conditions that present with elevated PTH levels, as well as other causes of hypercalcemia (such as familial hypocalciuric hypercalcemia or lithium use) must be excluded. Definitive treatment is surgical and involves preoperative imaging localization of parathyroid glands. Patients who do not qualify for surgery may opt for medical therapy. This paper reviews current epidemiological, pathophysiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of PHPT.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: mmardonesp@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.011>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad endocrina caracterizada generalmente por el desarrollo de hipercalcemia asociado a niveles de paratohormona (PTH) elevados o inapropiadamente normales en relación con los valores de calcio plasmático (Ca). Es causado por una excesiva secreción de PTH producto de la hiperfunción autónoma en una o más glándulas paratiroides¹.

En este trabajo se revisarán aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos actuales del HPP.

EPIDEMIOLOGÍA

El HPP es la principal causa ambulatoria de hipercalcemia y corresponde a la tercera patología endocrina más frecuente después de la diabetes mellitus y de los trastornos tiroideos^{1,2}. En Escocia se reporta una prevalencia de 0,84% similar a lo descrito en población norteamericana^{3,4}. Respecto a la incidencia, esta ha tenido un alza sostenida en las últimas décadas llegando a triplicarse en algunas poblaciones. En EE.UU. se estima una incidencia de entre 48,3 y 50,4 por 100 000 habitantes/año. Este aumento en los casos detectados se atribuye al mayor acceso y realización de exámenes bioquímicos que miden calcemia⁵. Esto conlleva una detección mayor de personas con HPP, pero asintomáticos, hecho que es más evidente en países desarrollados. Por el contrario, las formas sintomáticas y severas de HPP son más frecuentes en regiones que están en vías de desarrollo². La enfermedad es mucho más frecuente en mujeres que en hombres

en una relación de 4:1, y especialmente en el período postmenopáusico^{1,2}. La aparición antes de los 40-45 años es inusual (alrededor del 5% de los casos), mientras que el 85% debuta después de los 50 años^{5,6}.

ETIOLOGÍA

En relación a las causas del HPP, el adenoma paratiroideo único constituye la más frecuente correspondiendo al 75-80% de los casos. Le siguen la hiperplasia glandular con un 15-20% y finalmente el carcinoma paratiroideo con menos de un 1%⁷. Alrededor del 90% de los HPP ocurren de manera esporádica en ausencia de historia familiar y sin evidencia de otras endocrinopatías⁸. En cuanto a las formas familiares o hereditarias del HPP, constituyen cerca del 10% de los casos y se heredan de forma autosómica dominante. Se clasifican en sindrómicas: neoplasia endocrina múltiple (NEM) 1, NEM 2, NEM 4 y síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular; y en aisladas: hiperparatiroidismo familiar aislado e hipercalcemia hipocalciúrica familiar⁹. No se analizarán en detalle los hiperparatiroidismos familiares dado que no es el objetivo de la revisión. En la tabla 1 se resumen las características más distintivas de éstas.

FISIOPATOLOGÍA

La síntesis y secreción de PTH está regulada por la concentración de Ca ionizado en el plasma. En condiciones normales, un aumento de calcemia, suprime rápidamente la liberación de PTH,

Síndrome	Clínica	Genes alterados
NEM 1	HPP multiglandular (95%), adenomas hipofisarios, tumores pancreáticos neuroendocrinos.	<i>MEN1</i>
NEM 2	HPP multiglandular (15%). Carcinoma medular de tiroides y Feocromocitoma.	<i>RET</i>
NEM 4	HPP por adenoma único (75%), adenomas hipofisarios, tumores pancreáticos neuroendocrinos	<i>CDKN1B</i>
Hiperparatiroidismo primario-tumor mandibular	HPP (95%) fibromas osificantes mandibulares (25-50%).	<i>CDC73</i>
Hiperparatiroidismo familiar aislado	HPP de forma exclusiva.	<i>GCM2</i>
Hiperparatiroidismo primario grave neonatal	Hipercalcemia grave, deformidades óseas, fracturas, distress respiratorio	<i>CaSR</i>
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	HPP leve, asintomático, junto con hipocalciuria (razón Ca/Cr en orina <0,01)	<i>CaSR</i>

Tabla 1. Principales formas hereditarias de hiperparatiroidismo primario. Datos extraídos de Minisola, et al. (2022)⁵ y English, et al. (2024)⁹.

Abreviaciones: NEM: neoplasia endocrina múltiple; HPP: hiperparatiroidismo primario; MEN1: *multiple endocrine neoplasia type 1*, RET: *rearranged during transfection*; CDKN1B: *cyclin dependent kinase inhibitor 1B*; CDC73: *cell division cycle 73*; GCM2: *glial cells missing transcription factor 2*; CaSR: *calcium sensing receptor*.

mientras que una disminución en la concentración sérica de Ca estimula su secreción⁷. Esta regulación es llevada a cabo por las células principales de las glándulas paratiroides que expresan un receptor transmembrana acoplado a la proteína G conocido como receptor-sensor de calcio (RSCa). Cuando el Ca está bajo, disminuye la activación de RSCa, lo que estimula la síntesis y secreción de la PTH, la cual a su vez actúa sobre sus órganos diana: huesos, riñón e indirectamente en el tracto gastrointestinal¹⁰.

La PTH, a nivel óseo, estimula indirectamente la resorción ósea mediante activación de osteoclastos, lo que libera Ca y fósforo (P) a la circulación. En las nefronas, aumenta la reabsorción de Ca y disminuye la de P, además de incrementar la actividad de 1- α -hidroxilasa, enzima que convierte el 25-hidroxicolecalciferol (25-(OH)D) en 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)2D), la forma activa de la vitamina D. Esta última aumenta la expresión de canales de Ca en el intestino fomentando su absorción^{10,11}.

En el HPP, los mecanismos de regulación de la secreción de PTH se alteran, en parte, por una disminución en la expresión o función del RSCa. En algunos casos, esta alteración se asocia a modificaciones epigenéticas o mutaciones en genes como MEN1 o CDC73. La reducción de la señalización intracelular mediada por RSCa favorece una secreción inadecuadamente elevada de PTH¹².

Las consecuencias clínicas de una exposición prolongada a niveles elevados de PTH afectan varios sistemas. A nivel óseo, se produce pérdida de masa ósea, especialmente en huesos con predominio de componente cortical, como el tercio distal del radio y la cadera, con menor impacto en el hueso trabecular. Esto contribuye al mayor riesgo de fracturas en estos pacientes¹³. A nivel renal, la PTH aumenta la reabsorción tubular de Ca y estimula la producción de vitamina D activa, lo que favorece una mayor absorción intestinal de Ca. Esto puede llevar a hipercalcemia, y el aumento del flujo urinario de Ca aumenta el riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis^{14,15}.

CLÍNICA

La forma de presentación del HPP ha cambiado notoriamente en los últimos 50 años. Los primeros registros publicados por Albright en la década de 1930, describían una enfermedad sintomática y severa con fracturas, afectación renal grave, osteítis fibrosa quística, y nefrolitiasis recurrente¹⁶. Sin embargo, en las últimas décadas el perfil del paciente con HPP ha ido cambiando y al diagnóstico la mayoría de ellos son asintomáticos (85%), especialmente en los países desarrollados. Esto se explica principalmente por el aumento en la medición automatizada de calcemia^{2,8}. Las manifestaciones clínicas del HPP son consecuencia tanto de la hipercalcemia y del efecto directo de PTH en sus órganos diana, como también de la duración y severidad del HPP¹⁷. Los síntomas se dividen en clásicos y no clásicos; los primeros se desarrollan a nivel óseo (dolor, fracturas, tumores pardos y quistes), renal (nefrolitiasis y nefrocalcinosis) y muscular (miopatía proximal). Los segundos corresponden a alteraciones cardiovasculares, digestivas y neurológicas¹⁸. En la tabla 2 se detallan los diferentes síntomas y signos.

Dependiendo de la forma de presentación del HPP, en la actualidad se consideran tres escenarios clínicos distintos que otorgan un riesgo diferente en cuanto al desarrollo de complicaciones:

HPP clásico o sintomático: Es la forma de presentación más frecuente en países en vías de desarrollo. De las manifestaciones clásicas, la predominante es la afectación renal con nefrolitiasis cuya prevalencia ronda entre el 5-55%¹⁸⁻²⁰. Se acompaña de hipercalcemia en aproximadamente un 40% de los casos y también de poliuria^{21,22}. Menos frecuentes son el desarrollo de nefrocalcinosis, trastornos tubulares y reducción del filtrado glomerular. El compromiso óseo afecta en forma de osteoporosis (40-63%), principalmente al hueso cortical (cadera o tercio distal del radio) y a vértebras, lo que expone al paciente a un mayor riesgo de fracturas patológicas²³. En menos de un 2% de los casos se puede detectar osteítis fibrosa quística, una forma de afectación ósea donde existe hueso anormalmente remodelado con formación de quistes óseos y tumores pardos²⁴. Otras manifestaciones fre-

Bioquímico	Renal	Gastrointestinal	Músculo esquelético	Cardiovascular	Óseo	Neurológicos
Hipercalcemia	Nefrolitiasis	Náuseas, vómitos	Debilidad muscular proximal	Hipertensión arterial	Osteoporosis	Depresión
Hipofosfemia	Nefrocalcinosis	Estreñimiento	Miopatía	Acortamiento del QT	Osteítis fibrosa quística	Ansiedad
Hipercalcemia	Poliuria	Pancreatitis	Calambres	Rigidez vascular	Fracturas	Irritabilidad
Hiperuricemia	Falla renal	Úlcera péptica	Atrofia muscular	Calcificación vascular	Dolor óseo	Confusión

Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario.

Modificado de El-Hajj Fuleihan, et al. (2022)¹⁸.

cuentas son la debilidad muscular, parestesias y atrofia muscular proximal, particularmente en las extremidades inferiores, con una prevalencia que oscila entre el 4,8% y el 63%^{18,25,26}. Los trastornos neuropsiquiátricos tienen una prevalencia de entre 3 a 50% y las molestias gastrointestinales están descritas hasta en 10% de los HPP sintomáticos^{18,27,28}. Existe también un riesgo incrementado de hasta un 30% para desarrollar hipertensión arterial, lo que se explicaría por los elevados valores de PTH que reducen la vasodilatación junto a una mayor sensibilidad catecolaminérgica a nivel endotelial producto de la hipercalcemia²⁹⁻³¹. Actualmente, resulta infrecuente la presentación en forma de crisis hipercalcémica.

HPP asintomático: En la actualidad es la forma más frecuente de presentación del HPP dando cuenta del 80-90% de los casos¹⁷. Por lo general, se descubre luego de la detección incidental de hipercalcemia leve en exámenes bioquímicos rutinarios. En ocasiones se puede llegar al diagnóstico a través de una densitometría ósea (DXA) alterada o tras el hallazgo de litiasis renal asintomática hasta en un 7% de los pacientes³².

HPP normocalcémico: Se caracteriza por niveles persistentemente elevados de PTH en presencia de valores normales de Ca. Se incluye tanto la medición del calcio total como del calcio iónico, medidos en 2 oportunidades durante un intervalo de 3 a 6 meses⁷. Para establecer correctamente su diagnóstico se deben excluir las causas que generan elevaciones secundarias de PTH: hipovitaminosis D, baja ingesta cálcica, síndromes malabsortivos (enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía, cirugía bariátrica) insuficiencia renal, hipercalciuria idiopática o gatillada por diuréticos de asas, período postlactancia, pseudohipoparatiroidismo, rabdomiólisis, pancreatitis, sepsis o uso de antiresortivos¹⁷. Dado que estos pacientes generalmente se detectan en contexto de una evaluación por litiasis renal u osteoporosis, el sesgo de selección no permite conocer su real prevalencia (estimada entre un 0,1% y 8,9%)^{33,34}. También se conoce poco sobre su etiopatogenia e historia natural. Se plantea que corresponde a una fase muy precoz o leve de un HPP, dado que en torno a un 20% de los casos pueden llegar a desarrollar hipercalcemia. Por lo anterior, algunos autores sugieren seguimiento y tratamiento asumiendo que es un HPP^{35,36}.

DIAGNÓSTICO

La sospecha diagnóstica de un HPP debe nacer cuando nos enfrentemos a pacientes con hipercalcemia, historia de litiasis renal, osteoporosis o fracturas patológicas⁸.

El diagnóstico del HPP es bioquímico y se basa en valores de PTH inapropiadamente altos respecto con la concentración sérica de Ca, asociados a una fosfemia que puede estar normal o baja debido al efecto fosfatúrico de la PTH⁷. Es importante confirmar la

calcemia total y corregirla en caso de hipoalbuminemia (albúmina <4 g/dl). La fórmula utilizada para esto es: calcio total (mg/dl) + 0,8 x (4 - albúmina sérica en g/dl)^{32,37}. Otras situaciones clínicas que cursan con PTH elevada e hipercalcemia como lo son el uso de litio e hiperparatiroidismo terciario deben descartarse ya que pueden conducir a errores diagnósticos y de manejo³⁷.

Por otro lado, el estudio de una calcemia elevada en la cual se objeive PTH en niveles inferiores al rango normal nos debe hacer sospechar causas de hipercalcemia no mediadas por PTH como las causas tumorales por secreción de PTHrP (proteína relacionada a la paratohormona), osteólisis local, además de linfomas y enfermedades granulomatosas por aumento de vitamina D activa³⁸.

Existen distintos interferentes que pueden modificar la medición de hormonas en los diferentes inmunoensayos. Un ejemplo es la biotina, vitamina que está contenida en una gran cantidad de complejos multivitamínicos de extendido uso en la población, la cual puede generar valores de PTH falsamente bajos. Para evitar esto, se debe suspender su administración 48 horas antes de la medición hormonal³⁹.

Otro aspecto muy importante del proceso diagnóstico es descartar la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), alteración hereditaria gatillada por mutaciones inactivantes del gen *RSCa* que hace que las glándulas paratiroides sean menos sensibles al Ca y requieran un nivel sérico más alto para suprimir la liberación de PTH. En riñón, este defecto aumenta la reabsorción tubular de calcio, lo que provoca hipocalciuria e hipercalcemia⁴⁰. Es una condición benigna en donde no se desarrollan las complicaciones conocidas del HPP. Los pacientes pueden tener hipercalcemia leve en presencia de PTH inapropiadamente normal o levemente elevada (hasta 15-20% de los casos) Importante es precisar sobre la existencia de antecedentes familiares de hipercalcemia^{37,40}.

La forma de aproximarse al diagnóstico de HHF se encuentra en la medición de calciuria en 24 horas, cuyo valor usualmente es menor de 100 mg/24 horas, reflejada en función de la relación con creatinuria de 24 horas (Ca/Cr). Un cociente Ca/Cr <0,01 favorece el diagnóstico de HHF, característica que está presente hasta en 80-90% de esos pacientes. Por el contrario, una relación Ca/Cr >0,02 excluye su presencia. Una vez que el estudio urinario sea compatible con HHF debemos confirmarlo con test genético del gen *RSCa*. En los casos indeterminados, es decir aquellos con cociente Ca/Cr que se encuentre entre 0,01-0,02 puede ser aconsejable también realizar el estudio genético. Es importante considerar que la hipovitaminosis D, el uso de fármacos como el litio y tiazidas pueden reducir la calciuria dando en ocasiones un cuadro difícil de diferenciar de HHF. Es muy importante diferenciar el HPP de la HHF a modo de no realizar estudios y tratamientos innecesarios^{37,40,41}.

EVALUACIÓN CLÍNICA/ESTUDIO

Una vez establecido el diagnóstico se debe completar el estudio con análisis bioquímicos e imagenológicos con el fin de establecer la terapia más apropiada para cada paciente.

Análisis bioquímicos

Determinación de creatinina sérica y del filtrado glomerular: son importantes tanto para el diagnóstico diferencial como para definir la terapia del HPP. Si bien no existe un valor de corte por debajo del cual se manifiestan los efectos perjudiciales del HPP, un *clearance* de creatinina (CCr) menor de 60 ml/min es uno de los criterios a considerar para indicar paratiroidectomía³⁷. Estudios han demostrado que los pacientes con HPP cuyo CCr <60 ml/min tienden a mejorar su función renal tras la cirugía, mientras que quienes no se operan presentan un deterioro progresivo⁴². Además, una tasa de filtración glomerular reducida también se asocia a una mayor pérdida de densidad mineral ósea principalmente en hueso cortical y a un mayor riesgo de mortalidad⁴³.

Excreción urinaria de calcio: Se debe medir Ca/Cr en 24 horas para estimar el riesgo de litiasis renal, aunque la hipercalcemia por sí sola no explica el desarrollo de ésta. Los pacientes con HPP pueden desarrollar cálculos sin necesariamente tener hipercalcemia lo cual se explica por la coexistencia de otros factores que juegan un rol en la formación de cálculos renales como la hiperuricosuria e hipocitraturia. Por lo anterior, y dado que faltaban ajustes estadísticos que hicieran recomendable su aplicación, el valor de calcemia >400 mg/24 horas se eliminó en la última revisión de los criterios quirúrgicos, recomendándose actualmente cirugía en caso de calcemias >250 mg/24 horas en mujeres y >300 mg/24 horas en hombres^{37,43}.

Determinación de los valores de 25-(OH)D₃: La hipovitaminosis D actúa como un estímulo adicional para la secreción de PTH en el HPP, lo que intensifica la pérdida de masa ósea. Por ello, se sugiere corregir los niveles de vitamina D³⁷.

Otros marcadores bioquímicos: El valor clínico de medir marcadores bioquímicos tanto de formación ósea (ej: propéptido N de procolágeno tipo 1, osteocalcina) como de resorción ósea (ej: telopéptido C reticulado de colágeno tipo I [CTX-1], telopéptido de reticulación aminoterminal de colágeno tipo 1 [NTX]) es incierto y no se recomiendan en la evaluación del HPP³⁷.

Estudios de imágenes

DXA: Método esencial para determinar el compromiso óseo en HPP. La prevalencia de osteoporosis ronda entre el 50% y el 65% en estos pacientes, incluso en las formas asintomáticas. La densidad mineral ósea (DMO) disminuye predominantemente en hueso cortical por lo que se debe precisar su compromiso en el

tercio proximal del radio, que es particularmente rico en hueso cortical, y en caderas. El hueso trabecular tiende a preservarse mejor, lo que explica que exista menor compromiso óseo en la columna lumbar. Si bien la osteoporosis radial es una afectación clásica en el HPP, su búsqueda densitométrica tiende a omitirse lo cual puede llevar a manejos erróneos. La osteoporosis radial aislada constituye del 5 al 10% de las indicaciones quirúrgicas. Por estas razones, se recomienda efectuar DMO que incluya las 3 localizaciones señaladas⁴⁴.

Evaluación de fracturas vertebrales compresivas: pueden determinarse por radiografía simple, tomografía computarizada (TC) o por DXA³².

Pruebas de imagen renal: Hasta un 20% de quienes padecen HPP tienen cálculos renales asintomáticos por lo cual se recomienda buscar dirigiendo estas lesiones realizando un PieloTC^{37,44}.

Una vez que se haya confirmado el diagnóstico bioquímico de HPP y se considera al paciente candidato a cirugía, se deben realizar imágenes para la localización de las lesiones hiperfuncionantes. La estrategia de exploración se basa en realizar una ecografía cervical, cuya sensibilidad para detectar un adenoma único es cercana al 80% pudiendo llegar hasta un 90% dependiendo de la experiencia del operador, y un cintigrama de paratiroides con tecnecio (Tc) 99m sestamibi que tiene una sensibilidad de alrededor del 85%. La adición de SPECT/CT mejora la precisión para la localización anatómica. Estudios objetivan que el uso combinado de ultrasonografía cervical más cintigrama de paratiroides tienen mejor rendimiento que usando cada técnica por separado, lográndose pesquisar de esta forma la mayoría de los adenomas paratiroides⁴⁵. Cuando no se logra encontrar la lesión o exista discrepancia entre cintigrama paratiroideo y ecografía cervical se pueden utilizar otras técnicas. Una alternativa es el TC de 4 dimensiones el cual tiene sensibilidad de 85% y especificidad de hasta 93% para la detección de adenomas paratiroides pequeños, enfermedad multiglandular y patología ectópica. La resonancia magnética (RM) cervical es un examen de segunda o tercera línea para determinar la ubicación de las paratiroides anormales. Se ha descrito un buen rendimiento, con mayor sensibilidad y especificidad para identificar el HPP en comparación con la ecografía (89,1% y 97,5%, respectivamente) o cintigrama (83,6% y 98,3% respectivamente), especialmente en la enfermedad multiglandular y el adenoma paratiroideo ectópico⁴⁶. El uso de tomografía por emisión de positrones (PET)/TC 18 fluorocolina (18F-colina) ha mostrado una precisión diagnóstica mayor versus cintigrama de paratiroides Tc-99m sestamibi; con una sensibilidad 88% y especificidad 100% para la identificación de hiperplasia paratiroidea y los adenomas múltiples. De igual modo es de utilidad en enfermedad ectópica e HPP recurrente^{45,47}.

TRATAMIENTO

El adenoma único benigno es la causa más frecuente del HPP y la forma más efectiva para curarlo es la paratiroidectomía. En manos de cirujanos experimentados, es decir, quienes realizan al menos 50 cirugías anuales, es una operación segura y con alta tasa de curación³⁷. Las indicaciones quirúrgicas incluyen a todos los pacientes que tengan HPP sintomático. En el caso de los asintomáticos se han desarrollado criterios basados en la presencia de compromiso a nivel de órganos diana y en la mejoría de las alteraciones tras la paratiroidectomía. Las recomendaciones más recientes publicadas el 2022 son similares a las anteriores, destacando el cambio del valor de calciuria para definir cirugía^{37,43}. Los criterios quirúrgicos actuales se exponen en tabla 3. Se requiere de uno solo de estos para plantear cirugía.

La resolución quirúrgica sigue siendo el único tratamiento curativo para el HPP. Así, la exploración cervical bilateral con identificación sistemática de las cuatro glándulas paratiroides ha ido dando paso a técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la paratiroidectomía focalizada guiada por imágenes o el acceso vía transoral^{37,48}. Para considerar una cirugía exitosa se debe medir PTH intraoperatoria previo a la incisión y objetivar que exista un descenso plasmático mayor del 50% a los 10 minutos después de la escisión de la paratiroides⁴⁸. En manos de cirujanos experimentados, la paratiroidectomía logra la curación en más del 95% de los casos y las complicaciones derivadas son inusuales. Entre las complicaciones se encuentran los hematomas cervicales, lesión del nervio laríngeo recurrente y el síndrome del hueso hambriento.

En caso de que haya contraindicación para cirugía y se objetive en el paciente una baja masa ósea y/o una calcemia que esté 1 mg/dl sobre el límite superior del rango de referencia, se sugiere iniciar terapia médica. Debemos asegurarnos en optimizar el aporte de calcio basados en las mismas recomendaciones usadas para la población general, es decir, consumo de 1 000-1 200 mg diarios. Para vitamina D, se debe suplementar, en caso

de insuficiencia, con el objetivo de mantener un nivel mayor a 30 ng/ml. Contrario a lo que se podría pensar, la suplementación con calcio o vitamina D no se asocia a empeoramiento de la hipercalcemia³⁷.

Respecto al uso de bifosfonatos se ha demostrado que su uso mejora la DMO, pero sin reducción en la calcemia. No hay claridad si el aumento de masa ósea tras el uso de antiresortivos en HPP logra disminuir el riesgo de fractura. El uso de denosumab también logra mejoras en la DMO luego de 1-2 años, pero sin influir en el control de la hipercalcemia. Cinacalcet, modulador alostérico que aumenta la sensibilidad al calcio del RSCa, logra disminuir la calcemia, pero sin modificar DMO. En HPP normocalcémico, reduce episodios de cálculos renales³⁷ y además parece razonable usarlo asociado a un antiresortivo. Estudios muestran que el calcio sérico se normalizó en el 64% de los pacientes, conjuntamente con un aumento de la DMO de la columna lumbar y cuello femoral en pacientes que fueron tratados con cinacalcet y denosumab^{37,49}.

CONCLUSIONES

El HPP es un trastorno endocrinológico frecuente caracterizado por una secreción excesiva de PTH e hipercalcemia, causado en la mayoría de los casos por un adenoma único. En su forma de presentación clásica se pueden encontrar manifestaciones clínicas variables destacando la nefrolitiasis, la osteítis fibrosa quística y osteoporosis. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los pacientes son diagnosticados de manera incidental tras realizar exámenes de laboratorio rutinarios, debutando, por ende, con enfermedad asintomática. El diagnóstico del HPP es bioquímico y en su búsqueda es importante descartar las diferentes causas que pueden elevar los valores de PTH. Además de la edad del paciente y el grado de hipercalcemia, es importante definir el nivel de compromiso renal y óseo para así diseñar una estrategia terapéutica adecuada, siendo la paratiroidectomía el único tratamiento curativo en la actualidad para el HPP.

Calcio sérico >1 mg/dl sobre el límite normal superior.

DXA: T score <-2,5 DS medida en columna lumbar, cadera total, cuello femoral o 1/3 distal del radio.

Fractura vertebral demostrada en radiografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o morfometría vertebral.

Velocidad de filtración glomerular estimada menor a 60 ml/min.

Calciuria >250 mg/día en mujeres o >300 mg/día en hombres.

Nefrolitiasis o nefrocalcinosis demostrada por radiografía, ultrasonido o tomografía computarizada.

Edad <50 años.

Tabla 3. Criterios para cirugía en hiperparatiroidismo primario asintomático.

Se requiere de solo un criterio para plantear cirugía.
Modificado de Bilezikian et al. (2022)³⁷.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés en relación a este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):593-607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004.
2. Arjunan D, Minisola S, Rao SD, Bhadada SK. Changing trends in clinical presentation of primary hyperparathyroidism across countries over time. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025;39(2):101980. doi: 10.1016/j.beem.2025.101980.
3. Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):e1117-e1124. doi: 10.1210/clinem/dgad201.
4. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery.* 2013;154(6):1232-1237; discussion 1237-8. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.051.
5. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-2329. doi: 10.1002/jbmr.4665.
6. Cuny T, Mathonnet M, Tauveron I. Chapter 1: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;86(1):101690. doi: 10.1016/j.ando.2025.101690.
7. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.
8. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
9. English KA, Lines KE, Thakker RV. Genetics of hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Hormones (Athens).* 2024;23(1):3-14. doi: 10.1007/s42000-023-00508-9.
10. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):743-758. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.003.
11. Arnold A, Dennison E, Kovacs CS, Mannstadt M, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Hormonal regulation of biomineralization. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(5):261-275. doi: 10.1038/s41574-021-00477-2.
12. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, Arya AK, Saikia UN, Sachdeva N, et al. Reduced Calcium Sensing Receptor (CaSR) Expression Is Epigenetically Deregulated in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3015-3024. doi: 10.1210/clinem/dgaa419. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):e413. doi: 10.1210/clinem/dgaa784.
13. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029-1040.
14. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-2385. doi: 10.1210/jc.2011-0569.
15. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of renal function and calcifications in primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3574-3583.
16. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA.* 1934;102(16):1276-1287. doi:10.1001/jama.1934.02750160010003
17. Bouillet B, Bertocchio JP, Nominé-Criqui C, Kerlan V. Chapter 2: Primary Hyperparathyroidism: diagnosis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;86(1):101691. doi: 10.1016/j.ando.2025.101691.
18. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2330-2350. doi: 10.1002/jbmr.4679.
19. Perez AA, Schneider DF, Long KL, Pitt SC, Sippel RS. Timely Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism in Patients With Kidney Stones. *J Surg Res.* 2018;232:564-569. doi: 10.1016/j.jss.2018.07.028.
20. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery.* 2019;165(1):99-104. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.088.
21. Misgar RA, Sehgal A, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, Malik AA, et al. A Comparison between Silent and Symptomatic Renal Stones in Primary Hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(1):46-49. doi: 10.4103/ijem.IJEM_558_18.
22. Saponaro F, Cetani F, Mazoni L, Apicella M, Di Giulio M, Carlucci F, et al. Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(5):677-682. doi: 10.1007/s40618-019-01162-y.
23. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, Rejnmark L. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1053-1060. doi: 10.1007/s00198-021-05822-9.
24. Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(3):101514. doi: 10.1016/j.berh.2020.101514.
25. Pappu R, Jabbour SA, Reginato AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):3081-3087. doi: 10.1007/s10067-016-3450-3. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2017;36(3):735. doi: 10.1007/s10067-016-3531-3. Regianto, AM [corrected to Reginato, AM].
26. Trombetti A, Christ ER, Henzen C, Gold G, Brändle M, Herrmann FR, et al. Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(5):567-576. doi: 10.1007/s40618-015-0423-3.
27. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World J Gastroenterol.* 2011;17(36):4063-4066. doi: 10.3748/wjg.v17.i36.4063.

28. Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):791-803. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.001.
29. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol.* 2017;227:335-337. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080.
30. Stamatelopoulos K, Athanasouli F, Pappa T, Lambrinouadaki I, Papamichael C, Polymeris A, et al. Hemodynamic markers and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2704-11. doi: 10.1210/jc.2013-4273. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):2150. doi: 10.1210/jc.2019-00730.
31. Vlachakis ND, Frederics R, Valasquez M, Alexander N, Singer F, Maronde RF. Sympathetic system function and vascular reactivity in hypercalcemic patients. *Hypertension.* 1982;4(3):452-458. doi: 10.1161/01.hyp.4.3.452.
32. Delgado-Gómez M, De La Hoz-Guerra S, García-Duque M, Vega-Blanco M, Blanco-Urbaneja I. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL;* 2019;11(3):347-359. doi: 10.14201/orl.21428.
33. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570-3579. doi: 10.1210/jc.2014-1414. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):2137. doi: 10.1210/jc.2015-1771.
34. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2015;22(6):413-421. doi: 10.1097/MED.000000000000198.
35. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):33-39. doi: 10.1016/j.jocd.2012.12.001.
36. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):e1171-e1186. doi: 10.1210/clinem/dgaa084.
37. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al.; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677.
38. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3113-3128. doi: 10.1210/clinem/dgab504.
39. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA, et al. Biotin interference with routine clinical immunoassays: understand the causes and mitigate the risks. *Endocr Pract.* 2017;23(8):989-998. doi: 10.4158/EP171761.RA.
40. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.004.
41. Nava Suarez CC, Anastasopoulou C, Kathuria P. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. 2024 Jul 2. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-*.
42. Frey S, Wargny M, Blanchard C, Caillard C, Hadjadj S, Cariou B, et al. Effects of parathyroidectomy on kidney function in patients with primary hyperparathyroidism: Results of a prospective study. *Surgery.* 2023;173(1):146-153. doi: 10.1016/j.surg.2022.05.038.
43. Frey S, Mosbah H, Donatini G, Brunaud L, Chabre O, Vezzosi D. Chapter 9: Indications for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;86(1):101698. doi: 10.1016/j.ando.2025.101698.
44. Scheyer N, Frey S, Koumakis E, Guérin C, Desailly R, Groussin L, et al. Chapter 3: Impact of primary hyperparathyroidism. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;86(1):101692. doi: 10.1016/j.ando.2025.101692.
45. Aggarwal P, Gunasekaran V, Sood A, Mittal BR. Localization in primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2025;39(2):101967. doi: 10.1016/j.beem.2024.101967.
46. Argirò R, Diacinti D, Sacconi B, Iannarelli A, Diacinti D, Cipriani C, et al. Diagnostic accuracy of 3T magnetic resonance imaging in the preoperative localisation of parathyroid adenomas: comparison with ultrasound and 99mTc-sestamibi scans. *Eur Radiol.* 2018;28(11):4900-4908. doi: 10.1007/s00330-018-5437-8.
47. Quak E, Lasne-Cardon A, Cavarec M, Lireux B, Bastit V, Roudaut N, et al. F18-Choline PET/CT or MIBI SPECT/CT in the Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Diagnostic Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;150(8):658-665. doi: 10.1001/jamaoto.2024.1421.
48. Baud G, Espiard S, Buffet C, Ben Hamou A, Henry H, Paladino NC, et al. Chapter 11: Treatment modalities. *Ann Endocrinol (Paris).* 2025;86(1):101700. doi: 10.1016/j.ando.2025.101700.
49. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):407-417. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30063-2.



ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Enfrentamiento actual del nódulo tiroideo

Current management of thyroid nodules

Iván Solís, MD^{a,b}✉

^a Unidad de Endocrinología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina y Hospital Clínico, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26/04/2025

Aceptado: 11/08/2025

Keywords:

Thyroid Nodule; Thyroid Neoplasms; Ultrasonography; Biopsy, Fine-Needle.

Palabras clave:

Nódulo Tiroideo; Ecografía Tiroidea; Punción Aspirativa con Aguja Fina.

RESUMEN

El nódulo tiroideo es una lesión estructuralmente diferenciable del parénquima tiroideo, de alta prevalencia en la población general. Su detección ha aumentado gracias al uso extendido de ecotomografías cervicales. Aunque la mayoría son benignos, un 7-15% pueden corresponder a cáncer. El estudio inicial incluye una evaluación de factores de riesgo y un examen físico enfocado en signos de disfunción tiroidea o malignidad.

La ecotomografía tiroidea es el método diagnóstico de elección por su precisión, inocuidad y bajo costo. Ciertas características ecográficas permiten estimar el riesgo de malignidad, clasificado con sistemas como TI-RADS. La medición de TSH orienta la funcionalidad del nódulo.

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF), guiada por ecografía, permite el análisis citológico según el sistema Bethesda (categorías I-VI), lo que orienta la conducta clínica. Para nódulos con citología indeterminada (Bethesda III y IV), los estudios moleculares aportan valor predictivo para malignidad.

Las decisiones terapéuticas deben considerar la edad, comorbilidades, características ecográficas y citológicas del nódulo, y preferencias del paciente. Las opciones van desde el seguimiento ecográfico hasta tratamientos quirúrgicos o ablativos.

En conclusión, el abordaje del nódulo tiroideo se basa en un enfoque integrado y secuencial, guiado por herramientas diagnósticas y consensos clínicos actualizados, orientado a una toma de decisiones personalizada y segura.

ABSTRACT

A thyroid nodule is a lesion structurally distinguishable from the thyroid parenchyma and is highly prevalent in the general population. Its detection has increased due to the widespread use of cervical ultrasonography. Although most nodules are benign, approximately 7-15% may correspond to cancer. The initial evaluation includes a detailed medical history, an assessment of risk factors, and a physical examination focused on signs of thyroid dysfunction or malignancy.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: isolis@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.009>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Thyroid ultrasound is the diagnostic method of choice due to its accuracy, safety, and low cost. Certain sonographic features allow estimation of malignancy risk, classified through systems such as TI-RADS. TSH measurement helps determine the functional status of the nodule. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB), guided by ultrasound, enables cytological analysis according to the Bethesda System (categories I-VI), which informs clinical management. For nodules with indeterminate cytology (Bethesda III and IV), molecular studies provide predictive value for malignancy. Therapeutic decisions must consider the patient's age, comorbidities, the nodule's sonographic and cytological characteristics, and patient preferences. Management options range from ultrasound monitoring to surgical or ablative treatments. In conclusion, the approach to thyroid nodules is based on an integrated and sequential strategy, guided by diagnostic tools and updated clinical guidelines, aimed at achieving personalized and safe decision-making.

INTRODUCCIÓN

El nódulo tiroideo se define como una formación distinta al parénquima tiroideo, con un aspecto radiológicamente distinguible al resto de la glándula¹.

Es frecuente en la población general. Su frecuencia de diagnóstico depende del método que ocupemos para diagnosticarlo. Es posible encontrar un nódulo tiroideo hasta en el 50% de estudios de autopsias. Mediante palpación es posible detectarlo en un 5-7% de las personas². Mediante ecotomografía, se presenta como hallazgo incidental entre un 20 y un 67% de los exámenes realizados^{3,4}.

En los últimos años ha existido un aumento en la detección de nodulos incidentales en personas asintomáticas, como hallazgo en estudio de imágenes realizados por otros motivos a nivel cervical⁵. La incidencia de cáncer tiroideo en un nódulo descubierto incidentalmente va de un 7-15%^{2,3,6}.

El estudio de un nódulo tiroideo de mayor rendimiento diagnóstico sigue siendo la ecotomografía tiroidea, la cual permite con una adecuada exactitud predecir la naturaleza benigna o maligna de éste.

En la presente revisión, se expondrán el estudio y la toma de decisiones basada en la información entregada por los distintos métodos diagnósticos.

MÉTODOS DE ESTUDIO DE UN NÓDULO TIROIDEO.

Historia clínica

Como en todo paciente, una anamnesis detallada es fundamental en el estudio.

En la anamnesis próxima se debe consignar la edad del paciente, por cuanto los nódulos tiroideos son más frecuentes a mayor edad^{6,7}.

La forma de presentación es importante; su localización a cada lado de la línea media y que ascienda con la deglución sugiere que sea tiroideo; si es detectado por el propio paciente o en un examen físico de rutina, si es doloroso, el tamaño aproximado y si el paciente estima que ha crecido. Si se acompaña de síntomas como disfonía o disfagia progresivas, orienta más probablemente a malignidad.

Se debe preguntar por síntomas que sugieran una disfunción tiroidea como temblor, palpitaciones, cambios bruscos de peso, piel seca, bradipsiquia, mialgias, etc.

Respecto a los antecedentes del paciente, se deben identificar factores de riesgo para cáncer de tiroides. La exposición a radiaciones ionizantes incrementa el riesgo de malignidad a un 2% anualmente⁸, así como en pacientes sometidos a irradiación cervical en caso de neoplasias de cabeza y cuello⁹. La historia personal debe consignar los antecedentes de tiroiditis autoinmune o enfermedad de Graves-Basedow, medicamentos en uso como la levotiroxina, propiltiouracilo, tiamazol, amiodarona; cirugías tiroideas previas, y por tratamiento con radioyodo debido una enfermedad tiroidea anterior. La disponibilidad de yodo en la dieta debe tenerse en cuenta -hay regiones en la cual la ingesta de yodo es baja, predisponiendo a enfermedades como el bocio endémico. Debe preguntarse además por el antecedente familiar de enfermedades o cirugías tiroideas, de tratamiento con radioyodo en tales familiares, y también la historia cáncer de tiroides en parientes de primer grado.

Examen físico

En el examen físico general deben buscarse signos de enfermedad tiroidea intercurrente, taqui o bradicardia, alteraciones cutáneas y de fanéreos, signos de enfermedad ocular en caso de tirotoxicosis, y la presencia de cicatriz de tiroidectomía. La palpación tiroidea debe realizarse ante el hallazgo de un aumento de volumen cervical anterior. En estudios poblacionales, es po-

sible detectar un nódulo tiroideo mediante palpación hasta en el 7% de los pacientes^{6,7}. Al describir un nódulo, se debe consignar su tamaño aproximado, su consistencia, sensibilidad, y si existen adenopatías palpables en la zona cervical.

Laboratorio

Al estudiar un nódulo tiroideo, se debe contar con la determinación de TSH. En caso que se encuentre elevada, se debe completar el estudio con T4 libre y anticuerpos antitiroideos. Si TSH se encuentra suprimida, se debe estudiar la posibilidad de uno o varios nódulos tiroideos autónomos^{1,4,6,10,11}. La medición de calcitonina ha sido sugerida por algunos, pero la Asociación Americana de Tiroides no hace una recomendación definitiva a favor o en contra de su determinación¹. En el consenso chileno de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), se sugiere medición de calcitonina cuando existe la sospecha clínica de un cancer medular de tiroides, en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo MEN2, o en el caso de obtener una citología indeterminada y/o compatible con neoplasia de células de Hürthle^{1,11}.

Ecotomografía

También denominada ultrasonografía, es el método de elección para el estudio de un nódulo tiroideo por amplia disponibilidad, su naturaleza no invasiva, bajo costo e inocuidad. Se basa en las características de densidad de los tejidos al someterlos a un haz de ultrasonido de frecuencias que van entre 7,5 y 12 MHz que, al rebotar ante los distintos tejidos, son captados por un procesador que lo transforma en una imagen visible en un monitor. Así, es posible describir con precisión y detalle la tiroides y los tejidos que la rodean. El parénquima tiroideo normal es usualmente homogéneo y un nódulo tiroideo es distinguible respecto al resto. Como tal, es posible describir sus características ultrasonográficas, que permiten definir con un importante grado de certeza si éste es un nódulo benigno o sospechoso de malignidad¹².

Las características del parénquima que rodea el nódulo son importantes. En el caso de una tiroiditis crónica, el tejido tiroideo se aprecia heterogéneo, dando un aspecto pseudonodular, que puede dificultar la identificación clara de lesiones.

La ecotomografía además permite mediante el uso del Doppler evaluar el grado de vascularización de la glándula y de la lesión en estudio.

La descripción de las características ultrasonográficas de un nódulo tiroideo son muy importantes porque permiten estimar la posibilidad de que esta lesión sea maligna. Así, un nódulo de características malignas suele ser sólido, de márgenes irregulares

y difícil de delimitar con el parénquima circundante, de ecogenicidad menor al parénquima tiroideo (hipoecogénico), y con cierta frecuencia presentan microcalcificaciones en su interior. La presencia de una o más de estas características en un nódulo aumenta el riesgo de que la lesión sea maligna¹² (tabla 1).

El agrupar estas características y sistematizarlas permite asignar un puntaje a cada una de ellas. La suma de estas características conforma la clasificación de TI-RADS (*Thyroid Imaging, Reporting and Data System*), inicialmente desarrollada por el grupo de Horvath y colaboradores en Chile¹³ y adoptada luego por el Colegio Americano de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés)¹⁴ como una de las bases del sistema de puntaje. Es ampliamente utilizado para describir los nódulos tiroideos, clasifica a los nódulos desde TI-RADS 1 a 5, teniendo este último mayor probabilidad de malignidad.

La categorización de ACR TI-RADS no es única, existiendo otras como la American Thyroid Association (ATA)¹, la europea EU-TI-RADS¹⁵ y la coreana K-TIRADS¹⁶. El uso de estas categorías es una herramienta muy útil para la toma de decisiones respecto a la conducta ante un nódulo tiroideo; su uso debe ser estandarizado y requiere un entrenamiento de los profesionales a cargo del examen.

Característica ecográfica

Composición	Quístico Espangiforme Mixto Sólido
Ecogenicidad	Anecogénico Hiperecogénico Hipoecogénico Muy hipoecogénico
Forma	Más ancho que alto Más alto que ancho
Márgenes	Definidos Lobulados o irregulares Extensión extratiroidea
Focos ecogénicos	Ninguno o en cola de cometa Macrocalcificaciones Calcificaciones periféricas o en anillo Calcificaciones puntiformes

En negrita, características que aumentan el riesgo de malignidad. Adaptado de Remonti, et al. (2015)¹².

Tabla 1. Características ecográficas a evaluar en la descripción de un nódulo tiroideo.

Otras imágenes

Las imágenes obtenidas por Medicina Nuclear para evaluar la funcionalidad de un nódulo tiroideo eran frecuentes, pero ahora son una excepción. El cintigrama tiroideo permite evaluar si el nódulo estudiado capta Tc-99m, y por lo tanto es funcional; de lo contrario, al no captar se denomina nódulo no funcional, o "frío". Sin embargo, estudios posteriores dieron cuenta que la mayoría de los nódulos tiroideos son no funcionantes, y la presencia de un nódulo frío al cintigrama no contribuye a discriminar la malignidad de éste. El estudio con radioisótopos como el cintigrama es útil en caso de sospecharse un adenoma único o bocio multinodular tóxico, es decir uno o varios nodulos productores de hormonas tiroideas en forma autónoma; porque en estos casos la conducta terapéutica varía pudiendo tratarse eventualmente con radioyodo. En cualquier caso, el aspecto ultrasonográfico es el que determina la conducta de un nódulo hiperfuncionante¹¹.

En el 8,3% de estudios de tomografía computada (TC)¹⁷ y el 4,6% de resonancia magnética (RM) solicitados por otros motivos es posible encontrar nódulos tiroideos incidentales¹⁸. Estos estudios no se recomiendan para la evaluación rutinaria de nodulos tiroideos. Se pueden usar para determinar la extensión de la enfermedad en caso de cancer de tiroides.

El estudio de PET-CT es una herramienta importante para el diagnóstico y seguimiento de tumores sólidos, primarios y metastásicos. No es utilizado como estudio de rutina ante la detección de un nódulo tiroideo; el hallazgo incidental de un nódulo tiroideo captante en un PET solicitado por otra causa, especialmente con F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG), confiere a la lesión detectada un riesgo de malignidad de un 35%, por lo cual en estos casos se recomienda complementar el estudio con una ecotomografía y un estudio citológico por punción, especialmente si la lesión es igual o mayor a 10 mm^{1,19}.

Punción citológica bajo visión ecográfica

La introducción de la ecotomografía y la categorización de los hallazgos ultrasonográficos como predictores de malignidad de un nódulo tiroideo cambiaron la historia de la aproximación quirúrgica de éstos, pudiendo identificarse cuales lesiones son potencialmente malignas y establecer conductas de vigilancia activa cuando se amerita.

El categorizar un nódulo tiroideo según la sospecha de malignidad por la ecotomografía implica una toma de decisiones. Los nódulos tiroideos de mediana y alta sospecha deben ser biopsiados mediante una punción de la lesión, guiada por ultrasonografía. Gracias a estudios de autores japoneses que determinaron que la progresión clínica de microcarcinomas - aquellas que

miden menos de 10 mm de diámetro - es mínima²⁰, el punto de corte para decidir una punción aspirativa con aguja fina (PAAF) es de 10 mm, a menos que la lesión tenga ciertas características como ubicación adyacente a la tráquea o dorsal a la tiroides, invadiendo el nervio laríngeo, sospecha de metástasis ganglionar y/o sea probable una neoplasia maligna de alto grado en la citología. Los puntos de corte para considerar una PAAF en un nódulo de leve o mediana sospecha de la ACR tienden a diferir con las recomendadas por la ATA y la Korean Society for Thyroid Radiology, basados en las discrepancias observadas entre el tamaño medido por ultrasonografía y los obtenidos finalmente en la biopsia definitiva²¹. En Chile, el consenso de SOCHED homologa los criterios radiológicos de ATA y TI-RADS para fines de recomendar la PAAF en caso de nodulos de sospecha de malignidad, y se expresan en la tabla 2.

La punción citológica tiroidea bajo ecotomografía debe ser realizada por un radiólogo, endocrinólogo o cirujano especialista entrenado. Es un procedimiento ambulatorio, en el cual se posiciona al paciente con el cuello en extensión, se ubica mediante el transductor el nódulo tiroideo de interés, y se punciona a través de la piel con una aguja 19-21 French bajo la técnica de block celular, coágulo y citología, dependiendo del centro. El material obtenido es enviado a que un patólogo la examine.

Clasificación de Bethesda

En el año 2009 se realizó un consenso en Bethesda, Maryland, Estados Unidos, con el fin de uniformar los criterios citológicos a informar en la citología obtenida por punción de nódulos tiroideos. De esa manera, se informa en categorías de I a VI de Bethesda. Categoría I es aquella que no cuenta con grupos de células foliculares suficientes para emitir un informe (muestra no diagnóstica). Categoría II se define como benigna. Categorías III, atipia de significado indeterminado y IV, neoplasia folicular; estas últimas, III y IV se consideran como citología indeterminada, es decir no cumple con criterios de malignidad, pero no es posible catalogar como benigna. La categoría V es sospechosa de malignidad, y VI es informada como cáncer tiroideo. Cada una de estas categorías tiene un riesgo de tratarse de un carcinoma tiroideo en la biopsia definitiva el cual es ascendente. La última versión de la clasificación de Bethesda 2023²² se expone en la tabla 3.

Estudios moleculares

Los estudios moleculares se han introducido como parte del estudio para la toma de decisiones ante un nódulo tiroideo. Consiste en el análisis genómico de las muestras obtenidas por punción citológica de nódulos tiroideos informados como de citología indeterminada, los cuales tienen un riesgo estimado de malignidad entre un 13-30% en el caso de citología Bethesda

Riesgo de Malignidad	Características ecográficas	Indicación de PAAF
Alta sospecha, TI-RADS 4b/4c/5 (70-90% malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénico, más uno o más de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> Márgenes irregulares Microcalcificaciones Más alto que ancho Calcificaciones periféricas no continuas con permeación de tejidos blandos EET Linfonodos sospechosos 	<ul style="list-style-type: none"> Nódulos mayores o iguales a 10 mm Entre 5 a 10 mm, evaluar caso a caso <5 mm no punción*
Sospecha intermedia, TI-RADS 4/4a (10-20% malignidad)	Nódulo sólido hipoecogénico con márgenes bien definidos (sin microcalcificaciones, extensión extratiroidea o más alto que ancho)	Nódulos mayores o iguales a 10 mm
Baja sospecha o TI-RADS 3 (5-10% malignidad)	Nódulo sólido iso o hiperecogénico, o parcialmente quístico con áreas sólidas (sin microcalcificaciones, margen irregular, EET o más alto que ancho)	Nódulos mayores o iguales a 15 mm
Muy baja sospecha o TI-RADS 2 (<3% malignidad)	Espongiformes o parcialmente quístico	Nódulos mayores o iguales a 20 mm; observación
Benigno o TI-RADS 2 (<1% malignidad)	Nódulo quístico puro	No requiere PAAF
Situaciones especiales	Presencia de: <ul style="list-style-type: none"> Adenopatías sospechosas EET Compromiso traqueal y/o de nervio recurrente Antecedentes: <ul style="list-style-type: none"> Síndromes familiares Exposición a radiación ionizante antes de los 18 años 	PAAF independiente del tamaño Considerar para toma de decisiones

* Salvo presencia de adenopatías sospechosas, extensión extratiroidea, sospecha de compromiso traqueal o de nervio laríngeo recurrente. Abreviaciones: PAAF: punción aspirativa con aguja fina; EET: extensión extratiroidea.

Tabla 2. Riesgo de malignidad según clasificación ultrasonográfica de nódulos tiroideos, e indicación de PAAF (Consenso Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes SOCHED, 2017).

Adaptado de Tala H, et al. (2017)¹¹.

III y 23 y 34% en el Bethesda IV, especialmente en caso de que no exista un riesgo alto de malignidad en la ultrasonografía. En tales casos, la toma de decisiones respecto a realizar una cirugía resectiva tiroidea puede ser más difícil.

El análisis genómico se basa en la búsqueda de mutaciones somáticas, expresión génica, and clasificadores de microRNA asociados a cáncer diferenciado de tiroides²³.

Existen varias marcas comerciales de análisis genómico de citología tiroidea. En Chile y en otros países de Latinoamérica contamos con *Thyroid Print*, herramienta que detecta 10 marcadores genéticos potencialmente malignos, con valores predictivos positivos y negativos comparables con sus similares²³. Su utilidad es que confiere información adicional respecto a la naturaleza de los nódulos. Una citología con estudio molecular negativo tiene un valor predictivo negativo de un 95%, por lo cual aleja bastante la posibilidad que se trate de un cáncer, y por lo mismo la necesidad de una cirugía próxima. El valor predictivo positivo del estudio se describe entre

un 75-88%, es decir, categoriza al nódulo acercándolo a una citología Bethesda V, sospechoso de malignidad. No tiene utilidad en nódulos Bethesda I (muestra indeterminada), en nódulos benignos (Bethesda II), ni en nódulos de categoría Bethesda V ni VI.

TOMA DE DECISIONES ANTE UN NÓDULO TIROIDEO

La toma de decisiones ante la detección de un nódulo tiroideo debe tomar en cuenta la edad del paciente y sus condiciones clínicas, fisiológicas, función tiroidea y comorbilidades, las características clínicas y ultrasonográficas de la lesión.

Si un paciente nota un aumento de volumen cervical anterior, o se detecta un nódulo tiroideo a la palpación, debe estudiarse con una ecotomografía tiroidea realizada por un radiólogo entrenado. Se debe medir la TSH, por cuanto en caso de una TSH suprimida, se debe descartar la presencia de uno o varios nódulos tiroideos autónomos. En tal caso, el cintigrama tiroideo es útil para confirmar la presencia de éste.

En general, en la ecotomografía se deben describir el tamaño y las características ultrasonográficas de cada nódulo detectado, para luego estimar el riesgo de malignidad de éste.

Los nódulos quísticos la mayoría son benignos. Los nódulos sólidos hipocogénicos tienden a ser sospechosos de malignidad. Son características sospechosas de malignidad, además, los bordes irregulares, los límites poco definidos, que sea más alto que ancho, y la presencia de microcalcificaciones (tabla 1).

Ante la presencia de un nódulo sospechoso de acuerdo a su descripción ultrasonográfica ocupando la clasificación de TI-RADS, la conducta habitual es su biopsia por punción guiada por ecotomografía, especialmente si la lesión mide 10 mm o más. Nódulos inferiores a 10 mm no es perentoria su punción, y se debe evaluar caso a caso (tabla 2). La vigilancia ecográfica activa debe ser considerada ante la presencia de nódulos pequeños sospechosos en pacientes seleccionados, que no deseen ser sometidos a procedimientos invasivos, o en caso de la conducta quirúrgica sea riesgosa.

Conductas de acuerdo a la citología obtenida por punción citológica

Ante un resultado de la citología Bethesda I, es decir, la muestra no alcanzó a obtener células foliculares suficientes para un análisis adecuado, se debe repetir la PAAF.

En citologías benignas (Bethesda II), se indica seguimiento y control ecográfico del nódulo en un tiempo variable, habitualmente 24 meses, por cuanto la probabilidad de que tal nódulo sea maligno es alrededor del 3%. Eventualmente, nódulos benignos de gran tamaño y sintomáticos se pueden manejar quirúrgicamente.

En el caso de citologías de categoría Bethesda III y IV, se consideran indeterminadas, es decir, no es posible establecer claramente su benignidad o malignidad. La probabilidad de malignidad fluctúa entre un 15 a 25% en las primeras y un 20 a 40% en

las últimas. En tales casos, la conducta usual puede variar entre una vigilancia activa, es decir, control ecográfico más frecuente (cada 4-6 meses), repetir una punción para una nueva citología o para obtener una muestra para estudio molecular (ver antes), u ofrecer una cirugía del nódulo, ya sea resectiva -lobectomía, tiroidectomía total o subtotal - o mediante ablación por ultrasonido. En estos casos debe prevalecer el criterio clínico respecto a edad, factores de riesgo de cáncer tiroideo, morbilidad asociada, y preferencias del propio paciente.

En caso de citologías sospechosas (Bethesda V) y compatibles con carcinoma papilar (Bethesda VI), deben ser discutidos en un equipo multidisciplinario, y se sugiere al paciente la alternativa quirúrgica como primera opción^{1,9,21}; en algunos casos seleccionados se puede también optar por la ablación por ultrasonido^{24,25}.

Es importante ser precavidos especialmente en casos que exista discordancia entre el informe de la ecotomografía y el resultado de la citología. En tales circunstancias es importante conversar con patólogos y radiólogos familiarizados con el caso, para definir la conducta a seguir.

CONCLUSIONES

Los nódulos tiroideos son comunes. La ecotomografía es una herramienta clave para su evaluación. Las características ultrasonográficas agrupadas en la clasificación TI-RADS permiten determinar el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos, guiando la decisión del seguimiento y/o una punción citológica. Los resultados citológicos clasificados en el sistema Bethesda son fundamentales en la conducta a seguir. En caso de nódulos citológicamente indeterminados, el estudio molecular ayuda a la toma de decisiones. De acuerdo a esta aproximación, las opciones van desde el seguimiento ecográfico hasta intervenciones quirúrgicas o ablativas, siempre teniendo en cuenta la evaluación clínica y las preferencias del paciente.

Categoría Diagnóstica	% Riesgo de malignidad promedio (rango)	Manejo usual
I. No diagnóstica	13 (5-20)	Repetir PAAF bajo ecografía
II. Benigna	4 (2-7)	Seguimiento clínico y ecográfico
III. Atipia de significado indeterminado		Repetir PAAF, test molecular, lobectomía diagnóstica, vigilancia activa
IV. Neoplasia folicular	30 (23-34)	Test molecular, lobectomía diagnóstica*
V. Sospechosa de malignidad	74 (67-83)	Lobectomía, tiroidectomía*
VI. Maligna	97 (97-100)	Tiroidectomía, lobectomía en algunas*

*Se puede considerar vigilancia activa o lobectomía en ciertos casos seleccionados (ver texto). Adaptado de Ali, et al. (2023)²². PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

Tabla 3. Reporte de citologías tiroideas según categorías. Clasificación de Bethesda.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no presentar conflictos de interés para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Mortensen JD, Woolner LB, Bennett WA. Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 1955;15(10):1270-1280. doi: 10.1210/jcem-15-10-1270.
- Singer PA. Evaluation and management of the solitary thyroid nodule. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(4):577-591.
- Burman KD, Wartofsky L. CLINICAL PRACTICE. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-2356. doi: 10.1056/NEJMcp1415786.
- Acar T, Ozbek SS, Acar S. Incidentally discovered thyroid nodules: frequency in an adult population during Doppler ultrasonographic evaluation of cervical vessels. *Endocrine*. 2014;45(1):73-78. doi: 10.1007/s12020-013-9949-3.
- Alexander EK, Cibas ES. Diagnosis of thyroid nodules. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(7):533-539. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00101-2.
- Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
- Bernet VJ, Chindris AM. Update on the Evaluation of Thyroid Nodules. *J Nucl Med*. 2021;62(Suppl 2):13S-19S. doi: 10.2967/jnumed.120.246025.
- Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003;67(3):559-566.
- Yeung MJ, Serpell JW. Management of the solitary thyroid nodule. *Oncologist*. 2008;13(2):105-112. doi: 10.1634/theoncologist.2007-0212.
- Tala H, Díaz RE, Domínguez Ruiz-Tagle JM, Sapunar Zenteno J, Pineda P, et al. Estudio y manejo de nódulos tiroideos por médicos no especialistas. Consenso SOCHED [Study and management of thyroid nodes by non specialist physicians: SOCHED consensus]. *Rev Med Chil*. 2017;145(8):1028-1037. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872017000801028.
- Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Gross JL. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015;25(5):538-550. doi: 10.1089/thy.2014.0353.
- Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1748-1751. doi: 10.1210/jc.2008-1724.
- Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
- Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017;6(5):225-237. doi: 10.1159/000478927.
- Tobcu E, Karavaş E, Yılmaz GT, Topçu B. Comparison of K-TIRADS, EU-TIRADS and ACR-TIRADS Guidelines for Malignancy Risk Determination of Thyroid Nodules. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(8):1015. doi: 10.3390/diagnostics15081015.
- Song Z, Wu C, Kasmirski J, Gillis A, Fazendin J, Lindeman B, et al. Incidental Thyroid Nodules on Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis Examining Prevalence, Follow-Up, and Risk of Malignancy. *Thyroid*. 2024;34(11):1389-1400. doi: 10.1089/thy.2024.0313.
- Lim HK, Park ST, Ha H, Choi SY. Thyroid Nodules Detected by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Angiography: Prevalence and Clinical Significance. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149811. doi: 10.1371/journal.pone.0149811.
- Chung SR, Choi YJ, Suh CH, Kim HJ, Lee JJ, Kim WG, et al. Thyroid Incidentalomas Detected on 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography: Malignant Risk Stratification and Management Plan. *Thyroid*. 2018;28(6):762-768. doi: 10.1089/thy.2017.0560.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34(1):28-35. doi: 10.1007/s00268-009-0303-0.
- Bachar G, Buda I, Cohen M, Hadar T, Hilly O, Schwartz N, et al. Size discrepancy between sonographic and pathological evaluation of solitary papillary thyroid carcinoma. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1899-1903. doi: 10.1016/j.ejrad.2013.07.002.
- Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
- Zafereo M, McIver B, Vargas-Salas S, Domínguez JM, Steward DL, Holsinger FC, et al. A Thyroid Genetic Classifier Correctly Predicts Benign Nodules with Indeterminate Cytology: Two Independent, Multicenter, Prospective Validation Trials. *Thyroid*. 2020;30(5):704-712. doi: 10.1089/thy.2019.0490.
- Sinclair CF, Baek JH, Hands KE, Hodak SP, Huber TC, Hussain I, et al. General Principles for the Safe Performance, Training, and Adoption of Ablation Techniques for Benign Thyroid Nodules: An American Thyroid Association Statement. *Thyroid*. 2023;33(10):1150-1170. doi: 10.1089/thy.2023.0281.
- Tuttle RM, Li D, Ridouani F. Percutaneous ablation of low-risk papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2023;30(3):e220244. doi: 10.1530/ERC-22-0244.



REVISIÓN / REVIEW

Ablación de nódulos tiroideos: revisión de la literatura

Thyroid Nodule Ablation: Literature Review

Alex Wash Franulic MD^a✉

^a Departamento de Radiología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01/06/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Thyroid Ablation; Thyroid Nodule; Radiofrequency; Microwave; PEI.

Palabras clave:

Ablación Tiroidea; Nódulo Tiroideo; Radiofrecuencia; Microondas; Alcoholización.

RESUMEN

La ablación de nódulos tiroideos benignos mediante técnicas mínimamente invasivas se ha desarrollado como una alternativa eficaz y segura a la cirugía convencional. Los procedimientos de ablación mínimamente invasivos como la ablación por radiofrecuencia, microondas, láser y alcoholización percutánea permiten una reducción significativa del volumen nodular (\geq al 50%), mejorando los síntomas locales y preservando la función tiroidea. En este artículo se revisan las guías y los consensos más importantes: Guía de la American Thyroid Association (ATA 2015), Guía de la European Thyroid Association (ETA 2020), Consenso de la Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR 2012 y sus actualizaciones hasta el 2025), Consenso de Expertos Chinos (versión en inglés del 2020) y el Consenso Brasileño (2024) junto con artículos europeos y norteamericanos. En esta revisión se destacan las técnicas, indicaciones, resultados clínicos, la seguridad, complicaciones asociadas y perspectivas futuras.

ABSTRACT

The ablation of benign thyroid nodules using minimally invasive techniques has emerged as an effective and safe alternative to conventional surgery. Minimally invasive ablative procedures such as radiofrequency ablation, microwave ablation, laser ablation, and percutaneous ethanol injection allow significant nodule volume reduction (\geq al 50%), improvement of local symptoms and preservation of thyroid function. This article reviews the main guidelines and expert consensuses, including the American Thyroid Association (ATA 2015) Guidelines, the European Thyroid Association Guidelines (ETA 2020), the Korean Society of Thyroid Radiology Consensus (KSThR 2012 and its updates up to 2025), the Chinese Expert Consensus (English version 2020), the Brazilian Consensus (2024) and European and North American articles. In this review the main techniques, indications, clinical outcomes, safety, associated complications and future perspectives are highlighted.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: awash@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.014>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La prevalencia de los nódulos tiroideos ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Un metaanálisis de Mu et al. estima una prevalencia global del 29,29%, observando una fuerte asociación con la edad avanzada, el sexo femenino y el sobrepeso¹. Este incremento se atribuye principalmente al mayor acceso a estudios de imagen de alta resolución, lo que ha llevado a un aumento de los denominados "incidentalomas tiroideos". Aunque la gran mayoría de estos hallazgos (90-95%) son benignos², los estudios poblacionales sitúan el riesgo de malignidad en un 1,6%, cifra que asciende al 12% en series de pacientes que requieren biopsia³⁻⁵. Dentro del subgrupo de nódulos benignos, se estima que entre un 10% y un 15% son candidatos potenciales para ablación, ya sea por la sintomatología compresiva que generan, su tamaño, el impacto estético o las preferencias del paciente⁶. En este contexto, las técnicas de ablación térmica guiadas por imagen —principalmente la radiofrecuencia (RFA) y las microondas (MWA)— se han consolidado como alternativas efectivas a la cirugía en nódulos benignos sintomáticos⁶⁻⁸. Estos procedimientos mínimamente invasivos permiten tratar las lesiones con una baja morbilidad en forma ambulatoria o con una hospitalización transitoria.

En la última década, la ablación tiroidea se ha consolidado y estandarizado gracias al desarrollo de guías clínicas y consensos internacionales. Documentos claves, como las guías de la American Thyroid Association (ATA, 2015)² y la European Thyroid Association (ETA, 2020)⁹, junto con los consensos de la Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR, 2012-2025)¹⁰⁻¹³, de Expertos Chinos (2020)¹⁴ y el más reciente consenso brasileño (2024)¹⁵, han establecido bases sólidas para las indicaciones, la técnica y el seguimiento. En conjunto, esta evidencia ha posicionado a la ablación térmica como una alternativa terapéutica segura y eficaz.

TÉCNICAS DE ABLACIÓN TIROIDEA

Las técnicas de ablación tiroidea más utilizadas incluyen la RFA, las MWA, el láser y la alcoholización percutánea (PEI), todas ellas realizadas bajo control ecográfico^{9,10,16}. La ecografía en tiempo real es fundamental para guiar la ablación y monitorizar la respuesta del nódulo. Estos procedimientos permiten la destrucción selectiva del tejido nodular sin necesidad de cirugía convencional, lo que posibilita preservar la función glandular, disminuir las complicaciones postoperatorias, reducir los costos y el tiempo de hospitalización^{6,7,9}. Respecto a este procedimiento, se puede distinguir: la ablación fija, donde el electrodo permanece en una posición estática generando una zona de necrosis concéntrica alrededor de su punta y la técnica con movimiento (*moving-shot*), donde el electrodo se desplaza secuencialmente dentro del nódulo creando múltiples zonas de ablación superpuestas^{6,10,12,13}.

Cada uno de los principales métodos de ablación disponibles presenta características específicas en cuanto a su mecanismo de acción, indicaciones preferentes y perfil de eficacia. La RFA se basa en la generación de calor mediante corriente alterna de alta frecuencia que induce una necrosis coagulativa. Es actualmente la técnica más validada, con múltiples estudios que reportan una reducción de volumen del 70-90% en nódulos benignos a los 12 meses de seguimiento^{6,7,12,13,16}. Las MWA emplean energía electromagnética para elevar la temperatura tisular, ofreciendo una distribución más homogénea del calor, tiempos de ablación más cortos y una mayor eficacia en nódulos voluminosos^{8,17,18}. La ablación por láser utiliza una fibra óptica que transmite energía lumínica de alta intensidad para producir ablación térmica precisa; aunque es menos utilizada resulta útil en nódulos pequeños y en localizaciones cercanas a estructuras críticas¹⁸. Por último, la PEI consiste en la inyección directa de etanol absoluto dentro del nódulo, generando deshidratación celular y necrosis, siendo especialmente efectiva en nódulos quísticos puros o predominantemente quísticos, con tasas de éxito clínicas que fluctúan entre un 50-85%^{6,9}. Estas técnicas han sido objeto de múltiples comparaciones, destacándose todas ellas por su perfil de seguridad, su capacidad para lograr una reducción significativa del volumen nodular, preservando la función tiroidea, y su realización ambulatoria en la mayoría de los pacientes.

INDICACIONES

La ablación se realiza en nódulos tiroideos benignos con tamaño ≥ 2 cm cuando éstos producen síntomas locales por compresión como disfagia, disfonía, sensación de cuerpo extraño y cuando generan una alteración estética significativa^{13,19}. Asimismo, se considera en casos de nódulos con crecimiento progresivo documentado en controles ecográficos seriados. Además, la ablación es una alternativa en nódulos tiroideos hiperfuncionantes cuando la cirugía o el tratamiento con yodo radiactivo están contraindicados o han sido rechazados por el paciente^{7,9,16}. Adicionalmente, es una excelente alternativa en nódulos quísticos o predominantemente quísticos que no respondan a PEI, en adenomas paratiroideos funcionantes no quirúrgicos, en recurrencia local o metástasis ganglionares cuando la cirugía está contraindicada o el yodo radiactivo ha resultado ineficaz, y en el caso de microcarcinomas papilares de bajo riesgo^{9,10,12,13,20,21}. En este último escenario, la ablación térmica ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz, comparable a la vigilancia activa o a la hemitiroidectomía, siempre que exista un control ecográfico adecuado y se cumplan los siguientes criterios de selección: tamaño < 1 cm, ausencia de metástasis ganglionares, sin evidencia de invasión extracapsular y exista acuerdo del equipo médico multidisciplinario^{6,11-14,20,21}.

Se recomienda confirmar la benignidad del nódulo mediante dos punciones aspirativas con aguja fina antes de la ablación¹¹. En este sentido, el consenso brasileño enfatiza la importancia de una adecuada selección de pacientes y la formación médica especializada, lo cual representa un desafío en centros con recursos limitados¹⁵.

El consenso de la Korean Society of Thyroid Radiology del 2025, consolida la RFA como herramienta segura para el manejo de recurrencias locales de cáncer tiroideo, validando su rol como alternativa a la reintervención quirúrgica, especialmente en pacientes con comorbilidades significativas¹³. Esta recomendación se encuentra alineada con los consensos previos de la misma sociedad^{10,12}, así como con las directrices de la American Thyroid Association (ATA 2015) para el tratamiento de recurrencias cuando la cirugía o el yodo radiactivo no resultan viables².

RESULTADOS CLÍNICOS

Los resultados clínicos obtenidos mediante técnicas de ablación térmica en nódulos tiroideos benignos han demostrado ser altamente satisfactorios, tanto en términos de reducción volumétrica como de control sintomático y satisfacción estética. La evidencia disponible indica que la RFA alcanza reducciones de volumen entre 70 y 90% en los primeros 6 a 12 meses^{7,16,17,19}. De forma similar, la MWA ha reportado reducciones promedio de 75 a 93%, especialmente útil en nódulos de gran tamaño o localizaciones complejas^{8,15,17}. En población pediátrica, la MWA logra reducciones cercanas al 85% sin afectar la función tiroidea ni generar complicaciones relevantes¹⁰. Estos resultados coinciden con lo reportado en los consensos más recientes de la Korean Society of Thyroid Radiology en 2022 y 2025 y el Chinese Expert Consensus 2020, que respaldan la ablación como

alternativa efectiva y segura frente a la cirugía convencional en nódulos benignos y microcarcinomas de bajo riesgo^{2,13,14,17,19,20}. Aunque la RFA y la MWA ofrecen resultados comparables en nódulos benignos en adultos, algunos estudios sugieren que la RFA puede alcanzar tasas de reducción ligeramente superiores sobre todo en nódulos de menor tamaño^{17,19}. En nódulos predominantemente quísticos, la PEI ha demostrado tasas de éxito superiores al 80% con recurrencias manejables con sesiones adicionales, consolidándose como una opción terapéutica efectiva y de bajo costo para este subgrupo^{6,9}. Asimismo, más del 90% de los pacientes sometidos a ablación, experimentan alivio de los síntomas compresivos y manifiestan satisfacción con el resultado cosmético^{7,16}.

En patología maligna, estudios recientes evidencian que, en casos seleccionados de microcarcinomas papilares, la ablación térmica consigue tasas de control local comparables a la cirugía convencional a cinco años, con la ventaja de evitar la tiroidectomía total y la terapia hormonal sustitutiva de por vida^{20,21} (tabla 1).

SEGURIDAD Y COMPLICACIONES

La ablación térmica tiroidea se ha consolidado como un procedimiento seguro y eficaz, con una baja tasa global de complicaciones estimada en menos del 2%^{2,14,16,21}. Es un procedimiento ambulatorio o con hospitalización transitoria, con menor impacto en los costos sanitarios y con la ventaja de preservar la función tiroidea, evitando la necesidad de tratamiento hormonal sustitutivo en la mayoría de los pacientes.

Complicaciones más frecuentes

La ablación térmica de nódulos tiroideos es un procedimiento bien tolerado y con un perfil de seguridad favorable. Sin embar-

Técnica	Mecanismo	Principales Indicaciones	Reducción Volumen*	Ventajas	Desventajas
Radiofrecuencia (RFA)	Calor por fricción iónica	Nódulos sólidos o mixtos benignos	70-90%	- Más estudiada - Bajo riesgo	- Puede requerir retratamiento
Microondas (MWA)	Calor por microondas	Nódulos grandes; pediatría	70-90%	- Ablación rápida - Menos sensible a estructuras vasculares	- Levemente más costosa - Menos trayectoria clínica
Láser (LA)	Calor por luz láser	Nódulos sólidos pequeños en zonas críticas	60-80%	- Precisión - Mínima invasión	- Menor disponibilidad
Alcoholización percutánea (PEI)	Necrosis química por alcohol absoluto	Nódulos quísticos o mixtos	50-85%	- Bajo costo - Técnica sencilla	- Dolor - Menor eficacia en sólidos

* Valores aproximados de reducción volumétrica a 6-12 meses^{7-9,16-18}.

Tabla 1. Resumen comparativo de técnicas de ablación tiroidea.

go, pueden presentarse complicaciones, la mayoría de carácter leve y transitorio:

- Dolor o sensación de quemazón transitoria durante o después del procedimiento, generalmente controlable con analgésicos convencionales¹⁶.
- Hematomas subcutáneos pequeños, que se resuelven espontáneamente^{9,10}.
- Disfonía temporal, observada en aproximadamente el 5% de los casos, atribuida a irritación o edema del nervio laríngeo recurrente. En la mayoría de los pacientes la función vocal se recupera por completo^{10,16}.

Complicaciones infrecuentes

Existen complicaciones infrecuentes a tener en consideración en el seguimiento de los pacientes post-procedimiento:

- Rotura nodular, reportada en menos del 1% de los casos, usualmente asociada a nódulos de gran tamaño; abscesos cervicales, quemaduras cutáneas y hematomas de mayor extensión^{10,22}.
- Disfonía permanente en nódulos próximos al nervio laríngeo recurrente, con una incidencia <0,5%, generalmente relacionada a lesión térmica del nervio laríngeo recurrente en nódulos próximos a estructuras críticas¹⁰.

El seguimiento clínico adecuado es esencial para detectar recurrencias o complicaciones tardías. Este se basa principalmente en evaluaciones ecográficas seriadas para valorar la reducción nodular y detectar signos de recidiva. De igual modo se deben realizar pruebas de función tiroidea, particularmente en pacientes con nódulos inicialmente hiperfuncionantes, donde puede existir riesgo de disfunción post-procedimiento^{6,10}.

Cabe destacar que la necesidad de retratamiento no se considera una complicación, sino una posible limitación del procedimiento. Esta puede presentarse en aproximadamente un 10-15% de los casos, especialmente cuando se abordan nódulos mayores de 3 cm, con localización profunda o características mixtas, donde la reducción de volumen inicial puede ser parcial^{6,9,16}. Diversas experiencias coinciden en que nuevas sesiones permiten optimizar la respuesta terapéutica y mantener los beneficios clínicos esperados.

PERSPECTIVAS FUTURAS

La ablación tiroidea se encuentra en constante evolución, impulsada por el desarrollo de nuevas tecnologías y la mejora continua en seguridad. Estas innovaciones no solo buscan optimizar la eficacia terapéutica, sino también reducir riesgos y personalizar el tratamiento. El desarrollo de nuevos consensos anticipa una expansión de indicaciones hacia microcarcinomas de bajo riesgo, recurrencias locoregionales y patologías paratiroideas, consoli-

dando la ablación térmica como una alternativa intermedia entre vigilancia activa y cirugía convencional^{2,13-15}.

Paralelamente, se han incorporando técnicas que incrementan la seguridad del procedimiento. Entre ellas destacan:

- Hidrodissección, que consiste en la inyección controlada de líquido para separar el nódulo de estructuras sensibles como el nervio laríngeo o la tráquea, reduciendo el riesgo de daño térmico²³.
- La ablación vascular dirigida permite una destrucción más eficaz del tejido nodular, con mayor control del sangrado^{18,23}.

Además, el desarrollo de sistemas de energía más sofisticados, como sondas multipolares o generadores inteligentes, así como procedimientos con electroporación están siendo evaluados por su impacto positivo en la eficacia terapéutica y la protección de estructuras vecinas²³. Estas innovaciones abren nuevas posibilidades para expandir el uso de la ablación más allá de los nódulos benignos, incluyendo potencialmente lesiones malignas de bajo riesgo, siempre bajo estricta evaluación clínica.

Una de las áreas con mayor proyección es la inteligencia artificial (IA), que comienza a integrarse en el diagnóstico por ultrasonido y en la toma de decisiones clínicas. El uso de algoritmos de aprendizaje automático aplicados al sistema TI-RADS podría automatizar la clasificación nodular, mejorar la precisión diagnóstica y optimizar la selección de candidatos para ablación²⁴. Además, se exploran modelos predictivos para anticipar la respuesta clínica y el riesgo de recurrencia.

A pesar del avance tecnológico y clínico de la ablación tiroidea, persisten áreas que requieren mayor validación científica. En particular, se necesita promover estudios multicéntricos, aleatorizados y con seguimiento a largo plazo, que permitan comparar de forma rigurosa los resultados de la ablación térmica frente a la cirugía convencional, especialmente en términos de recurrencia, calidad de vida y costo-efectividad^{2,9,16}.

CONCLUSIONES

La ablación térmica guiada por ecografía se ha consolidado como una alternativa terapéutica segura, eficaz, mínimamente invasiva y de costo razonable para el manejo de nódulos tiroideos benignos sintomáticos y en casos seleccionados, también para lesiones malignas de bajo riesgo. Esta técnica ofrece ventajas clínicas significativas, como la preservación de la función tiroidea y una baja tasa de complicaciones.

La evidencia científica actual respalda su utilización en contextos bien definidos, especialmente en pacientes que rechazan o presentan contraindicaciones quirúrgicas. No obstante, para garan-

tizar la efectividad y seguridad del tratamiento, es fundamental una selección rigurosa de los pacientes por equipos multidisciplinares con experiencia en patología tiroidea. Asimismo, la implementación del procedimiento debe estar a cargo de profesionales adecuadamente capacitados en técnicas de ablación y debe complementarse con un seguimiento ecográfico estructurado a

largo plazo, con el fin de evaluar la respuesta terapéutica y detectar posibles recidivas o complicaciones. El fortalecimiento de protocolos estandarizados, junto con una mayor disponibilidad de estudios de seguimiento prolongado, permitirá consolidar aún más su rol dentro del arsenal terapéutico para enfermedades nodulares tiroideas.

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés relacionados con el contenido de este manuscrito.

Financiamiento: El autor no ha recibido financiamiento específico para la realización de este trabajo.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial: Para la preparación de este manuscrito se utilizó la herramienta OpenAI exclusivamente para la revisión de redacción, corrección de estilo y organización de contenidos.

Agradecimientos: A Nicole Wash Manetti por su apoyo en la edición del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mu C, Ming X, Tian Y, Liu Y, Yao M, Ni Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:1029926. doi: 10.3389/fonc.2022.1029926.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, Sellami D, Goldstein RB, Brasic N, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(19):1788-1796. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9245.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(1):21-28. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01912.x.
- Fisher SB, Perrier ND. The incidental thyroid nodule. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):97-105. doi: 10.3322/caac.21447.
- Park HS, Baek JH, Park AW, Chung SR, Choi YJ, Lee JH. Thyroid Radiofrequency Ablation: Updates on Innovative Devices and Techniques. *Korean J Radiol.* 2017;18(4):615-623. doi: 10.3348/kjr.2017.18.4.615.
- Russell JO, Desai DD, Noel JE, Hussein M, Toraih E, Seo S, et al. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules: A prospective, multi-institutional North American experience. *Surgery.* 2024;175(1):139-145. doi: 10.1016/j.surg.2023.07.046.
- Shi W, Cai W, Wang S, Gao Y, Yang R, Liu Q, et al. Safety and efficacy of microwave ablation for symptomatic benign thyroid nodules in children. *Eur Radiol.* 2024;34(6):3851-3860. doi: 10.1007/s00330-023-10282-2.
- Papini E, Monpeyssen H, Frasoldati A, Hegedüs L. 2020 European Thyroid Association Clinical Practice Guideline for the Use of Image-Guided Ablation in Benign Thyroid Nodules. *Eur Thyroid J.* 2020;9(4):172-185. doi: 10.1159/000508484.
- Na DG, Lee JH, Jung SL, Kim JH, Sung JY, Shin JH, et al.; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers: consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 2012;13(2):117-125. doi: 10.3348/kjr.2012.13.2.117.
- Kim JH, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, Choi YJ, et al.; Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. 2017 Thyroid Radiofrequency Ablation Guideline: Korean Society of Thyroid Radiology. *Korean J Radiol.* 2018;19(4):632-655. doi: 10.3348/kjr.2018.19.4.632.
- Huber TC. Review of the Korean Society of Interventional Radiology and European Thyroid Association Guidelines Regarding the Role of Radiofrequency Ablation for Benign and Malignant Thyroid Tumors. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2022;25(2):100817. doi: 10.1016/j.tvir.2022.100817. Erratum in: *Tech Vasc Interv Radiol.* 2022;25(4):100852. doi: 10.1016/j.tvir.2022.100852.
- Ha EJ, Lee MK, Baek JH, Lim HK, Ahn HS, Baek SM, et al.; Guideline Committee for the Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR); Korean Society of Radiology. Radiofrequency Ablation for Recurrent Thyroid Cancers: 2025 Korean Society of Thyroid Radiology Guideline. *Korean J Radiol.* 2025;26(1):10-28. doi: 10.3348/kjr.2024.0963.
- Xu D, Ge M, Yang A, Cheng R, Sun H, Wang H, et al. Expert consensus workshop report: Guidelines for thermal ablation of thyroid tumors (2019 edition). *J Cancer Res Ther.* 2020;16(5):960-966. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_558_19.
- Santos GPL, Kulcsar MAV, Capelli FA, Steck JH, Fernandes KL, Mesa CO, et al. Brazilian Consensus on the Application of Thermal Ablation for Treatment of Thyroid Nodules: A Task Force Statement by the Brazilian Society of Interventional Radiology and Endovascular Surgery (SOBRICE), Brazilian Society of Head and Neck Surgery (SBCCP), and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab.* 2024;68:e230263. doi: 10.20945/2359-4292-2023-0263.
- Bernardi S, Giudici F, Cesareo R, Antonelli G, Cavallaro M, Deandrea M, et al. Five-Year Results of Radiofrequency and Laser Ablation of Benign Thyroid Nodules: A Multicenter Study from the Italian Minimally Invasive Treatments of the Thyroid Group. *Thyroid.* 2020;30(12):1759-1770. doi: 10.1089/thy.2020.0202.

17. Chen S, Dou J, Cang Y, Che Y, Dong G, Zhang C, et al. Microwave versus Radiofrequency Ablation in Treating Predominantly Solid Benign Thyroid Nodules: A Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2024;313(1):e232162. doi: 10.1148/radiol.232162.
18. Qian Y, Li Z, Fan C, Huang Y. Comparison of ultrasound-guided microwave ablation, laser ablation, and radiofrequency ablation for the treatment of elderly patients with benign thyroid nodules: A meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2024;191:112425. doi: 10.1016/j.exger.2024.112425.
19. Zufry H, Hariyanto TI. Comparative Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation and Microwave Ablation in the Treatment of Benign Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Korean J Radiol*. 2024;25(3):301-313. doi: 10.3348/kjr.2023.1004.
20. Hu Y, Zhou W, Xu S, Jia W, Zhang G, Cao Y, et al. Thermal ablation for the treatment of malignant thyroid nodules: present and future. *Int J Hyperthermia*. 2024;41(1):2379983. doi: 10.1080/02656736.2024.2379983.
21. Zhang D, Sun H, Ierardi AM, Angileri SA, Frattini F, Mortellaro S, et al. Thermal Ablation for Benign Thyroid Nodules and Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Surg Technol Int*. 2024;44:157-162. doi: 10.52198/24.STI.44.GS1806.
22. Austerlitz J, Mann DS, Noel JE, Orloff LA. Thyroid Nodule Rupture Following Radiofrequency Ablation for Benign Thyroid Nodules. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;150(8):651-657. doi: 10.1001/jamaoto.2024.1400.
23. Chan WK, Sun JH, Liou MJ, Hsu CJ, Lu YL, Chou WY, et al. Novel and Advanced Ultrasound Techniques for Thyroid Thermal Ablation. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024;39(1):40-46. doi: 10.3803/EnM.2024.1917.
24. Bojunga J, Trimboli P. Thyroid ultrasound and its ancillary techniques. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024;25(1):161-173. doi: 10.1007/s11154-023-09841-1.



REVISIÓN / REVIEW

Recomendaciones para el manejo quirúrgico actual del nódulo tiroideo maligno

Current Surgical Approach to Malignant Thyroid Nodules

Luis Inzunza C., MD^a✉

^a Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 28/05/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Thyroid; Thyroid Nodule; Papillary Carcinoma; Thyroid Surgery; Thyroidectomy; Thyroid Ablation; Neuromonitoring.

Palabras clave:

Tiroides; Nódulo Tiroideo; Carcinoma Papilar; Cirugía de Tiroides; Tiroidectomía; Ablación Tiroides; Neuromonitorización.

RESUMEN

La cirugía continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento del carcinoma de tiroides.

El mayor acceso a estudios de imágenes permite hoy el diagnóstico de nódulos en etapas más precoces, lo que, si bien constituye una mejoría en el diagnóstico, hacen a la vez necesaria su juiciosa evaluación para evitar el sobre diagnóstico y sobre tratamiento. En ese contexto en los últimos años han cobrado relevancia conductas quirúrgicas menos agresivas, como la lobectomía o la tiroidectomía parcial, o con abordajes menos invasivos. Para ello resulta fundamental un equipo médico multidisciplinario junto a la adecuada evaluación y planificación preoperatoria por parte del cirujano con el fin de ofrecer un tratamiento personalizado a cada paciente. Los avances en anestesia, el uso de instrumentos de energía para hemostasia y la monitorización intraoperatoria del nervio laríngeo han mejorado la seguridad quirúrgica, aunque no sustituyen la técnica meticulosa ni el juicio clínico del cirujano. Vías de abordaje remoto y técnicas de ablación por radiofrecuencia, representan alternativas de manejo quirúrgico para casos seleccionados de pacientes con cáncer de tiroides. El objetivo de esta revisión es analizar el estado actual del diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de esta patología.

ABSTRACT

Surgery remains the cornerstone of thyroid cancer treatment. Greater access to imaging studies now allows for the diagnosis of nodules at earlier stages. While this improves diagnostic performance, it also requires careful evaluation to avoid overdiagnosis and overtreatment. In this context, less aggressive surgical procedures, such as lobectomy or partial thyroidectomy, or less invasive approaches, have gained relevance in recent years. Proper preoperative evaluation and planning by the surgeon and a multidisciplinary team is essential to offer personalized treatment to each patient. Advances in anesthesia, the use of energy instruments for hemostasis, and intraoperative monitoring of the laryngeal nerve have improved surgical safety, although they do not replace the surgeon's meticulous technique or clinical judgment. Remote access routes and radiofrequency ablation techniques represent surgical management alternatives for selected cases of patients with thyroid cancer. The objective of this review is to analyze the current status of diagnosis and surgical treatment of this pathology.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: linzunza@clinalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Debido a su alta prevalencia, este artículo se centrará en el carcinoma papilar de tiroides, y no se referirá a otras variantes menos frecuentes como el carcinoma folicular, medular y anaplásico.

La cirugía sigue siendo la piedra angular en el tratamiento de los nódulos tiroideos malignos, mediante tiroidectomía, ya sea total o parcial¹⁻³. Los primeros reportes de la literatura médica en relación con la extirpación de la tiroides mostraban una elevada morbilidad y mortalidad, debidas a hemorragias incontrolables, la falta de sustitución de hormona tiroidea o por la afectación de las glándulas paratiroides cuya función y relaciones eran aún poco conocidas. Fue a fines del siglo XIX cuando el cirujano suizo Theodor Kocher introdujo modificaciones en la técnica que fueron la base de la cirugía tiroidea moderna⁴. Actualmente es llevada a cabo por equipos especializados que realizan un alto volumen de cirugías. La tiroidectomía es una intervención segura, con baja tasa de complicaciones, la mayoría de ellas, transitorias¹⁻³.

El desarrollo de técnicas de anestesia, así como la incorporación de tecnología avanzada en pabellón, como el uso de electrobisturí, dispositivos de energía para hemostasia, el uso de lupas de magnificación, y equipos de monitorización de nervio laríngeo nos ayudan hoy a realizar cirugías con menos complicaciones y tiempos quirúrgicos y de hospitalización más acortados. Sin embargo, estos avances no sustituyen lo esencial; el correcto estudio y selección de los pacientes, con la participación de un equipo médico multidisciplinario que, junto al apoyo de laboratorio, imágenes y biopsia, sumado a una técnica quirúrgica meticulosa, nos permiten ofrecer hoy un tratamiento quirúrgico racional, seguro, e individualizado acorde a las condiciones de cada paciente y a la etapa de evolución de la enfermedad⁵.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

La alta prevalencia de enfermedad nodular tiroidea, así como la proporcional baja incidencia de cáncer dentro del universo de pacientes portadores de nódulos tiroideos, junto al muy buen pronóstico vital de estos pacientes cuando se diagnostican en etapas precoces, hacen que no se recomiende el uso masivo de métodos de cribado para el diagnóstico de cáncer de tiroides⁶. No obstante, es cada vez más frecuente la consulta de pacientes, con nódulos de pequeño tamaño y con crecimiento limitado al interior de la glándula, en quienes se ha hecho el diagnóstico de sospecha en forma incidental en una ecografía cervical⁷. Es en esos casos donde es fundamental la evaluación clínica del endocrinólogo y/o el cirujano de cabeza y cuello, con el fin de entregar información al paciente acerca de las posibilidades diagnósticas y de tratamiento que eventualmente requiera. Lo anterior, no solo es importante para controlar la ansiedad y el temor del paciente con relación a la sospecha de un diagnóstico de cáncer, sino también para no sobre-

cargar el sistema de salud con estudios diagnósticos y biopsias que pueden redundar en un sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento^{7,8}.

El diagnóstico de un carcinoma de tiroides parte con la evaluación clínica, examen físico dirigido, y una ecografía tiroidea, que, en manos de radiólogos experimentados en tiroides, puede entregar valiosa información en cuanto a tipificar la naturaleza de los nódulos (sólido, quístico o mixto), su número, tamaño, ubicación dentro de la glándula, relación con estructuras vecinas, presencia de microcalcificaciones, su vascularización al Doppler, presencia de adenopatías o signos de extensión extra tiroidea.

Con toda esta información el radiólogo categoriza el nódulo de acuerdo con la clasificación TI-RADS (*Thyroid Imaging Reporting and Data System*), en uso desde 2009 (tabla 1)^{6,9}.

De acuerdo con los hallazgos clínicos y ecográficos, el clínico determinará en qué paciente es recomendable realizar un estudio histológico dirigido, mediante una punción aspirativa con aguja fina (PAAF), procedimiento ambulatorio realizado bajo ecografía, idealmente por un especialista en patología tiroidea, con el fin de asegurar la toma de una muestra adecuada en cantidad y calidad, que aumente su rendimiento (figura 1).

TI RADS	Riesgo de malignidad
TI RADS 1	<1% (benigno)
TI RADS 2	<3% (muy baja sospecha)
TI RADS 3	5 - 10% (baja sospecha)
TI RADS 4	10 - 20% (sospecha intermedia)
TI RADS 5	70 - 90% (alta sospecha)

Tabla 1. Patrones de riesgo ecográfico de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) para nódulos tiroideos y riesgo de malignidad.



Figura 1. Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de tiroides.

Esta punción obtiene muestra celular que posteriormente es analizada, idealmente también por patólogos experimentados o dedicados preferentemente a patología tiroidea. El reporte se realiza según las categorías diagnósticas del Sistema Bethesda (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*). Se obtiene así un diagnóstico citopatológico y una determinación de riesgo de malignidad^{1,2,10} (tabla 2).

Clasificación de Bethesda

- Bethesda I no diagnóstica/insatisfactoria: la muestra no es adecuada para diagnóstico.
- Bethesda II benigna: características citológicas de lesiones benignas como tiroiditis linfocítica o hiperplasia nodular
- Bethesda III atipia de significado indeterminado/lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS): atipia en células foliculares sin indicios claros de malignidad

- Bethesda IV neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular (FN/SFN): proliferación folicular que podría corresponder a un carcinoma folicular.
- Bethesda V sospechosa de malignidad: características citológicas altamente sospechosas de malignidad.
- Bethesda VI maligna: características citológicas concluyentes de malignidad, como en el carcinoma papilar (figuras 2 y 3).

En aquellos pacientes en que el diagnóstico histológico obtenido por PAAF sea concluyente o de alta sospecha de malignidad, estará indicado el tratamiento quirúrgico, una tiroidectomía, cuya extensión, total o parcial, dependerá de una serie de consideraciones, en relación con el o los nódulos, la extensión local del tumor, la presencia de compromiso linfonodal cervical y también con las características particulares de cada paciente.

Bethesda	Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad	Conducta
I	No diagnóstica o insatisfactoria	1 - 4%	Repetir
II	Benigna	0 - 3%	Observar
III	ASI* o LFSI **	5 - 15%	Repetir/Test genético/Cirugía/Observación
IV	Neoplasia folicular	15 - 30%	Repetir/Test genético/Cirugía/Observación
V	Sospechoso de malignidad	60 - 75%	Cirugía
VI	Maligna	97 - 99%	Cirugía

*ASI: Atipia de significado incierto
 **LFSI: Lesión folicular de significado incierto

Tabla 2. Adaptado de protocolo clínico cáncer diferenciado de tiroides SOCHED 2020.

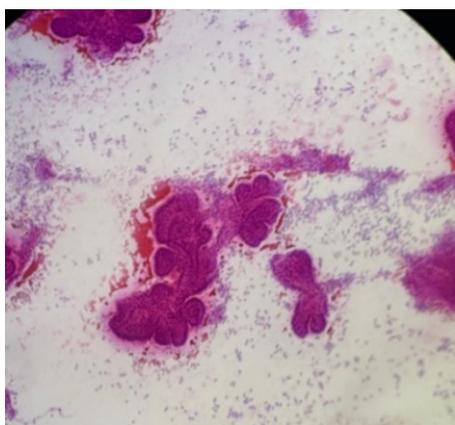


Figura 2. Citología tiroidea con formaciones papilares (tinción hematoxilina-eosina).

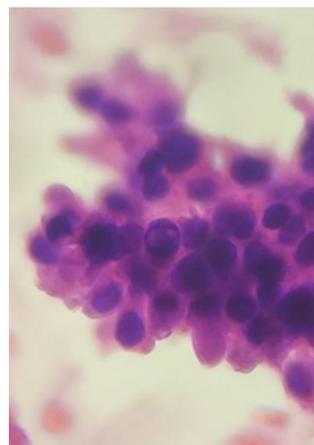


Figura 3. Células con núcleos redondos, superposiciones y hendiduras y pseudoinclusiones nucleares (tinción hematoxilina-eosina).

Ecografía de etapificación

Previo al tratamiento quirúrgico resulta fundamental la realización de una ecografía de etapificación^{1,2,11}. Dicho estudio, debe ser realizado por radiólogos experimentados en esta patología. Entrega valiosa información al equipo tratante y al cirujano en cuanto a las características del tumor primario, su ubicación, signos sugerentes de extensión extra tiroidea, y el estado de los linfonodos cervicales. Esto ayuda a planificar la cirugía más apropiada para el paciente, su extensión y la eventual necesidad de disección ganglionar, lo que puede tener un impacto en la re-etapificación postoperatoria, evolución y pronóstico del paciente¹¹⁻¹³.

Es recomendable adjuntar un esquema que detalle la ubicación de los linfonodos sospechosos (figura 4).

Las características ecográficas que sugieren compromiso ganglionar metastásico, entre otras, son: presencia de microcalcificaciones, cambios quísticos intranodales, hiperecogenicidad cortical o alteraciones en su vascularización^{1,2,11,12}. En casos seleccionados por duda diagnóstica o que implique cambios en el enfrentamiento quirúrgico, es recomendable realizar una PAAF de la adenopatía con estudio citológico y medición de tiroglobulina (Tg) en el aspirado, especialmente en adenopatías en compartimentos laterales^{1,2,3,13}.

Ante sospecha de compromiso tumoral extratiroideo a tráquea o esófago, o ante la presencia de metástasis linfáticas extensas o de gran volumen es aconsejable realizar una tomografía computada o resonancia magnética con medio de contraste endovenoso^{1,2,3,13}.

Así la determinación preoperatoria de la presencia de metástasis ganglionares cervicales, en cuanto a su número, tamaño y ubicación, junto a la evaluación dirigida de compromiso local extratiroideo, resultan fundamentales para planificar el tratamiento

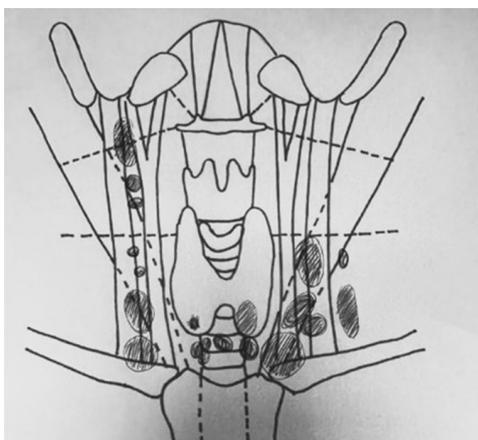


Figura 4. Esquema de etapificación ecográfica preoperatoria.

quirúrgico más adecuado y así reducir la posibilidad de requerir reintervenciones quirúrgicas a mediano y largo plazo, así como también para determinar en mejor forma la estratificación de acuerdo a grupos de riesgo de recurrencia, y con ello, la mejor planificación de terapia complementaria con radioyodo y seguimiento posterior^{1,11-13}.

Con estos antecedentes el paciente debe ser presentado en Comité de Tiroides, que incluye a un equipo multidisciplinario conformado por endocrinólogo, cirujano de cabeza y cuello, patólogo, radiólogo, médico nuclear y, en casos avanzados con necesidad de terapia sistémica, de un oncólogo médico^{1,13}.

Actualmente en Chile el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) corresponde a una patología de las Garantías Explícitas en Salud (GES) y eso enmarca conductas y grupos de tratamiento preestablecidos por la normativa nacional¹³.

CIRUGÍA DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Cuando nos enfrentamos al diagnóstico de un CDT, la cirugía nos presenta como objetivos principales¹⁻³:

- La remoción total del tumor primario.
- Remoción del tejido adyacente comprometido, frecuentemente tejido adiposo o muscular peritiroideo, o en estadios avanzados, el compromiso de pared traqueal, esófago o del nervio laríngeo.
- Remoción de los linfonodos cervicales con compromiso tumoral demostrado o de alta probabilidad.
- Facilitar el seguimiento a largo plazo con ecografía y medición de tiroglobulina.
- Mejorar el efecto de la terapia ablativa con radioyodo que requiere, en lo posible, de ausencia de tejido tiroideo remanente.
- Al mismo tiempo, minimizar los riesgos de morbilidad y complicaciones de la cirugía, en especial en cuanto a preservar la función de las glándulas paratiroides y de los nervios laríngeos.

Extensión de la cirugía

La extensión de la tiroidectomía ha sido un tema de controversia por largo tiempo. La tendencia ha sido realizar lobectomías o tiroidectomías parciales, fundamentalmente para reducir los riesgos de complicaciones derivadas de la cirugía, que, aunque poco frecuentes, pueden ocasionar morbilidad por tiempo prolongado, como la disfonía o los síntomas derivados de un hipoparatiroidismo. Junto a ello, está también el deseo de pacientes y médicos de mantener al menos en parte la función de la tiroides^{5,13,14}.

Por otro lado, hay consideraciones que en muchos casos favorecen la decisión de realizar una tiroidectomía total; la presencia de multinodularidad, el tamaño de los nódulos, la sospecha de extensión

extratiroidea, así como la necesidad de no dejar tejido tiroideo remanente para optimizar una posterior terapia con radioyodo, y el seguimiento con tiroglobulina. Al mismo tiempo, la dificultad de acceso a pabellón por la gran sobrecarga de los sistemas de salud, hacen que también se haga necesario realizar una cirugía lo más completa y definitiva posible, para disminuir la posibilidad de necesitar futuras reintervenciones de pacientes por enfermedad recurrente o persistente^{13,15,16}.

Hoy en día, y considerando el aumento del diagnóstico en etapas precoces, con lesiones intratiroideas, de pequeño tamaño, sin evidencia de diseminación ganglionar en el cuello, y teniendo en cuenta el excelente pronóstico de esta patología, se hace cada día más frecuente optar por cirugías menos invasivas, o con conservación de parte de la glándula¹⁴⁻¹⁸.

Generalidades y perioperatorio

El paciente con diagnóstico presuntivo o certeza de cáncer de tiroides es presentado en un comité de tiroides, (ya descrito). Allí se deben evaluar sus antecedentes y planificar su tratamiento médico y quirúrgico. En el preoperatorio se deben evaluar también los exámenes preoperatorios generales que correspondan de acuerdo con su edad y patologías asociadas (enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, enfermedades respiratorias, trastornos de coagulación). Fundamentalmente, en mayores de 40 años, contar con un electrocardiograma, perfil de función tiroidea (TSH, T3, T4) y pruebas de coagulación. Especial consideración para pacientes con carcinoma tiroideo asociado a hipertiroidismo, condición poco frecuente, que requiere tratamiento farmacológico previo específico con medicamentos antitiroideos, betabloqueadores y en ocasiones con tratamiento corticoideal con el fin de conseguir la estabilización de la función tiroidea y evitar así complicaciones relacionadas con el evento quirúrgico, en especial del punto de vista cardiovascular, como crisis hipertensiva y arritmias graves. Es importante también medir niveles de Vitamina D y suplementar los casos de déficit para minimizar los trastornos en el metabolismo del calcio ante un eventual hipoparatiroidismo postquirúrgico, como se detalla más adelante^{1,13,19}.

El paciente ingresa a hospitalización el mismo día de la cirugía, cumpliendo con el período de ayuno recomendado de al menos 6 horas. La cirugía se realiza bajo anestesia general, y cuando se trata de una tiroidectomía total exclusiva, tarda habitualmente entre 60-90 minutos. Al salir de pabellón, el paciente permanece un período variable de tiempo en una sala de recuperación de anestesia bajo observación estricta y monitorización por personal de enfermería, tras lo cual retorna a su habitación.

El periodo de hospitalización por lo general es de dos días, debido a que algunas complicaciones, aunque muy infrecuentes, ocurren generalmente dentro de las primeras 24-48 horas, y requieren

de una identificación y manejo oportuno, en especial el hematoma cervical^{1,13,20,21}.

La incisión quirúrgica, habitualmente de alrededor de 4-5 centímetros, no requiere cuidados especiales en los primeros días, y habitualmente se hace poco perceptible a las pocas semanas de la cirugía. El postoperatorio, habitualmente es muy bien tolerado, con un dolor que la mayoría de los pacientes califican de muy leve, en parte ocasionado por la posición de hiperextensión del cuello durante la cirugía. El paciente por lo general, al día siguiente puede estar deambulando, alimentándose y hablando sin dificultad.

La incapacidad laboral es por lo general de unas dos o tres semanas, dependiendo de la evolución postoperatoria y de la actividad que realice cada paciente, en especial con cierta limitación a la actividad física y deportiva, aunque manteniendo por lo demás un reposo relativo.

Tiroidectomía total, técnica quirúrgica y relaciones anatómicas

Irrigación: la glándula tiroides es un órgano que posee una extensa irrigación arterial y venosa, que proviene de los grandes vasos del cuello, arteria carótida, y vena yugular interna, y de los vasos subclavios. Así, los vasos sanguíneos que debemos disecar, aunque de pequeño calibre, poseen un alto flujo, por lo que resulta de suma importancia una disección prolija, con una técnica quirúrgica meticulosa. En la actualidad son ampliamente usados diversos dispositivos de sellado de vasos mediante el uso de energía, reduciendo al mínimo el sangramiento intraoperatorio y reduciendo en forma importante la duración de la cirugía²². Existen dispositivos de energía para sellado y corte de tejidos o vasos de hasta 7 mm, ya sea por fusión celular o por energía ultrasónica.

De todas formas, debe siempre realizarse una revisión de la hemostasia antes del cierre bajo visión directa y realizando el anestesiólogo una maniobra de Valsalva que simule los aumentos de presión venosa que pueden ocurrir una vez terminada la anestesia. El uso de drenaje, hoy en día se reserva solo para aquellos casos de cirugías con disecciones extensas, o con tumores y nódulos tiroideos de gran tamaño^{23,24}, siendo por lo general retirado en el postoperatorio previo al alta.

A pesar de todas estas consideraciones, puede producirse en un reducido porcentaje de casos, un hematoma cervical postoperatorio. Su incidencia es muy variable en la literatura, pero en general oscila en rangos de 0,6% y 1,8%^{25,26}. Esta complicación, tiene una connotación distinta al que se puede producir posterior a cirugías de otros sitios anatómicos. Al ser el cuello un espacio anatómico compartimentalizado, el hematoma cervical

ejerce una presión progresiva sobre los tejidos vecinos, colapsando vasos venosos y linfáticos, lo que se traduce en edema laríngeo, y el riesgo potencial de obstrucción de la vía aérea. Cuando se produce esta complicación, se debe actuar rápidamente, debiendo incluso en algunos casos abrir la herida operatoria en la habitación para descomprimir el cuello mientras el paciente se traslada a pabellón para re-explorar y hacer hemostasia. En la mayor parte de los casos, el hematoma se produce dentro de las primeras 4 horas del postoperatorio, siendo en su gran mayoría originado en sangramiento de vasos arteriales. El sangramiento de origen venoso tiende a ser de instalación más lenta y ocurre más frecuentemente dentro de 4-12 horas de postoperado²⁶. Junto a la extensión de la cirugía, y al igual que otras potenciales complicaciones, ésta se ha asociado a la experiencia del cirujano tratante, medido como el volumen de tiroidectomías/año realizadas²⁷.

Este es el principal motivo por el que se hace poco aconsejable el alta precoz, antes de 24 horas en pacientes post tiroidectomía.

Glándulas paratiroides: Otro punto importante en la técnica de una tiroidectomía total es lograr preservar la indemnidad de las glándulas paratiroides. Estas glándulas, por lo general dos por lado, tienen un tamaño que oscila entre unos 5 y 8 mm, y se encuentran en íntima relación o incluso dentro de la cápsula tiroidea. Su adecuado funcionamiento es fundamental en los procesos de regulación de los niveles de calcio en la sangre, por lo que es de suma importancia su adecuada preservación. Para ello deben ser manipuladas en forma cuidadosa, en especial cuidando de preservar su irrigación, arterial y venosa, que depende en su mayor proporción de vasos provenientes de la arteria tiroidea inferior. La sección de estos vasos debe realizarse lo más distal posible, de lo contrario se producirá isquemia y congestión de su drenaje venoso que alterará en grado variable su función con la subsecuente hipocalcemia postoperatoria, que, aunque en la gran mayoría de los casos es transitoria, puede resultar en sintomatología molesta y muy limitante, dada por sensación de parestesias en cara y extremidades, que en casos severos puede derivar a fenómenos de espasmo muscular progresivos.

Por lo general, se indica aporte oral de carbonato de calcio en el postoperatorio, con lo cual estos síntomas son muy leves o no aparecen. Este aporte es suspendido en los días sucesivos de acuerdo con la evolución clínica del paciente y el control de niveles de calcio en sangre. Es importante también a este respecto, como ya fue mencionado, el evaluar en el preoperatorio los niveles de Vitamina D en sangre, cuyo déficit puede dificultar el adecuado manejo de este cuadro. Se recomienda tener un nivel de al menos 20 ng/ml o idealmente >30 ng/ml^{28,29}.

Cabe señalar que la hipocalcemia es una condición casi habitual en el postoperatorio de una tiroidectomía y que como ya se ha dicho, es generalmente transitoria y que puede ser asintomática o muy poco sintomática, siendo los casos de hipoparatiroidismo severo y prolongado, muy poco frecuentes. La incidencia del hipoparatiroidismo postquirúrgico tiene en la literatura una amplia variación que va desde un 7 a un 37%^{30,31}. Esto se da principalmente por las diferencias en los criterios diagnósticos en base a los exámenes de laboratorio y en el tiempo de seguimiento.

El hipoparatiroidismo prolongado se define como la necesidad de aporte de calcio-vitamina D3 por más de un mes desde la cirugía, asociado a niveles persistentemente bajos de PTH, mientras que la necesidad de aporte de calcio-vitamina D3 por más de 12 meses post cirugía, se considera como hipoparatiroidismo persistente³².

El hipoparatiroidismo que puede producirse en el postoperatorio de una tiroidectomía total es un proceso dinámico y evolutivo en el tiempo³⁰⁻³².

La evolución clínica, y el seguimiento de exámenes de laboratorio (calcemia - PTH), dan una buena aproximación a la evolución que tendrá el paciente en el tiempo (figura 5).

Es necesario recalcar que la causa de este cuadro en la mayoría de los casos, no se debe solamente a la extirpación advertida o inadvertida de una o varias glándulas, sino más bien al compromiso de la irrigación y drenaje venoso de las mismas durante la disección de la tiroides. Junto con la adecuada técnica quirúrgica, el uso de lupas de magnificación se ha asociado a mejores resultados y menor incidencia de hipoparatiroidismo, dado que permite una mejor visualización de las glándulas y de los diminutos vasos que las irrigan^{33,34}. Algunos autores recomiendan también el uso de técnicas de detección como por ejemplo el de fluorescencia con verde de indocianina, aunque ésta y otras técnicas se encuentran aún en desarrollo y con un uso limitado por lo que sus resultados en cuanto a costo efectividad deben seguir evaluándose^{35,36}.

A pesar de todas estas consideraciones, y a pesar de una disección prolija, en ocasiones el cirujano puede apreciar que existe una devascularización importante de una paratiroides. En ese caso puede realizarse un autoimplante de esa glándula en pequeños fragmentos en bolsillos musculares del cuello, similar a la técnica empleada en algunas cirugías de hiperparatiroidismo secundario. Es por ello, por lo que esta cirugía debe ser realizada por cirujanos y equipos quirúrgicos experimentados y con un alto volumen de cirugías, con el fin de procurar los mejores resultados oncológicos y funcionales^{35,36}.

Tiroidectomía Total

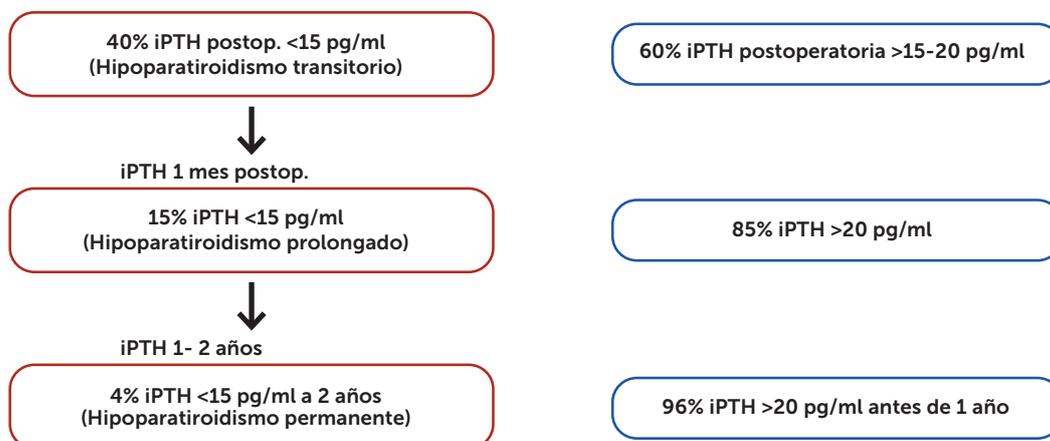


Diagrama de flujo hipotético que muestra las diferentes etapas del hipoparatiroidismo postoperatorio (vía roja) o la recuperación de la función paratiroidea (vía azul) después de 100 tiroidectomías totales realizadas en una unidad quirúrgica experimental y de alto volumen. Traducido de Sitges-Serra A. 2021³¹. Con licencia: CC BY 4.0
iPTH: *intact parathyroid hormone*

Figura 5. Evolución del hipoparatiroidismo post tiroidectomía.

Nervios laríngeos: Otro punto relevante en relación con una cirugía de tiroides es la preservación anatómica y funcional de los nervios laríngeos, que son los responsables de la inervación motora de la musculatura laríngea que permite la movilidad de las cuerdas vocales y por ende la función de fonación.

- Nervio laríngeo inferior (NLI): Es también denominado nervio laríngeo recurrente, debido a su trayecto ascendente tras emerger del nervio vago (X par), y hacer un asa por debajo de la arteria subclavia al lado derecho y por debajo del cayado aórtico a la izquierda (figura 6).

Sólo en muy raros casos, especialmente a derecha, el NLI puede tener un trayecto no recurrente. Su calibre es de apenas un par de milímetros y se encuentra localizado profundamente junto al borde lateral de la tráquea, en el surco traqueoesofágico por donde asciende dividiéndose habitualmente en dos ramas antes de ingresar en la laringe donde le da inervación motora a la cuerda vocal del lado correspondiente.

En la actualidad, en muchos centros de alto volumen de tiroidectomía se cuenta con el apoyo de tecnología de neuromonitorización intraoperatoria de forma rutinaria o selectiva en este tipo de cirugías. Con ello y en especial al usar la monitorización continua, queda documentado en forma gráfica y en tiempo real que no sólo basta con la correcta identificación y preservación de la integridad anatómica del nervio durante todo su trayecto, lo que sigue siendo el *gold standard* en este respecto³⁷, sino también, la preservación de su conducción nervio-

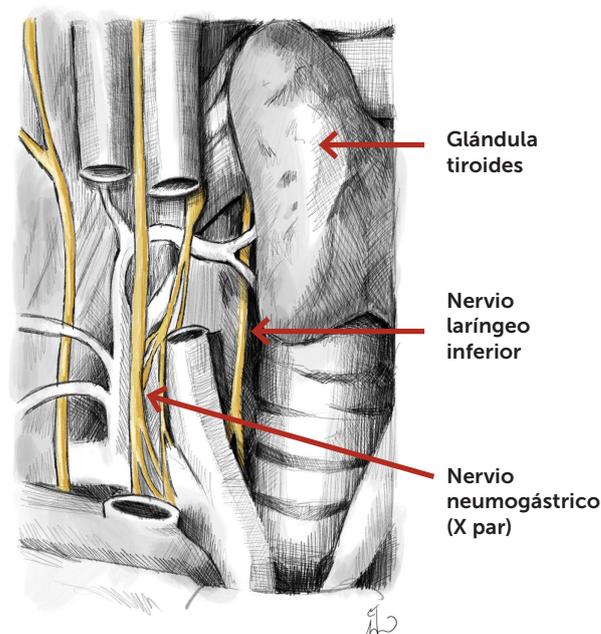


Figura 6. Nervio laríngeo inferior y relaciones anatómicas.

sa mediante una manipulación meticulosa y cuidando las maniobras de tracción o de trauma térmico. Con la ayuda del neuromonitor, hoy en día se puede reducir la posibilidad de lesiones transitorias o definitivas de NLI³⁶⁻³⁸. Sin embargo, desde el punto de vista de costo-efectividad, las guías clínicas (*American Thyroid Association* y la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*) no avalan su uso en forma rutinaria en toda tiroidectomía, recomendándose preferentemente su uso ante casos de mayor complejidad de acuerdo con la ubicación y tama-

ño del tumor, o de las metástasis linfáticas, así como también en casos de reintervenciones, que ofrecen por lo general una dificultad técnica mayor^{38,39}.

Tipos de neuromonitorización intraoperatoria del nervio laríngeo inferior (NLI)

-Monitorización intermitente del nervio laríngeo inferior (I-IONM)

-Monitorización continua del nervio laríngeo inferior (C-IONM)

Se utiliza un tubo endotraqueal que tiene incorporados dos electrodos que quedan apoyados en las cuerdas vocales, lo que debe ser verificado por el anestesista al momento de su fijación. Se debe considerar el uso restringido de relajantes musculares durante la cirugía, para no atenuar el efecto motor en la cuerda vocal del nervio estimulado (figura 7).

-Monitorización intermitente (I-IONM): Además de facilitar la identificación del NLI, se realizan pruebas sucesivas con una delgada sonda de estimulación (figura 8), para verificar la integridad del nervio y que las maniobras quirúrgicas como sección, ligadura o sellado de vasos no esté comprometiendo su conducción. Esto genera una onda en la gráfica del monitor acompañado de un sonido pulsátil, que evidencia en el momento la calidad de la conducción del nervio. Se pueden tomar y guardar imágenes de dicho registro en la memoria del equipo, lo cual también tiene relevancia desde el punto de vista medicolegal.

-Monitorización continua (C-IONM): En este método, se instala un electrodo siliconado en el nervio vago, comúnmente denominado por su forma como "saxofón", (figura 9), que realiza una estimulación permanente a una periodicidad conocida que genera un registro basal continuo y un sonido pulsátil que ayuda al cirujano a detectar en tiempo real cualquier eventual pérdida o deterioro de



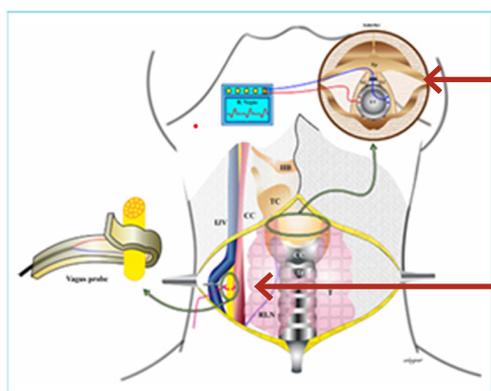
Figura 7. Tubo endotraqueal con electrodos y monitor de nervio.



Figura 8. Sonda estimuladora.

la señal en cuanto a amplitud y latencia, y por ende de la calidad de la conducción nerviosa del NLI durante las maniobras quirúrgicas que se están realizando. Ante cualquier pérdida o atenuación de la señal, el cirujano debe detener la cirugía e identificar y corregir la acción o maniobra que lo está provocando. En varios estudios comparativos se evidencia un mejor rendimiento de la monitorización continua sobre la intermitente, en cuanto a los resultados funcionales inmediatos y alejados de la preservación de la función vocal^{39, 40}.

- Nervio laríngeo superior (NLS): Este nervio, y específicamente su ramo externo, (RENLS), es el responsable de la inervación motora de los músculos cricotiroideos, cuya función es dar la tensión



Posición de tubo endotraqueal con electrodos en superficie ubicado entre las cuerdas vocales

Posición del electrodo "saxofón" en el nervio vago



Figura 9. Esquema de monitorización continua del NLI.

Evidencias funcionales y dinámicas obtenidas mediante neuromonitorización intraoperatoria mejorando los estándares de la tiroidectomía. Permiso de reutilización bajo la licencia: CC BY-NC
Nurcihan Aygun.Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital
2021 Jul 2;55(2):146-155

a la cuerda vocal correspondiente, que permite la emisión de los tonos altos de la voz (figura 10). Su trayecto está en la vecindad de los vasos del pedículo superior de la tiroides, haciendo un asa de concavidad superior que puede estar localizada a una altura bastante variable⁴¹. Esta referencia anatómica es importante al momento de la disección y sección de los vasos del pedículo superior, debiendo procurar no incluirlo en alguna ligadura o clampo/sellado de vasos, la que debe realizarse por parcialidades para asegurar se preservación.

Para ello resulta también de utilidad el apoyo de la monitorización intraoperatoria^{39,40}. En este caso se realiza estimulación directa en el tejido circundante a los vasos del pedículo superior durante el proceso de sección y sellado, permitiendo en algunos casos la visualización del RENLS o bien objetivando la contracción muscular producida en el músculo cricotiroides.

Si bien, el objetivo principal de una tiroidectomía por cáncer de tiroides es la remoción completa del tumor, resulta a la vez fundamental asegurar la preservación de la voz del paciente. Por ello, y al igual que lo antes comentado en cuanto a la preservación funcional de las paratiroides, es que la tiroidectomía debe ser realizada por cirujanos entrenados y con un alto volumen de cirugías ya que el uso de tecnología no reemplaza a la experiencia y la meticulosa técnica quirúrgica.

Como se ha señalado antes, y tal como se reporta en las Guías ATA¹ la aparición de complicaciones en el postoperatorio de una tiroidectomía se asocia fuertemente con la experiencia del equipo quirúrgico (tabla 3). Así se encuentran definidas distintas tasas de complicaciones post tiroidectomía comparando “cirujanos de alto

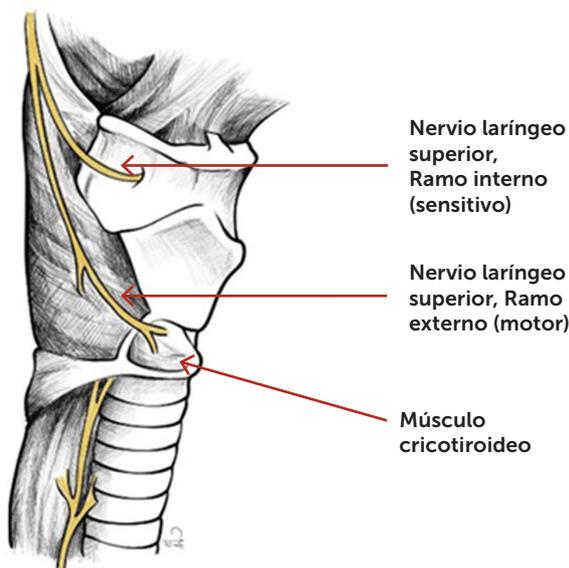


Figura 10. Nervio Laringeo Superior, ramo externo.

volumen” (más de 50 tiroidectomías/año) comparados con cirujanos de volumen intermedio y bajo.

Consideraciones técnicas de lobectomía y tiroidectomías subtotales

Se entiende por lobectomía tiroidea, a la extirpación de uno de los lóbulos tiroideos, realizando la misma disección antes descrita para una tiroidectomía total, pero limitado a solo un lóbulo, realizando una transección a nivel del istmo de la tiroides, dejando el lóbulo contralateral indemne y sin manipulación. Como es de suponer, la principal ventaja comparativa es la disminución de la morbilidad quirúrgica, y de eventuales complicaciones al intervenir solo un lado de la glándula.

En contra de esta conducta está la posibilidad de dejar enfermedad persistente, a veces microscópica, en el lóbulo contralateral, ya que es sabido que el carcinoma papilar de tiroides puede presentar multifocalidad en un porcentaje de casos que se estima en sobre un 30% de los pacientes sometidos a tiroidectomía total por carcinoma papilar de bajo riesgo⁴². Esto muchas veces es inaparente al examen clínico, al estudio ecográfico preoperatorio o a la inspección intraoperatoria.

El impacto de esta condición en la sobrevida de los pacientes no se ha demostrado como significativa en especial en pacientes con tumores en estadios iniciales de la enfermedad. Sin embargo, sí se ha asociado a la multifocalidad con un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad⁴²⁻⁴⁴, lo que hace que en algunos casos se pueda recomendar la totalización de la tiroidectomía, principalmente de acuerdo con los hallazgos de la biopsia diferida de la lobectomía ya realizada, tales como:

- Tumor primario >4 cm.
- Márgenes de resección comprometidos
- Variables histológicas de comportamiento biológico más agresivo
- Extensión extra tiroidea
- La presencia de invasión vascular o peri neural
- Metástasis linfáticas macroscópicas.

En dichas situaciones, es necesario reevaluar en Comité la eventual indicación de terapia complementaria con yodo radioactivo, para lo

Categoría	Tiroidectomías/año	Tasa de complicaciones
Alto volumen	>50	7,5%
Intermedio	25-50	13,4%
Bajo volumen	<25	19%

Tabla 3. Relación entre tasa de complicaciones y volumen de cirugías (Guías ATA).

cual es recomendable la resección del lóbulo tiroideo remanente, para así aumentar el efecto sistémico de dicha terapia⁴⁵. Otro factor para considerar es la necesidad de seguimiento con tiroglobulina, lo que requiere la ausencia de tejido tiroideo remanente.

Aun así, la totalización de una tiroidectomía no aumentaría las complicaciones ni empeoraría el pronóstico a largo plazo^{46,47}. La lobectomía tiroidea constituye así una muy buena herramienta terapéutica en un grupo seleccionado de pacientes, tomando previamente en cuenta sus características individuales, la viabilidad del seguimiento a largo plazo, las características y etapa clínica de su patología, sus preferencias y la opinión al interior de un equipo multidisciplinario de profesionales, pudiendo obtener buenos resultados oncológicos, con menor morbilidad operatoria y con una mejor relación de costo-efectividad^{1, 2, 13,48-50}.

Cirugía del cáncer papilar de tiroides con extensión extratiroides (EET)

Dependiendo del tamaño y especialmente de la ubicación del carcinoma, puede evidenciarse o al menos sospecharse el posible compromiso tumoral hacia estructuras adyacentes mediante el estudio ecográfico preoperatorio. Si el carcinoma se ubica hacia ventral, y está en íntimo contacto con la cápsula tiroidea, puede existir extensión tumoral hacia los tejidos blandos peri tiroideos, como tejido adiposo o músculos pretiroideos. En dicho caso, la resección quirúrgica debe procurar incluir la resección de estos tejidos en conjunto con la pieza de tiroidectomía. Si el tumor tiene una localización más dorsal (posterior) o muy cercano a la pared traqueal, puede producirse extensión tumoral hacia la pared esofágica, hacia la tráquea o comprometer el nervio laríngeo recurrente.

En ese caso una tomografía computada de cuello otorga una imagen más detallada del sitio y la extensión del compromiso tumoral, lo que ayuda a una mejor planificación de la cirugía. Esto debe correlacionarse con los hallazgos intraoperatorios del cirujano que deben quedar debidamente documentados en el protocolo operatorio.

De acuerdo con el tipo de tejido y a la cuantía de su compromiso, la "extensión extratiroides" (EET) se puede clasificar en:

EET mínima o microscópica: existe compromiso de células neoplásicas en tejidos blandos peritiroideos (músculos o tejido adiposo). Este tipo de extensión extratiroides se asocia a un riesgo intermedio de recurrencia que oscila entre un 3 y 9%. Sin embargo, no es un factor que se considere para modificar la etapificación según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) en su 8^o edición^{1,2,51,52}.

EET extensa o macroscópica: existe compromiso neoplásico de esófago, pared traqueal o nervio laríngeo inferior. En este caso, se estima un aumento en el riesgo de recurrencia tumoral a un 23- 40%,

modificando la etapificación de la enfermedad y pudiendo alterar también la conducta terapéutica^{1,2,51}.

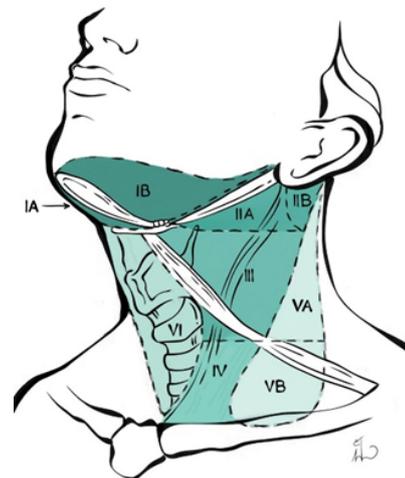
La confirmación de este compromiso en la biopsia diferida constituye *el gold standard* para el diagnóstico de EET, constituyéndose en el factor más determinante en la estadificación de riesgo de recurrencia de la enfermedad, tomando también relevancia en la indicación de terapia complementaria con yodo radioactivo^{1, 2,13,51,52}.

Manejo de linfonodos cervicales en cáncer papilar de tiroides

El cáncer diferenciado de tiroides, y en especial el carcinoma papilar, que es el tipo histológico más frecuente, puede desarrollar metástasis en los linfonodos cervicales y en etapas más avanzadas y con mayor tiempo de evolución, eventualmente también metástasis a distancia, la mayoría de las veces a pulmón.

Los linfonodos cervicales siguen un patrón de drenaje conocido, lo que permite predecir en parte el posible origen de su compromiso por patología inflamatoria o neoplásica. Con fines de descripción clínica e imagenológica se les agrupa en seis niveles, permitiendo unificar criterios y nomenclatura⁵³ (figura 11).

Es por ello que hoy, tal como se mencionó anteriormente, se recomienda realizar un estudio ecográfico dirigido; una ecografía de etapificación, hecha por radiólogos especializados y habituados a estudiar este segmento corporal. En dicha ecografía, el radiólogo realiza un barrido sistemático por los distintos niveles ganglionares, y con-



Nivel I: Submentoniano: Ia
Submandibular: Ib
Nivel II: Yugular superior
Nivel III: Yugular medio
Nivel IV: Yugular inferior
Nivel V: Triángulo posterior del cuello
Nivel VI: Compartimento central

Figura 11. Esquema niveles ganglionares del cuello.

signa sus hallazgos en cuanto a presencia de linfonodos sospechosos, su número, ubicación, tamaño, forma, relación entre ejes, patrón de vascularización y relación con otras estructuras^{1,2,11-13,15}.

El patrón de drenaje linfático de la glándula tiroides es relativamente predecible, siendo la primera escala de diseminación tumoral los linfonodos del compartimento central (figuras 11 y 12). Dicho compartimento está limitado entre ambas vainas carotídeas por lateral, el borde inferior del hueso hioides por cefálico y el borde superior del manubrio esternal por caudal, compartimento conocido como Nivel VI de acuerdo a la Clasificación de la AHNS^{1,53}. La disección de este compartimento, en gran parte ya queda hecha con la disección que se realiza para extirpar la glándula tiroides, debiendo poner énfasis en la extirpación de los linfonodos para traqueales y perirrecurrenciales, así como del tejido en vecindad al lóbulo piramidal.

En algunos casos es necesario además vaciar el contenido del mediastino anterosuperior, (figura 13) dejando ampliamente expuesta la tráquea y la emergencia de los vasos braquiocefálicos. Este espacio es denominado compartimento del mediastino antero superior. (consignado aún en algunos textos como Nivel VII, aunque no aceptado en la nomenclatura oficial)

Si bien, en manos experimentadas el realizar la disección de este compartimento no conlleva una dificultad técnica mayor, y sólo prolonga escasamente la duración de la cirugía, el realizarlo puede ocasionar la afectación al menos parcial en la irrigación y en el drenaje venoso de las paratiroides, en especial de las inferiores, lo que se traduce en una mayor incidencia de hipoparatiroidismo postquirúrgico. Debido a ello, la conducta mayoritariamente recomendada hoy en día, es el realizar su disección sólo ante casos en que exista confirmación de compromiso ganglionar en dicho territorio, es decir una disección terapéutica^{1,2,54,55}.

No obstante, algunos grupos realizan disección profiláctica de este compartimento. Esto avalado en la posibilidad de la existencia de enfermedad ganglionar microscópica que habitualmente es inaparente a la ecografía preoperatoria e incluso a la exploración intraoperatoria. Sin embargo, y dado que esta condición no se ha logrado asociar en una afectación de la sobrevida en estos pacientes, es que su indicación debe ser avalada por una sospecha alta de compromiso linfático o en aquellos tumores de alto riesgo de recurrencia, como T3 o superior, siempre con una discusión de cada caso en particular dentro de un comité conformado por un equipo multidisciplinario^{1,2,54,55}.

Disección de compartimentos laterales

La segunda escala de compromiso ganglionar en el cáncer papilar de tiroides, son los linfonodos del compartimento yugular, correspondientes a los niveles II (yugular superior), III (yugular medio) y IV (yugular inferior), cuyos límites anatómicos se grafican en la figura 11. A menos que el tumor primario se localice en los polos superiores de la glándula, en donde a veces puede encontrarse compromiso del nivel IIa, en la gran mayoría de los casos, los niveles más frecuentemente comprometidos con metástasis ganglionares a este nivel, son los niveles III y IV. El nivel V (triángulo posterior), al igual que el nivel IIb presentan una menor incidencia de metástasis en CPT, aunque pueden verse también comprometidos cuando existen metástasis múltiples en los demás niveles ganglionares^{1,2,56,57}.

A diferencia de lo que ocurre en la porción más caudal del compartimento central, (mediastino anterosuperior), la ecografía de etapificación resulta de gran utilidad para definir la presencia de compromiso ganglionar en los niveles laterales del cuello, transformándose en una valiosa herramienta diagnóstica para una correcta planificación quirúrgica preoperatoria.

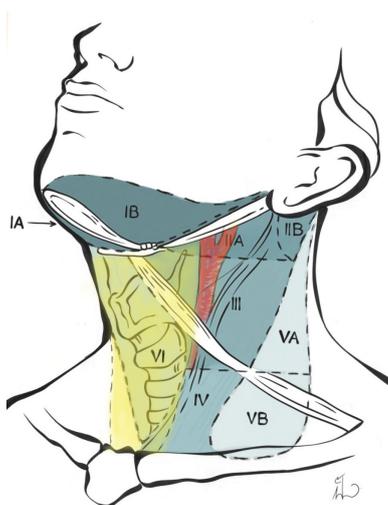


Figura 12. Compartimento Central del Cuello.

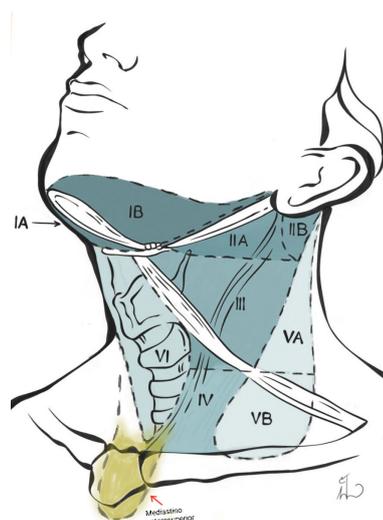


Figura 13. Nivel Mediastino Anterosuperior.

TÉCNICA QUIRÚRGICA DE DISECCIÓN LINFÁTICA

Para asegurar una disección completa de los distintos niveles ganglionares del cuello, es fundamental una correcta técnica quirúrgica, que permita la resección en bloque del tejido fibroadiposo y de los ganglios linfáticos que contiene, incluyendo las hojas superficial y media de la fascia cervical profunda, que recubren a los distintos grupos musculares y el paquete vasculonervioso del cuello, evitando resecciones parciales, o de muestreo, o con disrupción de tejidos, lo que puede determinar a futuro un mayor riesgo de persistencia o de recurrencia regional de la enfermedad. Si bien la mayoría de las veces sólo es necesario realizar la resección de los distintos niveles ganglionares, es decir, disecciones linfáticas selectivas, en aquellos casos en que la diseminación linfática es muy extensa o compromete estructuras no linfáticas, como la vena yugular interna, puede ser necesario la resección de ellas (disección radical modificada, explicitando las estructuras reseçadas)^{1-3,53,56,57}.

VÍAS DE ABORDAJE REMOTO PARA TIROIDECTOMÍA EN CÁNCER DE TIROIDES

A pesar de que la tiroidectomía por abordaje cervical convencional sigue teniendo hoy en día altos niveles de eficacia y eficiencia del punto de vista costo-efectividad, con bajas tasas de complicaciones y excelentes resultados en cuanto al control oncológico locoregional del cáncer de tiroides, en las últimas dos décadas se han agregado otras vías de abordaje quirúrgico remoto o a distancia, tales como el abordaje transoral o el transaxilar. En todos los casos, se busca evitar la incisión y posterior cicatriz en la región anterior del cuello, que en otros países y culturas, especialmente de Asia, resulta un problema importante⁵⁸.

Tiroidectomía transoral endoscópica vía vestibular: TOETVA (*transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach*)

Se trata de una técnica que se realiza bajo anestesia general, con un abordaje a través del vestíbulo de la cavidad oral, por donde se introduce una fibra óptica similar a la usada en laparoscopia, y de algunas pinzas de disección, realizando una disección de cefálico a caudal usando dispositivos de energía para disecar y sellar los vasos, seguido de la transección del istmo tiroideo, hasta lograr la extirpación del lóbulo tiroideo afectado^{60,61}.

Acceso transaxilar:

Se accede por el plano subcutáneo desde incisiones axilares disecando hacia la región anterolateral del cuello. Requiere incisiones en ambas axilas si se requiere realizar una tiroidectomía total⁶².

Acceso transmamario-axilar bilateral:

Acceso remoto combinado por vía axilar y periareolar bilateral⁶².

Acceso remoto tipo *lifting*:

Se realiza un abordaje remoto a través de la región retroauricular del lado a intervenir.

En todas estas técnicas se pretende evitar el efecto cosmético que puede tener una cicatriz en el cuello. Sin embargo, para su ejecución, se requiere una larga curva de aprendizaje. En la mayoría de los casos se traduce en prolongar sustancialmente el tiempo operatorio y los costos asociados al uso de equipos e insumos. Por otro lado, es fundamental realizar una muy adecuada selección de aquellos pacientes que se puedan beneficiar de este tipo de abordajes, que deben ser realizados por equipos quirúrgicos con un alto volumen de cirugía tiroidea y familiarizados con este tipo de técnicas⁶⁰⁻⁶².

TÉCNICAS DE ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

El aumento sostenido en el diagnóstico de cáncer papilar de tiroides en muchos países del mundo, en parte originado en un mayor acceso a estudios diagnósticos como la ecotomografía, han redundado en un diagnóstico de lesiones cada vez de menor tamaño y circunscritas a la glándula. En esos casos donde se estima que la tiroidectomía total puede en muchos casos ser un tratamiento demasiado agresivo, es donde surgen conductas menos resectivas, tales como una lobectomía tiroidea o incluso la recomendación en muchos centros de una "vigilancia activa", especialmente en aquellos casos de microcarcinomas (tumores de tamaño < 1cm) y sin evidencia de diseminación linfática^{1,2,13}.

Esa conducta, puede ser muy recomendable para pacientes de edad avanzada o que por diversos motivos no son candidatos a cirugía. Sin embargo, en otro grupo cada vez mayor de pacientes jóvenes, especialmente en nuestro medio, se hace muy complejo y difícil de implementar el mantener a un paciente con diagnóstico demostrado de un carcinoma en observación y estudio periódico de imágenes por un período muy prolongado. Es especialmente en ese grupo de pacientes donde la ablación por radiofrecuencia puede transformarse en un tratamiento eficaz, de muy bajo riesgo y con altas tasas de curación^{63,64}.

Esta técnica que partió hace ya varios años como alternativa terapéutica para pacientes portadores de nódulos benignos y nódulos de gran tamaño, ha demostrado ser eficaz en el manejo de un grupo seleccionado de pacientes con microcarcinoma de tiroides. En la ablación por radiofrecuencia se realiza una punción con aguja o electrodo guiado bajo ecografía del nódulo a tratar, y se administra energía de alta frecuencia desde una fuente de poder que produce la destrucción térmica del tejido en un área circunscrita y controlada (figura 14).

Las principales ventajas que ofrece esta técnica son el conservar la glándula tiroides y su función, no siendo necesario la administración de terapia hormonal de reemplazo con levotiroxina. Al mismo tiempo es un procedimiento que reduce aún más la morbilidad de la cirugía tradicional, por lo que habitualmente se realiza en forma ambulatoria y con un reintegro mucho más precoz a la actividad física y laboral habitual. Finalmente, y para muchos pacientes, algo no menos importante, es un procedimiento que no deja cicatrices visibles en el cuello^{63,64}.

Esta técnica y las anteriormente mencionadas, se agregan a la cirugía tradicional de tiroidectomía total o parcial, y ofrecen hoy en día una más amplia gama de alternativas de tratamiento quirúrgico para los pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides, debiendo considerarse en su elección las características individuales del paciente, las características del tumor primario, su eventual extensión local y compromiso linfático cervical detectado en el estudio de etapificación pre quirúrgico, así como también la experiencia y preferencias del equipo médico multidisciplinario y del equipo quirúrgico tratante.



Figura 14. Esquema de ablación por radiofrecuencia, abordaje transistmico.

Agradecimientos

Dra Karol Baksai (anatomopatóloga Clínica Las Condes) por imágenes de citología (figuras 2 y 3).

Dr. Alex Wash (radiólogo Clínica Las Condes) por colaboración con imagen de punción con aguja fina (figura 1).

Valeria Inzunza Navarro (licenciada en Artes, Universidad Católica de Chile) por colaboración en diseño de imágenes (figuras 6, 10, 11, 12 y 13).

Conflictos de interés: El autor no declara ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S150-S160. doi: 10.1017/S0022215116000578.
- Liddy W, Bonilla-Velez J, Triponez F, Kamani D, Randolph G. Principles in Thyroid Surgery. In book: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2021. pp.272-293.e5. doi: 10.1016/B978-0-323-66127-0.00031-4.
- Kocher T. Text-book of operative surgery. 1895. Available in: <https://archive.org/details/textbookofoperat00koch/page/n9/mode/2up>
- Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer - recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(11):670-683. doi: 10.1038/s41574-018-0080-7.

6. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, Hoang JK, Berland LL, Teefey SA, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595. doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
7. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L. Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol*. 2015;22(8):1024-1029. doi: 10.1016/j.acra.2015.01.019.
8. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, et al.; NICER Working Group. Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179387. doi: 10.1371/journal.pone.0179387.
9. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG. Thyroid Imaging Reporting and Data System (TI-RADS): A User's Guide. *Radiology*. 2018;287(1):29-36. doi: 10.1148/radiol.2017171240. Erratum in: *Radiology*. 2018;287(3):1082. doi: 10.1148/radiol.2018184008.
10. Ali SZ, Baloch ZW, Cochand-Priollet B, Schmitt FC, Vielh P, VanderLaan PA. The 2023 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2023;33(9):1039-1044. doi: 10.1089/thy.2023.0141.
11. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015;25(1):3-14. doi: 10.1089/thy.2014.0096.
12. Ha EJ, Na DG, Moon WJ, Lee YH, Choi N. Diagnostic Performance of Ultrasound-Based Risk-Stratification Systems for Thyroid Nodules: Comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018 ;28(11):1532-1537. doi: 10.1089/thy.2018.0094. Erratum in: *Thyroid*. 2019;29(1):159. doi: 10.1089/thy.2018.0094. correct. Title and abstract corrected.
13. MINSAL: Ministerio de Salud de Chile. Protocolo Clínico Cáncer Diferenciado de Tiroides, Programa de Cáncer del Adulto 2020. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. Disponible en: <https://soched.cl/guias/PROTOCOLO-CLINICO-CANCER-DIFERENCIADO-TIROIDES.pdf>
14. Boyer Duck E, Pantoja Millán JP, Dajer Fadel WL, Rodríguez Gómez A, Sierra Salazar M, Cortés Romano JJP, et al. Cáncer papilar de tiroides: ¿qué tan extensa debe ser la cirugía según la Asociación Americana de Tiroides?. *Acta Med. Grupo Ángeles*. 2022;20(4):295-301. doi: 10.35366/107111.
15. Cisco RM, Shen WT, Gosnell JE. Extent of surgery for papillary thyroid cancer: preoperative imaging and role of prophylactic and therapeutic neck dissection. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):1-10. doi: 10.1007/s11864-011-0175-z.
16. García Pascual L, Puig-Jové C, Simó-Servat A, García-González L. Multifocality of papillary thyroid carcinoma with low risk of recurrence: Prevalence, predictive markers, prognostic significance and initial surgical treatment. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2025;72(5):501545. doi: 10.1016/j.endien.2025.501545.
17. Hartl DM, Guerlain J, Breuskin I, Hadoux J, Baudin E, Al Ghuzlan A, et al. Thyroid Lobectomy for Low to Intermediate Risk Differentiated Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3282. doi: 10.3390/cancers12113282.
18. Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, de Wilt J, IntHout J, Stalmeier P, et al. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(7):2316. doi: 10.3390/jcm9072316.
19. Palace MR. Perioperative Management of Thyroid Dysfunction. *Health Serv Insights*. 2017;10:1178632916689677. doi: 10.1177/1178632916689677.
20. Perera AH, Patel SD, Law NW. Thyroid surgery as a 23-hour stay procedure. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(4):284-288. doi: 10.1308/0003588414X13814021679997.
21. Yang Y, Huang K, Huang Y, Peng L. Assessment of the safety and feasibility of 24-hour hospitalization after thyroidectomy. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2018;96(9):893-897. doi: 10.1139/CJPP-2018-0041
22. Romano RM, Filograna Pignatelli M, Ferrandes S, Docimo G. Energy Devices, Hemostatic Agents, and Optical Magnification in Thyroid Surgery. In: Testini M, Gurrado A. (eds) *Thyroid Surgery. Updates in Surgery*. Springer, Cham. 2024;131-136. doi: 10.1007/978-3-031-31146-8_14.
23. Woods RS, Woods JF, Duignan ES, Timon C. Systematic review and meta-analysis of wound drains after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2014;101(5):446-456. doi: 10.1002/bjs.9448.
24. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):7075. doi: 10.1038/s41598-017-07334-1.
25. Wang Z, Qi P, Zhang L, Zhang B, Liu X, Shi Q, et al. Is routine drainage necessary after thyroid surgery? A randomized controlled trial study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1148832. doi: 10.3389/fendo.2023.1148832.
26. Sun N, Zhang D, Zheng S, Fu L, Li L, Liu S, et al. Incidence and Risk Factors of Postoperative Bleeding in Patients Undergoing Total Thyroidectomy. *Front Oncol*. 2020;10:1075. doi: 10.3389/fonc.2020.01075.
27. Dehal A, Abbas A, Al-Tememi M, Hussain F, Johna S. Impact of surgeon volume on incidence of neck hematoma after thyroid and parathyroid surgery: ten years' analysis of nationwide in-patient sample database. *Am Surg*. 2014;80(10):948-952.
28. Vaitis KD, Anagnostis P, Veneti S, Papavramidis TS, Goulis DG. Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1209-1224. doi: 10.1210/clinem/dgab039.
29. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid*. 2015;25(8):911-918. doi: 10.1089/thy.2014.0522.
30. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, Meir M, Hahner S, Fassnacht M, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2022;6(5):zrac102. doi: 10.1093/bjsopen/zrac102.
31. Dughiero S, Torresan F, Censi S, Mian C, Carrillo Lizarazo JL, et al. Risk and Protective Factors of Postoperative and Persistent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy in a Series of 1965 Patients. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2867. doi: 10.3390/cancers16162867.
32. Sitges-Serra A. Etiology and Diagnosis of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *J Clin Med*. 2021;10(3):543. doi: 10.3390/jcm10030543.
33. Sapalidis K, Papanastasiou A, Fyntanidou V, Aidoni Z, Michalopoulos N, Katsaounis A, et al. Comparison between Magnification Techniques and Direct Vision in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11):725. doi: 10.3390/medicina55110725.
34. Sitges-Serra A, Omran HM, Elsayed OM, Hassan AA, Ali EM. Comparative Study between Using Surgical Loupe and Direct Vision to Enhance Preservation of Parathyroid Glands and Minimize the Risk of its Injury during Total Thyroidectomy. *Ain-Shams J. Surg*. 2022;15(11):9-16. doi: 10.21608/ASJS.2022.228470.
35. Kim DH, Kim SH, Jung J, Kim SW, Hwang SH. Indocyanine green fluorescence for parathyroid gland identification and function prediction: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2022;44(3):783-791. doi: 10.1002/hed.26950

36. Van den Bos J, van Kooten L, Engelen SME, Lubbers T, Stassen LPS, Bouvy ND. Feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative identification of parathyroid glands during thyroid surgery. *Head Neck*. 2019;41(2):340-348. doi: 10.1002/hed.25451.
37. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. *J Surg Res*. 2014;188(1):152-161. doi: 10.1016/j.jss.2013.12.022.
38. Aygun N, Kostek M, Isgor A, Uludag M. Anatomical, Functional, and Dynamic Evidences Obtained by Intraoperative Neuromonitoring Improving the Standards of Thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021;55(2):146-155. doi: 10.14744/SEMB.2021.45548.
39. Schneider R, Sekulla C, Machens A, Lorenz K, Nguyen Thanh P, et al. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring. *Br J Surg*. 2015;102(11):1380-1387. doi: 10.1002/bjs.9889.
40. Schneider R, Machens A, Sekulla C, Lorenz K, Elwerr M, Dralle H. Superiority of continuous over intermittent intraoperative nerve monitoring in preventing vocal cord palsy. *Br J Surg*. 2021;108(5):566-573. doi: 10.1002/bjs.11901
41. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A Jr, Hojajj FC, dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck*. 1992;14(5):380-383. doi: 10.1002/hed.2880140507.
42. Feng JW, Qu Z, Qin AC, Pan H, Ye J, Jiang Y. Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46(10 Pt A):1820-1828. doi: 10.1016/j.ejso.2020.06.015.
43. Woo J, Kim H, Kwon H. Impact of Multifocality on the Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Med*. 2021;10(21):5144. doi: 10.3390/jcm10215144.
44. Kim H, Kwon H, Moon BI. Association of Multifocality With Prognosis of Papillary Thyroid Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(10):847-854. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1976.
45. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Shen WT, Gosnell JE, et al. Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery*. 2017;161(1):127-133. doi: 10.1016/j.surg.2016.05.056.
46. Chan S, Karamali K, Kolodziejczyk A, Oikonomou G, Watkinson J, Paleri V, et al. Systematic Review of Recurrence Rate after Hemithyroidectomy for Low-Risk Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*. 2020;9(2):73-84. doi: 10.1159/000504961.
47. Sada A, Ramonell KM, McCoy KL, Habermann EB, Carty SE, Yip L. Does Completion Thyroid Surgery Pose a Higher Risk of Complications? *World J Surg*. 2025;49(4):1034-1039. doi: 10.1002/wjs.12546.
48. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Whitcher MM, Tuttle RM, et al. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012;151(4):571-579. doi: 10.1016/j.surg.2011.08.016.
49. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, Bernet V, Blomain E, Busaidy NL, et al. Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.
50. Lang BH, Wong CKH. Lobectomy is a more Cost-Effective Option than Total Thyroidectomy for 1 to 4 cm Papillary Thyroid Carcinoma that do not Possess Clinically Recognizable High-Risk Features. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3641-3652. doi: 10.1245/s10434-016-5280-6.
51. Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, Elias LO, Soares IC, Camargo RY, et al. Is There a Difference Between Minimal and Gross Extension into the Strap Muscles for the Risk of Recurrence in Papillary Thyroid Carcinomas? *Thyroid*. 2020;30(7):1008-1016. doi: 10.1089/thy.2019.0753.
52. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2021;169(1):2-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.04.003.
53. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al.; American Head and Neck Society; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(7):751-758. doi: 10.1001/archotol.128.7.751.
54. Sanabria A, Betancourt-Agüero C, Sánchez-Delgado JG, García-Lozano C. Prophylactic Central Neck Lymph Node Dissection in Low-risk Thyroid Carcinoma Patients Does Not Decrease the Incidence of Locoregional Recurrence: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Surg*. 2022;276(1):66-73. doi: 10.1097/SLA.0000000000005388.
55. Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzahrani FR, Alessa MA, Abdulmonem SK, Merdad MA, et al. Prophylactic Central Neck Dissection for Clinically Node-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. *Laryngoscope*. 2022;132(6):1320-1328. doi: 10.1002/lary.29912.
56. Roh JL, Kim JM, Park CI. Lateral cervical lymph node metastases from papillary thyroid carcinoma: pattern of nodal metastases and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(4):1177-1182. doi: 10.1245/s10434-008-9813-5.
57. So YK, Kim MJ, Kim S, Son YI. Lateral lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis for prevalence, risk factors, and location. *Int J Surg*. 2018;50:94-103. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.12.029.
58. Pace-Asciak P, Russell JO, Tufano RP. Surgical treatment of thyroid cancer: Established and novel approaches. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2023;37(1):101664. doi: 10.1016/j.beem.2022.101664.
59. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer - recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(11):670-683. doi: 10.1038/s41574-018-0080-7.
60. Moreno Llorente P, Francos Martínez JM, García Barrasa A, Pascua Solé M. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA). *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021;S0009-739X(21)00247-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2021.07.006.
61. Russell JO, Razavi CR, Shaear M, Chen LW, Lee AH, Ranganath R, et al. Transoral Vestibular Thyroidectomy: Current State of Affairs and Considerations for the Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3779-3784. doi: 10.1210/je.2019-00116.
62. Moreno Llorente P, A Gonzales Laguado E, Alberich Prats M, Francos Martínez JM, García Barrasa A. Surgical approaches to thyroid. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2021;99(4):267-275. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2020.08.006.
63. Gong W, Zhang R, Zhang S, Zhai Y, Zheng C, Zhang D. Comparison between thermal ablation and surgery in low risk papillary thyroid carcinoma: a prospective study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1398208. doi: 10.3389/fendo.2024.1398208.
64. Ledesma-Leon T, Solis-Pazmino P, Lincango EP, Figueroa LA, Ellenhorn J, Nasser Y, et al. Ablation techniques or active surveillance compared to surgical resection in patients with low-risk papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2024;83(2):330-341. doi: 10.1007/s12020-023-03502-8.



ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Carcinoma medular de tiroides: genética, diagnóstico, opciones terapéuticas y seguimiento

Medullary Thyroid Cancer: Genetics, Diagnosis, Therapeutic Options and Follow-Up

Pedro Pineda MD^a✉

^a Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre. Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19/05/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Medullary Thyroid Cancer;
Thyroid Cancer; Calcitonin;
Kinase Inhibitors.

Palabras clave:

Cáncer Medular de Tiroides;
Cáncer de Tiroides;
Calcitonina; Inhibidores de
Quinasas.

RESUMEN

El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino maligno poco frecuente y presenta importantes desafíos en su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. El diagnóstico preoperatorio se basa en la sospecha clínica, la medición de los niveles de calcitonina (Ct) y un análisis cuidadoso de la citología obtenida mediante aspiración con aguja fina. Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar el estudio genético del protooncogén *RET* para definir el pronóstico, realizar estudios complementarios y ofrecer consejo genético. La etapificación pre y postoperatoria es esencial para implementar un adecuado tratamiento. La cirugía cervical inicial es el único tratamiento potencialmente curativo para el CMT. El seguimiento debe ser sistemático, con la medición de los niveles de Ct y CEA y las imágenes adecuadas según la estadificación de la enfermedad. La terapia sistémica debe evaluarse de forma individualizada, considerando la evolución y la progresión de la enfermedad. Dado que se trata de un tumor maligno de baja frecuencia y comportamiento variable, se recomienda que estos casos sean manejados por equipos multidisciplinarios con experiencia. El objetivo de este artículo es describir las principales características de esta neoplasia, destacando sus aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento y seguimiento actuales.

ABSTRACT

Medullary thyroid cancer (MTC) is an infrequent neuroendocrine malignant tumor that presents significant challenges in its diagnosis, therapy, and follow-up. The preoperative diagnosis is based on clinical suspicion, measurement of calcitonin (Ct) levels, and careful analysis of cytology obtained by fine needle aspiration. Once the diagnosis is confirmed, genetic testing of *RET* proto-oncogene should be performed to define prognosis, complementary studies and genetic counseling. Pre and postoperative staging is essential to perform adequate therapy. Cervical surgery is the only potentially curative therapy for MTC. Follow-up should be systematic, with measurement of Ct and CEA levels and appropriate imaging according to disease staging. Systemic therapy should be

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ppineda@hcuch.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



evaluated on an individual basis, considering the evolution and progression of the disease. As this is a low-frequency malignant tumor with variable behavior, it is recommended that these cases should be managed by experienced multidisciplinary groups.

The objective of this article is to describe the main characteristics of this neoplasia, highlighting its genetic aspects, clinical manifestations, diagnostic methods, and current treatment and follow-up options.

INTRODUCCIÓN

El cáncer medular de tiroides (CMT) se origina en las células C parafoliculares que se localizan alrededor del folículo tiroideo. Dichas células tienen un origen embriológico distinto a las células foliculares, ya que la mayoría migra desde la cresta neural, y por tanto esta neoplasia debiera considerarse como un tumor neuroendocrino¹. La característica funcional fundamental de las células C es su capacidad de sintetizar calcitonina (Ct), hormona hipocalcemiante relevante en el metabolismo fosfo-cálcico de algunos vertebrados, pero que en el humano adulto tiene un rol regulatorio menor².

El CMT representa un porcentaje relativamente bajo de las neoplasias malignas que afectan a esta glándula. Su frecuencia depende de las poblaciones estudiadas; en EE.UU. su incidencia y mortalidad ha presentado una tendencia al aumento en los últimos 20 años³. En Chile la frecuencia relativa según distintas series oscila entre el 0,8 y el 5,6%⁴⁻⁶. Sin embargo, es responsable de hasta un 13% de las muertes por cáncer de tiroides⁷.

El objetivo de este artículo es describir las principales características de esta neoplasia, destacando sus aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y alternativas de tratamiento y seguimiento actuales.

Genética

La proliferación de la célula parafolicular está regulada, entre otros genes, por la expresión del protooncogén *RET*. Desde la década de los 80, se ha descrito que alteraciones en la expresión de este gen, principalmente por mutaciones puntuales, se asocian a la aparición de hiperplasia y neoplasias malignas originadas en estas células.

Las mutaciones o variantes patogénicas del protooncogén *RET* generan la activación constitutiva de este receptor de membrana, estimulando múltiples vías de señalización intracelular como fosfolipasa C, proteína quinasa C, quinasas c-Jun, MAP quinasas y AKT, que participan en vías de señalización cuya activación aberrante puede favorecer la proliferación anormal de las células C⁸.

Se calcula que el 25% de los casos de CMT tienen un patrón de herencia autosómico dominante, producido por mutaciones germinales del protooncogén *RET*, el que puede manifestarse sólo como un cáncer de tiroides (cáncer medular familiar), o asociarse a otras patologías neoplásicas, constituyendo parte de los síndromes de Neoplasias Endocrinas Múltiples (NEM) tipo 2. En estos casos, el CMT se puede asociar a un feocromocitoma e hiperparatiroidismo primario (MEN 2A) o a un feocromocitoma y otras manifestaciones como hábito marfanoide y neuromas mucosos (MEN2B o 3).

En los casos de CMT asociados a NEM existe una fuerte correlación genotipo-fenotipo entre el tipo de mutación y la expresión clínica del tumor. Así, al conocer la mutación responsable, es posible predecir la presentación clínica, la agresividad del CMT, la asociación con otras neoplasias endocrinas u otras manifestaciones clínicas (tabla 1). La variante patogénica más frecuente en NEM2A se localiza en el exón 11 en la posición 634⁹.

En los casos de CMT esporádico, también se han detectado mutaciones somáticas del protooncogén *RET* en el tejido tumoral, y con menor frecuencia variantes patogénicas de *RAS*. Además, se ha pesquisado la sobreexpresión de otros factores epigenéticos, como miR-183 y miR-375¹⁰.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La presentación clínica más habitual del CMT es en la forma de un nódulo tiroideo, aunque respecto al cáncer diferenciado de tiroides (CDT) la frecuencia de adenopatías cervicales sincrónicas es más elevada (>50% al diagnóstico), al igual que las metástasis a distancia (10%). El CMT puede manifestarse excepcionalmente con un síndrome paraneoplásico (diarrea crónica, síndrome de Cushing).

Bioquímico

En el diagnóstico del CMT, una herramienta fundamental es la medición de la concentración plasmática de Ct, cuyo valor absoluto también guarda estrecha relación con la extensión de la enfermedad. Los niveles de Ct que permiten hacer el diagnóstico preope-

Mutación RET	Exón	Riesgo de CMT agresivo	Feocromocitoma	Hiperparatiroidismo primario	Amiloidosis cutánea liquenoide	Enfermedad de Hirschsprung
G553C	8	Moderado	~10%	-	No	No
C609F/G/R/S/Y	10	Moderado	~10%–30%	~10%	No	Sí
C611F/G/S/Y/W	10	Moderado	~10%–30%	~10%	No	Sí
C618F/R/S	10	Moderado	~10%–30%	~10%	No	Sí
C620F/R/S	10	Moderado	~10%–30%	~10%	No	Sí
C630R/Y	11	Moderado	~10%–30%	~10%	No	No
D631Y	11	Moderado	~50%	-	No	No
C634F/G/R/S/W/Y	11	Alto	~50%	~20%–30%	Sí	No
K666E	11	Moderado	~10%	-	No	No
L790F	13	Moderado	~10%	-	No	No
V804L	14	Moderado	~10%	~10%	No	No
V804M	14	Moderado	~10%	~10%	Sí	No
A883F	15	Alto	~50%	-	No	No
S891A	15	Moderado	~10%	~10%	No	No
M918T	16	Muy alto	~50%	-	No	No

Abreviaciones: CMT: cáncer medular de tiroides

Tabla 1. Incidencia de tumores asociados a la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 según el tipo de variante patogénica en el protoncogén RET⁹.

ratorio de CMT han sido objeto de discusión; se consideran diagnósticos cuando son superiores a 100 pg/ml, y de alta sospecha si son > 30 pg/ml en mujeres y 60 pg/ml en hombres¹¹. Existen otras patologías que también pueden elevar levemente los niveles de Ct (tiroiditis crónica, bocio multinodular, otros tumores neuroendocrinos, enfermedad renal o hepática crónica avanzadas).

Otra forma de presentación es con un ascenso de los niveles plasmáticos de antígeno carcinoembrionario (CEA), que tiene menor especificidad en el diagnóstico preoperatorio.

Ecotomografía cervical

El CMT frecuentemente se localiza en los polos superiores de la tiroides, dada la mayor densidad de células parafoliculares en esa localización.

La ecotomografía habitualmente muestra nódulos de tamaño variable, usualmente hipocogénicos, en ocasiones con micro o macrocalcificaciones, y también permite detectar enfermedad tumoral extratiroidea, especialmente compromiso ganglionar cervical de los compartimientos centrales y laterales. Sin embargo, no existe un patrón ecográfico característico del CMT.

Citología

La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) permite realizar el análisis citológico de la muestra obtenida, la que en el caso

del CMT puede mostrar grupos de células formando agregados microfoliculares o nidos celulares. Las células pueden tener forma en huso (*spindle*), plasmocitoide, con cromatina en “sal y pimienta” y frecuentemente presentan amiloide en el fondo. Sin embargo, en un porcentaje importante de casos (10-20%) la citología puede ser informada como neoplasia folicular (Bethesda IV)¹². Si la sospecha clínica de CMT es alta, también es posible realizar estudio de inmunohistoquímica para Ct en la muestra obtenida, o incluso medirla en el aspirado.

Estudio genético

Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico o citológico de CMT, la detección de variantes patogénicas del protoncogén *RET* actualmente se considera un requisito indispensable antes de la terapia quirúrgica del CMT. Esto debido a la fuerte relación genotipo-fenotipo ya descrita, que permite determinar la presencia de una neoplasia endocrina múltiple tipo 2A o 2B, y la necesidad de descartar especialmente un feocromocitoma, el que debe ser tratado previo a la cirugía del CMT.

En la presencia de mutaciones de alto riesgo, también puede predecir el curso clínico de la enfermedad.

El resultado del estudio genético permite además planificar la frecuencia y edad de inicio del tamizaje de feocromocitoma e hiperparatiroidismo en los pacientes con NEM2. La detección

de variantes patogénicas en el *RET* es fundamental para poder realizar un adecuado consejo genético al paciente y sus familiares. Como ejemplo, existen mutaciones con muy alto riesgo de desarrollar un CMT agresivo (M918T) que implica la recomendación de realizar una tiroidectomía profiláctica en el primer año de vida a los portadores de dicha variante patogénica⁹.

En Chile este estudio se realiza a través de la amplificación del ADN del protooncogén *RET* mediante PCR y la posterior secuenciación de los exones 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16.

Etapificación

Luego del diagnóstico, es necesario hacer una adecuada etapificación, ya que la detección de metástasis tanto ganglionares cervicales como a distancia, permite guiar el tratamiento.

Los niveles plasmáticos de calcitonina preoperatorios pueden predecir la extensión tumoral. Así, niveles <500 pg/ml sugieren enfermedad tumoral de localización cervical, y cifras mayores a 500 pg/ml, especialmente asociadas a enfermedad metastásica ganglionar hacen altamente probable la presencia de metástasis a distancia¹³.

La ecotomografía de etapificación preoperatoria permite analizar los distintos compartimientos cervicales donde exista presencia de ganglios linfáticos comprometidos por la neoplasia.

Este examen puede complementarse con una tomografía computada (TC) de cuello con contraste, para completar la evaluación de los compartimientos ganglionares cervicales.

Cuando se sospecha enfermedad extracervical, por clínica o niveles elevados de calcitonina, la recomendación es realizar un estudio exhaustivo que permita evaluar los sitios de mayor frecuencia de metástasis (pulmón, hígado, hueso y otros). Para ello, existen diversas técnicas que incluyen un TC de tórax, TC de abdomen trifásico, asociado a una resonancia magnética (RM) de columna vertebral¹³. Otra alternativa es la tomografía de emisión de positrones asociado a una tomografía computada (PET/CT), utilizando radiofármacos que detectan expresión de receptores de somatostatina, como 18F-AIF-NOTA-Octreotide (FAN) actualmente disponible en nuestro país, u otros como 68Ga-DOTATATE o 18F-FDOPA¹⁴.

TRATAMIENTO

Cirugía

La resección completa del tumor y de las eventuales metástasis ganglionares locoregionales es actualmente el único tratamiento curativo de la enfermedad.

El tipo de cirugía dependerá de las características y extensión del tumor. La terapia quirúrgica clásica es la tiroidectomía total + disección ganglionar cervical del grupo central (VI), ampliándola a disecciones de grupos ganglionares cervicales laterales (II, III, IV y V) si se evidencia compromiso ganglionar lateral o niveles elevados de Ct o CEA¹⁵.

Recientemente se ha descrito como alternativa la lobectomía tiroidea, recomendada en casos de enfermedad tumoral circunscrita a la tiroides, en nódulos menores de 2 cm, sin evidencias de metástasis ganglionares, con estudio genético que demuestre ausencia de variantes patogénicas del protooncogén *RET*¹⁶.

En caso de enfermedad metastásica ganglionar lateral, la técnica recomendada es la disección completa de los compartimientos ipsilaterales, o bilaterales si la Ct es >200 pg/ml.

PRONÓSTICO

El curso clínico de la enfermedad es extremadamente variable, en ocasiones con una evolución indolente, sin embargo, en otros casos se observa progresión bioquímica y estructural, la que empeora el pronóstico a largo plazo.

La anatomía patológica puede mostrar elementos que determinan un peor pronóstico (conteo mitótico, índice Ki-67 y presencia de necrosis), los que deben añadirse a los criterios habituales de etapificación TNM (tabla 2)¹⁷.

SEGUIMIENTO

La herramienta de seguimiento postoperatorio fundamental en el CMT es la medición de Ct, que debiera realizarse inicialmente 1-3 meses después de la cirugía, y luego a intervalos regulares según el riesgo de recidiva o la tendencia en el tiempo de sus valores.

La medición de antígeno carcinoembrionario también puede utilizarse como marcador de tejido tumoral, y tiene relación inversa con el grado de diferenciación del tumor.

Ambas mediciones pueden presentar cambios durante el seguimiento, los que tienen relación directa con la masa tumoral y con el pronóstico de supervivencia del CMT. Así, es posible establecer "tiempos de doblaje" de ambos parámetros, que consideren la medición sucesiva de ellos en al menos 4 oportunidades, para determinar el lapso de tiempo en que su concentración se duplica, y que tiene relación con el avance de la enfermedad y específicamente con la mortalidad asociada. Para calcular el tiempo de doblaje de Ct y CEA existen herramientas disponibles en la web¹⁸.

T—Tumor primario

- T1: Tumor ≤ 2 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides
 T1a Tumor ≤ 1 cm
 T1b Tumor >1 cm y ≤ 2 cm
- T2: Tumor >2 cm y ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides
- T3: Tumor >4 cm en su mayor dimensión, limitado a la tiroides o con extensión extratiroidea macroscópica con invasión de sólo los músculos pretiroideos (esternohioideo, esternotiroides u omohioideo)
- T4a: Tumor con extensión extracapsular tiroidea, con invasión de cualquiera de los siguientes: tejido blando subcutáneo, laringe, tráquea, esófago, nervio laríngeo recurrente
- T4b: Tumor de cualquier tamaño que invade la fascia prevertebral o rodea la arteria carótida o vasos mediastínicos

N— Linfonodos regionales

- N0: Sin evidencia de metástasis ganglionares locoregionales
- N1a: Metástasis en grupo VI (pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos/ganglio Delfiano) o mediastino superior
- N1b: Metástasis en otros compartimientos cervicales uni o bilaterales (grupos I, II, III, IV or V) o retrofaríngeos

M—Metástasis a distancia

- M0 Sin metástasis a distancia
- M1 Con metástasis a distancia

Etapificación TNM:

T (Tumor primario) N (Linfonodos regionales)
 M (Metástasis a distancia)

Etapa I: T1a, T1b N0 M0

Etapa II: T2, T3 N0 M0

Etapa III: T1–T3 N1a M0

Etapa IVA: T1–T3 N1b M0

T4 cualquier N M0

Etapa IVB: T4b cualquier N M0

Etapa IVC: Cualquier T o N M1

Otros factores histológicos a considerar en pronóstico

- Conteo mitótico ≥ 5 en 2 mm²
- Índice Ki-67 $\geq 5\%$
- Presencia de necrosis

Tabla 2. Clasificación TNM Union for International Cancer Control (UICC)¹⁷.

Recientemente se han descrito otros marcadores bioquímicos que pueden ser útiles en el seguimiento y pronóstico del CMT avanzado (procalcitonina, CA19-9)¹⁹.

El seguimiento también debe incluir la ecotomografía cervical periódica para detectar y controlar la enfermedad cervical. La solicitud de los otros exámenes imagenológicos descritos previamente dependerá de la etapificación inicial y de la sospecha clínica o bioquímica de progresión de la enfermedad.

Manejo de enfermedad metastásica

En caso de enfermedad extracervical detectada por imágenes, debe evaluarse la posibilidad de tratamiento local, considerando tamaño, localización y extensión. Las herramientas disponibles para terapia local son múltiples (cirugía, radioterapia, radiofrecuencia, embolización) y deben utilizarse considerando la experiencia del equipo tratante y la naturaleza de la lesión.

Si existe enfermedad metastásica no resecable de curso progresivo, hace más de 10 años se ha utilizado la terapia con inhibidores de quinasas (IK), la que ha evolucionado desde el uso de inhibidores multiquinasas (cabozantinib, vandetanib), que han demostrado aumento de la supervivencia libre de progresión pero no global, hacia terapias dirigidas (*target*) en pacientes con mutaciones del *RET* utilizando inhibidores específicos de la proteína quinasa RET como selpercatinib (estudios LIBRETTO) y pralsetinib (estudios ARROW), los que tienen un mejor perfil de efectos adversos que los inhibidores multiquinasas, con respuestas objetivas (OOR) en el 60–70% de los pacientes^{20,21}.

Una limitación de estas terapias es la aparición de resistencia a los IK durante el tratamiento. La detección de clones resistentes usando DNA tumoral circulante podría ser una herramienta para predecir su aparición y así ajustar la terapia²².

Terapia con radionúclidos (PPRT)

En tumores neuroendocrinos como el CMT que expresan receptores de somatostatina, el uso de radiofármacos asociados a análogos de somatostatina también ha demostrado respuesta bioquímica e imagenológica satisfactoria utilizando ¹⁷⁷Lu-DOTATATE y ^{90Y}-DOTATOC²³.

Síndrome paraneoplásico

El CMT, al ser un tumor neuroendocrino, puede tener manifestaciones clínicas en otros órganos, atribuibles a la síntesis de péptidos por el tumor. Son poco frecuentes, pero agregan morbilidad significativa. La diarrea, debida a la cosecreción de distintos péptidos (serotonina, prostaglandinas) tiene escasa respuesta a loperamida, y habitualmente requiere otras terapias como ondansetron y agonistas de somatostatina²⁴. La resección de masa tumoral es la más efectiva para aliviar este síntoma.

En casos de hipercortisolismo, es posible disminuir la hipersecreción de cortisol utilizando ketoconazol o terapias con inhibidores de la tirosina quinasa como vandetanib o selpercatinib. En los casos más severos y refractarios se podría considerar realizar una adrenalectomía bilateral.

CONCLUSIONES

En suma, el CMT presenta importantes desafíos en su diagnóstico, terapia y seguimiento, siendo fundamentales las siguientes consideraciones:

- El diagnóstico preoperatorio se basa en la sospecha clínica, la medición de los niveles de Ct, y el análisis cuidadoso de la citología obtenida por punción.
- Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar el estudio genético del protooncogén *RET* para definir el pronóstico, los estudios complementarios necesarios y realizar un adecuado consejo genético.
- La adecuada etapificación en el pre y postoperatorio es fundamental para decidir la indicación de las distintas terapias,

utilizando los niveles de Ct, CEA y exámenes de imágenes disponibles.

- Una adecuada cirugía cervical inicial es la única terapia potencialmente curativa del CMT.
- El seguimiento debe realizarse en forma sistemática con la medición de los niveles de Ct, CEA y las imágenes adecuadas según las etapificación de la enfermedad.
- El inicio de terapia sistémica debe considerarse en forma individual considerando la evolución y progresión de la enfermedad.
- Al ser un tumor de baja frecuencia y comportamiento variable, es recomendable que estos casos sean manejados por grupos centralizados multidisciplinarios con experiencia.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no presentar conflictos de interés para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5173. doi: 10.3390/ijms26115173.
2. Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA. *Williams textbook of endocrinology*. Chapter 27, 1183. Elsevier. 2025.
3. Tao Z, Deng X, Guo B, Ding Z, Fan Y. Subgroup analysis of steadily increased trends in medullary thyroid carcinoma incidence and mortality in the USA, 2000-2020: a population-based retrospective cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2024;31(5):e230319. doi: 10.1530/ERC-23-0319.
4. Sapunar Z J, Muñoz N S, Roa S JC. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR [Estimation of thyroid cancer incidence in Chile based on pathological reports]. *Rev Med Chil*. 2014;142(9):1099-1105. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872014000900002.
5. González M, Andrades P, Contreras O, Irrazábal V, Paladines P, Inturias R, et al. Sobrevida en cáncer de tiroides: seguimiento de 365 pacientes por un período de 37 años. *Rev Chil Cir*. 2002;54(4):329-225.
6. Sapunar Z J, Ferrer P. Epidemiología del cáncer de tiroides en un Instituto Oncológico. Efecto de las nuevas recomendaciones clínicas. [Incidence of thyroid cancer in an oncological clinic of Santiago, Chile]. *Rev Med Chil*. 2020;148(5):573-581. Spanish. doi: 10.4067/S0034-98872020000500573
7. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*. 2000;88(5):1139-1148. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000301)88:5<1139::aid-cnrc26>3.0.co;2-z.
8. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. *RET* as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev*. 2006;27(5):535-560. doi: 10.1210/er.2006-0017.
9. Kim M, Kim BH. Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Endocrinol Metab* 2021;36:514-524. doi: org/10.3803/EnM.2021.1082
10. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, Clark J, Ellard S, Smith JA. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(6):697-707. doi: 10.1111/cen.14060.
11. Zhang D, Liang N, Sun H, Frattini F, Sui C, Yang M, Wang H, Dionigi G. Critically evaluated key points on hereditary medullary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1412942. doi: 10.3389/fendo.2024.1412942.
12. Dyhdalo KS, Chute DJ. Barriers to the recognition of medullary thyroid carcinoma on FNA: Implications relevant to the new American Thyroid Association guidelines. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(6):397-405. doi: 10.1002/cncy.21990.
13. SOCHED. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Programa De Cáncer Del Adulto. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. 2020. Protocolo Clínico Cáncer Medular de Tiroides. Disponible en: <https://soched.cl/new/protocolo-ca-medular-de-tiroides/>
14. Jager EC, Brouwers AH, Metman MJH, Aykan D, de Vries LH, Lodewijk L, et al. The value of 18F-FDG PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in determining the initial surgical strategy of patients with medullary thyroid cancer: Preoperative PET/CT imaging for medullary thyroid cancer. *Cancer Imaging*. 2025;25(1):41. doi: 10.1186/s40644-025-00862-4.
15. Lin X, Huo J, Su H, Zhu C, Xu Y, Zhang F. Risk factors for cervical lymph node metastasis in the central or lateral cervical region in medullary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(2):547-561. doi: 10.1007/s00405-023-08249-6.
16. Lugaresi M, Moneta C, Saruggia G, Dionigi G, Gazzano G, Fugazzola L. Changing the paradigm: lobectomy for sporadic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2025;14(2):e250040. doi: 10.1530/ETJ-25-0040.
17. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, Alghamdi M, Alzumaili B, Bani MA, et al. International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):96-104. doi: 10.1200/JCO.21.01329.

18. ATA. American Thyroid Association. Calcitonin and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Doubling Time Calculator. Disponible en: <https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma/>
19. Censi S, Manso J, Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol.* 2023;188(1):lvac009. doi: 10.1093/ejendo/lvac009.
20. Kaliszewski K, Ludwig M, Ludwig B, Mikuła A, Greniuk M, Rudnicki J. Update on the Diagnosis and Management of Medullary Thyroid Cancer: What Has Changed in Recent Years? *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3643. doi: 10.3390/cancers14153643.
21. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, Hoff AO, Robinson BG, Gao M, et al.; LIBRETTO-531 Trial Investigators. Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1851-1861. doi: 10.1056/NEJMoa2309719.
22. Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, Robinson BG. Medullary Thyroid Cancer: Updates and Challenges. *Endocr Rev.* 2023;44(5):934-946. doi: 10.1210/endo/bnad013.
23. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, Malek M, Khamseh ME. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer.* 2021;21(1):579. doi: 10.1186/s12885-021-08257-x.
24. Vainas I, Koussis Ch, Pazaitou-Panayiotou K, Drimonitis A, Chrisoulidou A, Iakovou I, et al. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23(4):549-559.



REVISIÓN / REVIEW

Neoplasias endocrinas múltiples: de lo molecular a lo clínico

Multiple Endocrine Neoplasias: From Molecular to Clinical Aspects

Nelson Wohllk, MD^{a,b}✉; Consuelo Olave MD^a.

^a Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 04/06/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Endocrine Neoplasms;
Medullary Thyroid Cancer;
Pheochromocytoma;
Hyperparathyroidism;
Neuroendocrine Tumors;
Pituitary Adenoma.

Palabras clave:

Neoplasias Endocrinas;
Cáncer Medular de
Tiroides; Feocromocitoma;
Hiperparatiroidismo;
Tumores Neuroendocrinos;
Adenoma Hipofisario.

RESUMEN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) tipo 1, 2 (se subdivide en 2A y 2B), 4 y 5; constituyen síndromes genéticos hereditarios con un patrón de transmisión autosómico dominante. Se caracterizan por la aparición de múltiples tumores endocrinos, tanto benignos como malignos, que afectan a diversas glándulas, con manifestaciones clínicas específicas según el tipo de NEM.

NEM tipo 1 (NEM1) se asocia a mutaciones inactivantes en gen *MEN1* y se manifiesta principalmente por tumores paratiroides, hipofisarios y gastroenteropancreáticos. El análisis molecular del gen *MEN1* está indicado en pacientes con sospecha clínica y familiares, aunque la correlación genotipo-fenotipo es limitada.

NEM tipo 2 (NEM2) resulta de mutaciones activantes en el protooncogén *RET* y se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (CMT), altamente penetrante, agresivo y común a todas las formas de NEM2. En NEM2A coexisten feocromocitoma e hiperparatiroidismo, mientras que NEM2B incluye feocromocitoma y neuromas mucosos. La tiroidectomía profiláctica en portadores de mutaciones *RET* se recomienda en la infancia según el riesgo definido por la American Thyroid Association. Además, casos de CMT aparentemente esporádicos pueden corresponder a NEM2 no diagnosticados, justificando el estudio sistemático del protooncogén *RET*.

NEM tipo 4 (NEM4), asociada a mutaciones del gen *CDKN1B*, presenta fenotipo similar a NEM1, pero con menor gravedad y aparición más tardía.

NEM tipo 5 (NEM5), vinculada a mutaciones del gen *MAX*, se asocia principalmente a feocromocitomas y paragangliomas hereditarios.

El diagnóstico temprano y el estudio genético dirigido permiten implementar estrategias de vigilancia y manejo individualizado, reduciendo la morbimortalidad.

El objetivo de este trabajo es revisar las características genéticas, clínicas y diagnósticas de los principales síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (NEM), con énfasis en su clasificación, manifestaciones específicas, implicancias del estudio molecular y estrategias de manejo precoz orientadas a reducir la morbimortalidad asociada.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: nwohllk@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.012>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



ABSTRACT

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) types 1, 2 (subdivided into 2A and 2B), 4, and 5 are hereditary genetic syndromes with an autosomal dominant inheritance pattern. They are characterized by the development of multiple endocrine tumors, both benign and malignant, affecting various glands, with clinical manifestations that vary depending on the MEN subtype.

MEN type 1 (*MEN1*) is associated with inactivating mutations in the *MEN1* gene and is mainly manifested by parathyroid, pituitary, and gastroenteropancreatic tumors. Molecular analysis of the *MEN1* gene is indicated in patients with clinical suspicion and their relatives, although the genotype-phenotype correlation remains limited.

MEN type 2 (*MEN2*) results from activating mutations in the proto-oncogene *RET* and is characterized by medullary thyroid carcinoma (MTC), which is highly penetrant, aggressive, and common to all *MEN2* subtypes. *MEN2A* is also associated with pheochromocytoma and hyperparathyroidism, whereas *MEN2B* includes pheochromocytoma and mucosal neuromas. Prophylactic thyroidectomy is recommended in childhood for carriers of *RET* mutations, according to the risk stratification defined by the American Thyroid Association. Moreover, apparently sporadic cases of MTC may represent undiagnosed *MEN2*, supporting the systematic analysis of the *RET* proto-oncogene.

MEN type 4 (*MEN4*), associated with mutations in the *CDKN1B* gene, presents a phenotype similar to *MEN1* but with lower severity and later onset.

MEN type 5 (*MEN5*), linked to mutations in the *MAX* gene, is mainly associated with hereditary pheochromocytomas and paragangliomas.

Early diagnosis and targeted genetic testing enable the implementation of surveillance and personalized management strategies, thereby reducing morbidity and mortality.

The aim of this article is to review the genetic, clinical, and diagnostic features of the main multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes, with emphasis on their classification, specific manifestations, the role of molecular testing, and early management strategies aimed at reducing associated morbidity and mortality

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias endocrinas múltiples (NEM) constituyen un grupo de síndromes hereditarios autosómicos dominantes, caracterizados por la aparición de tumores benignos y malignos en glándulas endocrinas y, en menor medida, en órganos no endocrinos. Se han identificado cinco tipos principales: NEM tipo 1 (NEM1), NEM tipo 2 (NEM2), con sus subtipos 2A y 2B (NEM3), NEM tipo 4 (NEM4) y NEM tipo 5 (NEM5), siendo los dos primeros los más prevalentes y clínicamente relevantes. A pesar de su baja frecuencia, la detección precoz de estos síndromes es esencial, dado que se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad, especialmente en etapas tempranas de la vida. El avance en la comprensión molecular de estas patologías ha permitido el reconocimiento de los genes implicados, facilitando la identificación de individuos portadores y optimizando las estrategias de seguimiento y tratamiento. Esta revisión tiene por objetivo describir las características fisiopatológicas y clínicas de los principales tipos de NEM, con énfasis en el diagnóstico temprano, la vigilancia y el manejo de los pacientes y sus familiares.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

La NEM1 (OMIM #131100) (*OMIM*®: *online mendelian inheritance in man*) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, poco frecuente, con una prevalencia estimada entre 1 en 20 000 y 1 en 40 000 individuos, sin predominancia de sexo ni asociación con grupos étnicos o raciales específicos^{1,2}. Se caracteriza por una alta penetrancia, alcanzando el 94% en la quinta década de la vida, elevada mortalidad, y una correlación genotipo fenotipo menos definida en comparación con lo observado en NEM2. Se han documentado mutaciones *de novo* en hasta un 10% de los casos²⁻⁶. Predispone al desarrollo de tumores en múltiples tejidos endocrinos y, en menor medida, no endocrinos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes corresponden a tumores de las glándulas paratiroides, responsables de hiperparatiroidismo primario (HPP), con una penetrancia cercana al 100% hacia los 50 años de edad; tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP), presentes en aproximadamente un 30-75% de los casos; y adenomas hipofisarios (PitNET), identificados en un 10-60% de los pacientes^{3,6}. Adicionalmente, algunos individuos pueden de-

sarrollar tumores de la corteza suprarrenal, carcinoides bronquiales o tímicos, así como manifestaciones cutáneas tales como angiofibromas faciales, collagenomas y lipomas. En conjunto, estos hallazgos configuran un fenotipo clínico altamente variable, en el cual se han descrito más de 20 tipos de tumores endocrinos y no endocrinos asociados a la enfermedad (tabla 1)^{4,5}.

La NEM1 es causada por variantes patogénicas en el gen *MEN1* (OMIM #613733), un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 11q13. Este gen consta de 10 exones que codifican una proteína nuclear de 610 aminoácidos denominada menina, expresada de manera ubicua y con funciones clave en la regulación génica y en el mantenimiento de la estabilidad del ADN. Aunque se ha acumulado un conocimiento considerable sobre su biología, los mecanismos moleculares exactos mediante los cuales la menina ejerce su acción supresora tumoral, así como sus interacciones proteicas específicas, permanecen en estudio. Hasta la

fecha, se han descrito más de 1 800 mutaciones germinales ampliamente distribuidas a lo largo del gen, afectando tanto regiones codificantes (exones) como sitios de empalme (*splicing*) entre exones e intrones⁷.

El modelo de génesis tumoral propuesto para NEM1 se basa en la "teoría de los dos golpes" de Knudson. En este modelo, una primera mutación en una copia del gen *MEN1* es heredada en la línea germinal desde un progenitor afectado ("primer golpe"), mientras que la segunda copia, inicialmente normal o tipo silvestre (*wild-type*), sufre una mutación somática posterior ("segundo golpe"), comúnmente en forma de delección cromosómica extensa. Este mecanismo da lugar a la pérdida de función del gen *MEN1* y al posterior desarrollo tumoral. La presencia de esta secuencia de eventos se evidencia mediante la pérdida de la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) cuando se compara el ADN tumoral con el ADN constitucional del patient⁴.

Órgano	Característica	Porcentaje
Adenomas paratiroides	Enfermedad multiglandular	>90
Gastroenteropancreático	Gastrinoma	40
	Insulinoma	10
	Otros (VIPoma, somatostatina, glucagonoma, GHRHoma)	<1
	No funcionantes	20
Hipófisis	Prolactinoma	20
	Acromegalia	3-6
	Enfermedad de Cushing	<1
	Adenomas no funcionantes	10
Tumores carcinoide	Tímico	1
	Bronquial	12
	Gástrico	5
Suprarrenal	No funcionante	20-40
	Feocromocitoma	<1
	Cushing adrenal, Hiperaldosteronismo Carcinoma	Raros
Tumores cutáneos	Angiofibromas faciales	85
	Colagenomas	70
	Lipomas	30
Sistema nervioso central	Meningiomas	5-8
	Ependimomas	1
Otros	Leiomiomas	10

VIP, péptido intestinal vasoactivo ; GH, hormona de crecimiento; PRL; prolactina; GHRH Hormona liberadora de GH
Adaptada de Del Rivero, et al. (2025)².

Tabla 1. Tumores endocrinos y no endocrinos relacionados a NEM1 (prevalencia a los 40 años*).

Existen tres modalidades diagnósticas para establecer la presencia de NEM1:

1. Diagnóstico clínico: se plantea ante la presencia de al menos dos de los tres tumores principales asociados a NEM1.
2. Diagnóstico familiar: definido como un caso índice con NEM1 asociado a un familiar de primer grado que presente al menos uno de los tres tumores clásicos.
3. Diagnóstico genético: se establece en individuos asintomáticos en quienes se detecta una mutación patogénica en el gen *MEN1*^{3,8,9}.

El estudio genético debe ofrecerse a los pacientes que cumplan con los criterios clínicos previamente descritos, tanto esporádicos como familiares, así como a sus familiares asintomáticos. También se recomienda su realización en individuos que, sin cumplir criterios diagnósticos formales, presentan características clínicas sugerentes de NEM1, tales como: HPP recurrente, presencia de gastrinomas, PitNETs de inicio temprano, tumores pancreáticos múltiples o tumores carcinoides.

Hasta el momento, no se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo concluyente en NEM1, dado que pacientes portadores de la misma mutación pueden presentar manifestaciones clínicas diferentes. En este contexto, el estudio genético resulta de gran utilidad, ya que permite confirmar el diagnóstico, distinguir verdaderos casos de NEM1 de posibles fenocopias, y excluir la enfermedad en familiares no portadores de la mutación, lo cual evita un seguimiento clínico innecesario, reduce el estrés emocional, y optimiza los recursos en salud¹⁰.

Tumores paratiroides

Los tumores paratiroides constituyen la primera manifestación clínica de NEM1 en más del 95% de los pacientes; sin embargo, otros tumores como los TNEGEP o los PitNET también pueden presentarse como manifestación inicial¹¹. Los tumores paratiroides presentan una alta penetrancia (cerca al 100% a los 50 años), y corresponden al 2-4% de todos los casos de HPP¹². Habitualmente se manifiestan a edades más tempranas que los casos esporádicos (20-25 años vs. 60 años), y suelen corresponder a adenomas o a enfermedad multiglandular recurrente o persistente. Esta presentación, junto con la alta prevalencia de glándulas ectópicas, confiere al HPP asociado a NEM1 un elevado riesgo de recurrencia³.

Una vez realizado el diagnóstico de HPP, debe evaluarse la presencia de afecciones relacionadas, como enfermedad ósea y renal. Se recomienda solicitar una DEXA (*dual-energy X-ray absorptiometry*) de tres sitios (columna lumbar, caderas y tercio distal del radio), así como imágenes para detectar fracturas vertebrales, dado que existe evidencia que sugiere una menor densidad mineral ósea en pacientes con NEM1 en comparación con aquellos con HPP

esporádico. Además, se sugiere la evaluación de la función renal, la medición de calciuria de 24 horas y estudios por imágenes para detectar nefrolitiasis¹².

La evaluación imagenológica tiene como objetivo principal localizar una o más glándulas paratiroides afectadas, facilitando así la planificación quirúrgica. Entre las modalidades diagnósticas disponibles se incluyen la ecografía cervical, cintigrafía de paratiroides con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la tomografía computarizada en cuatro fases (TC 4D) y la tomografía por emisión de positrones (PET/CT) utilizando metionina o colina como trazadores. La adecuada localización preoperatoria mediante estas técnicas se ha asociado con mejores resultados quirúrgicos, al reducir el tiempo operatorio, minimizar las complicaciones y aumentar la tasa de éxito en la resección de las glándulas afectadas¹³.

El tratamiento es quirúrgico, aunque el abordaje óptimo aún se encuentra en debate ya que habitualmente se trata de una enfermedad multiglandular. La extensión de la resección ha evolucionado desde enfoques más agresivos, como la paratiroidectomía total con autotrasplante de paratiroides, hacia estrategias menos invasivas, como la paratiroidectomía subtotal o incluso menos que subtotal, con el objetivo de equilibrar el riesgo de recurrencia frente al riesgo de hipoparatiroidismo permanente. En algunos centros, se practica timentomía de rutina para reseccionar posibles glándulas paratiroides ectópicas y prevenir el desarrollo de tumor carcinoide tímico, el cual representa una causa importante de morbimortalidad en estos pacientes. El tratamiento no quirúrgico incluye el uso de calciomiméticos como el cinacalcet, que ha demostrado seguridad, tolerabilidad y eficacia comparables a las observadas en el HPP esporádico. La ablación percutánea con etanol es otra opción terapéutica en pacientes con HPP, aunque la hipercalcemia suele ser recurrente y puede requerir tratamiento adicional².

Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Los TNEGEP se presentan en el 30-90% de los pacientes con NEM1, pueden ser funcionales o no, y típicamente se manifiestan a edades más tempranas que los casos esporádicos. Habitualmente son múltiples y constituyen la primera causa de mortalidad debido a su potencial comportamiento maligno². Dentro de los tumores funcionales asociados a NEM1 destacan los gastrinomas, que representan alrededor del 40% de los TNEGEP; de todos los pacientes con gastrinomas, alrededor de un 20% tendrá un NEM1. Son de tamaño pequeño, rara vez se localizan en el páncreas, siendo el duodeno su ubicación habitual. Frecuentemente metastatizan al hígado, por lo que resulta fundamental su detección precoz mediante la medición de gastrina sérica³.

El pronóstico de los pacientes con gastrinoma y sus complicaciones, como el síndrome de Zollinger-Ellison y las úlceras gástricas o duodenales múltiples y recurrentes, ha mejorado notablemente tras la introducción de terapias con inhibidores de la bomba de protones. Estudios internacionales han sugerido que actualmente el 70% de los individuos con NEM1 fallecen a causa de TNEGEP malignos pancreáticos y tumores carcinoides tímicos. Es fundamental sospechar NEM1 en todo paciente con gastrinoma, especialmente cuando el diagnóstico ocurre a edad temprana⁴.

El insulinoma, que representa alrededor del 10- 30% de los TNEGEP, puede ser la primera manifestación clínica en el 10% de los casos, apareciendo precozmente desde los 5 años. Clínicamente se manifiesta como hipoglicemias³.

Otros tumores funcionantes son glucagonoma, VIPoma, somatostatina y GHRHoma, los cuales se asocian a síndromes clínicos generalmente de fácil reconocimiento³. En la tabla 2 se describen las principales manifestaciones clínicas de los TNEGEP funcionantes y su riesgo de malignidad.

Existe una prevalencia muy alta de TNEGEP no funcionantes, especialmente pancreáticos, lo cual complejiza su estudio localizador. Se emplean técnicas de imagen como TC, resonancia magnética (RM), PET/CT con análogos de somatostatina marcados con radioisótopos, y endosonografía, entre otras. Aproximadamente entre el 15% y 30% de los pacientes con TNEGEP desarrollan metástasis a distancia, particularmente en los tumores no funcionantes y gastrinomas². Se recomienda reseca tumores de tamaño superior a 2-3 cm, aunque este punto sigue siendo tema de controversia en la literatura¹⁵.

El estudio debe iniciarse a los 16 años y, posteriormente, realizar controles bioquímicos e imágenes cada 1-3 años en pacientes asintomáticos. El tratamiento médico del exceso hormonal en los TNEGEP asociados a NEM1 es similar al recomendado para los TNEGEP de presentación esporádica².

Tumores hipofisarios

Los PitNET se presentan en aproximadamente un 35-60% de los casos de NEM1, con una edad de aparición más temprana en comparación con los casos esporádicos. En algunos pacientes, se manifiestan como adenomas múltiples, aunque el comportamiento clínico de estos tumores no difiere significativamente del observado en pacientes sin NEM1. Anteriormente se consideraba que los PitNET asociados a NEM1 eran más agresivos y menos sensibles al tratamiento¹⁶; sin embargo, esta percepción ha sido reevaluada a la luz de estudios recientes que han evidenciado un curso clínico comparable al de los tumores esporádicos¹⁷.

La mayoría de los pacientes con NEM1 presentan microadenomas no funcionantes, con una frecuencia estimada entre el 28% y el 48%. Entre los adenomas funcionantes, el más frecuente es el prolactinoma (60%), seguido por los adenomas productores de hormona del crecimiento causantes de acromegalia (8-18%), tumores plurihormonales (5-18%) y, en menor proporción, los adenomas secretores de ACTH (5-10%)³.

Se recomienda realizar una resonancia magnética de silla turca con contraste en todos los pacientes con NEM1 a partir de los 16 años de edad, como parte de la vigilancia sistemática³. En tabla 3, se presenta el seguimiento clínico para pacientes con diagnóstico genético de NEM1. El enfoque terapéutico no difiere del empleado para los tumores hipofisarios esporádicos^{15,16}.

Tumor	Síntomas y hallazgos clínicos	Localización primaria	Malignidad (%)
Insulinoma	Hipoglicemia, síntomas neuroglucopénicos	En cualquier parte del páncreas	5-15
Gastrinoma	Dolor abdominal, úlcera péptica, diarrea	Triángulo del gastrinoma*	>50
Glucagonoma	Eritema necrolítico migratorio, hiperglicemia, trombosis venosa, baja de peso	Páncreas (cola)	>60
VIPoma	Diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria	Páncreas (cola>cabeza, cuerpo) Raramente suprarrenal y tejido periganglionar	>50
Somatostatina	Hiperglicemia, colelitiasis, diarrea, esteatorrea	Páncreas, duodeno	>60
GHRH	Acromegalia	Páncreas, intestino delgado, pulmón	

GHRH: Hormona liberadora de hormona del crecimiento.
Adaptado de Wohllk N.¹⁴.

Tabla 2. Resumen de los tumores neuroendocrinos enteropancreáticos funcionantes.

Tumor	Test bioquímico (anual)	Edad de comienzo (años)	Imágenes
Hiperparatiroidismo	Calcemia PTH	5- 8 5- 8	Se puede considerar en caso de cirugía
Adenohipófisis	Prolactina, IGF-1	16	RM silla turca (cada 3-5 años)
Insulinoma	Glicemia, Insulinemia, proinsulina	5	No
Gastrinoma	Gastrinemia	20	No
Otros TNEGEP	Cromogranina-A, glucagon, VIP, PP	<10	TC, RM o endosonografía (anual) Considerar 68Ga DOTATATE PET/CT
Tumores carcinoides	No	15	TC o RM (cada 1-2 años)
Suprarrenal	Estudio funcional en tumores >1 cm o sospecha de hiperfunción	<10	TC o RM abdomen (junto con imágenes pancreáticas)
Cáncer de mama	Examen de mama	40 años	Mamografía

TNEGEP: Tumores Neuroendocrinos Gastro Entero Pancreáticos; VIP: Péptido Intestinal Vasoactivo; PP: Polipéptido pancreático; RM: Resonancia Magnética; TC: Tomografía Computarizada; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; IGF-1: Factor de Crecimiento Insulino simil tipo 1; PTH: Hormona Paratiroidea.

Adaptada de Adaptado de Del Rivero, et al. (2025)².

Tabla 3. Seguimiento clínico para pacientes con diagnóstico de NEM1.

Otros tumores

Además de los tumores descritos previamente, existen otras neoplasias que también se presentan con mayor frecuencia en NEM1, como los tumores carcinoides, principalmente localizados en timo, bronquios, estómago y duodeno, los cuales representan la segunda causa de mortalidad en pacientes con NEM1⁴.

Las lesiones cutáneas en NEM1 son también frecuentes y deben considerarse como un elemento adicional de sospecha diagnóstica. Las más comunes incluyen: angiofibromas faciales (figura 1) (64-88%), colagenomas (63-72%) y lipomas (3-34%)^{18,19}.

El compromiso suprarrenal se presenta en un 9-55% de los pacientes, siendo bilateral en aproximadamente el 12,5% de los casos. Estas lesiones pueden ser funcionales o no funcionales, e incluso se han descrito casos de carcinoma suprarrenal, por lo que su evaluación dirigida resulta fundamental²⁰.



Figura 1. Angiofibroma nasal

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)¹⁹.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 2

NEM2 es un síndrome hereditario de transmisión autosómica dominante que afecta aproximadamente a 1 de cada 30 000 individuos. Los principales componentes clínicos de este síndrome incluyen el carcinoma medular de tiroides (CMT), feocromocitoma (FEO) e hiperparatiroidismo (HPP). El protooncogén *RET* (*REarranged during Transfection*) (OMIM #164761), localizado en el cromosoma 10q11.2, codifica una proteína receptora de membrana perteneciente a la familia de las tirosinas quinasas (figura 2)^{2,21-24}.

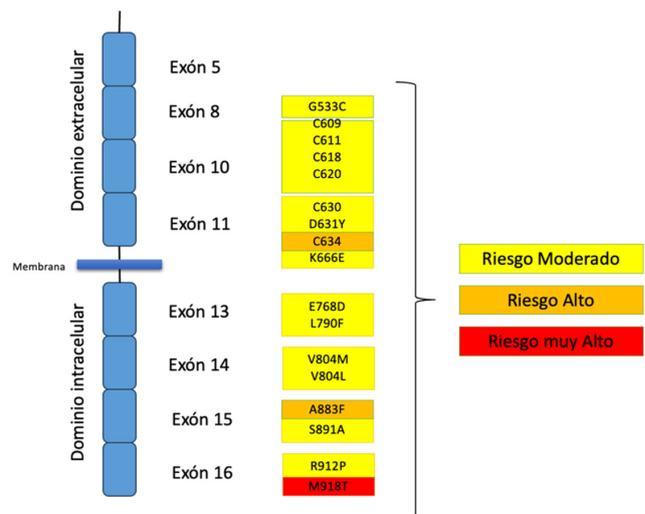


Figura 2. Esquema simplificado de protooncogén *RET* y ubicación de las mutaciones más frecuentes.

Adaptado de Sahakian et al. (2024)²⁴.

CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES:

El CMT hereditario se evidenció hace casi seis décadas, identificándose su asociación con feocromocitoma. Se caracteriza por niveles altos de calcitonina (CTN) permitiendo su detección precoz y tratamiento anticipado al inicio de síntomas clínicos. Posteriormente, en la década de 1980, comenzó el análisis genético, y en 1993 se identificaron mutaciones germinales en el proto-oncogén *RET* como responsables de este síndrome. Un número reducido de mutaciones explica más del 99% de los casos de NEM2, lo que ha permitido identificar portadores en etapas más tempranas que mediante el uso de CTN, posibilitando la realización de tiroidectomía profiláctica (TP) en fases iniciales, cuando solo existe hiperplasia de células C o CMT microscópico, evitando el seguimiento innecesario de familiares no portadores²¹.

Los CMT hereditarios se clasifican en NEM2A (OMIM 171400, aproximadamente 95%) y NEM2B (OMIM 162300, aproximada-



Figura 3. Amiloidosis cutánea liquenificada en la región interescapular.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)¹⁹

mente 5%). El CMT es la manifestación común a ambos subtipos, con un riesgo prácticamente del 100% de desarrollo. El NEM2A se subdivide clínicamente en:

- Clásica (CMT, FEO e HPP)
- Asociada a amiloidosis cutánea liquenificada (ACL)
- Carcinoma medular de tiroides familiar (CMTF)
- Asociado a enfermedad de Hirschsprung (EH)

Existen características fenotípicas que permiten distinguir ambos tipos de NEM2. El HPP (presente en un 10-20%) y la ACL (en un 12%, figura 3), son exclusivos del NEM2A. Por otro lado, el NEM2B se caracteriza por un fenotipo marfanoide, neuromas mucosos (en lengua, labios y conjuntiva) y la presencia de ganglioneuromas difusos en el tracto gastrointestinal (figura 4). Los pacientes con CMTF desarrollan únicamente CMT, y para confirmar esta variante se debe excluir la presencia de FEO e HPP en el paciente y sus familiares. Se han descrito familias con coexistencia de EH y NEM2A (alrededor del 7%), asociadas a mutaciones en el exón 10 del protooncogén *RET* (codones 609, 611, 618 y 620)^{21,22}.

En NEM2B, el CMT aparece a edades más tempranas y presenta un curso clínico más agresivo en comparación con NEM2A. Durante el primer año de vida, los signos fenotípicos clásicos pueden estar ausentes, por lo que es esencial identificar manifestaciones tempranas como alacrimia y constipación. Existe una correlación genotipo-fenotipo bien establecida en NEM2A/NEM2B, donde la agresividad del CMT está fuertemente influenciada por la mutación específica del protooncogén *RET*, lo que permite orientar el tamizaje clínico y quirúrgico de manera personalizada. En 2015, la American Thyroid Association (ATA) propuso una clasificación de riesgo basada en el tipo de mutación de *RET*, que establece tres grupos:

- Riesgo moderado
- Alto riesgo (incluye mutaciones del codón 634 y 883)
- Riesgo altísimo (asociado al NEM2B, mutación M918T) (figura 2)^{20-23,26}.



Figura 4. Neuromas linguales y labio superior característico de NEM2B.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)¹⁹

Esta clasificación es útil para definir la edad óptima de la TP, predecir el fenotipo clínico y determinar el momento adecuado del tamizaje para FEO e HPP (figura 5).

El fundamento de la TP en NEM2 se basa en los siguientes criterios:

1. La mutación tiene una penetrancia completa o casi completa
2. Existe una prueba genética confiable
3. La función del órgano extirpado es reemplazable
4. La resección del órgano tiene baja morbilidad y mortalidad
5. Hay métodos confiables para evaluar la curación quirúrgica

La experiencia internacional y nacional ha demostrado que la TP permite lograr curación bioquímica en aproximadamente el 90% de los casos^{27,28}. Además, estudios han revelado que entre el 5 y 7% de los pacientes sin antecedentes familiares de CMT portan mutaciones asociadas a NEM2A, y que en NEM2B las mutaciones *de novo* representan entre el 75 y 80% de los casos^{23,29,30}.

FEOCROMOCITOMA

Los pacientes con NEM2A/2B presentan un 50% de riesgo de desarrollar FEO, especialmente aquellos portadores de mutaciones en los codones 634, A883F y M918T. En un estudio internacional que incluyó a 1210 pacientes con NEM2 (rango de edad entre 12 y 89 años), se identificó FEO en el 47% de los casos, siendo bilateral en el 60% de ellos. El tratamiento consistió en resección total de ambas glándulas suprarrenales en el 71% y con preservación de la corteza suprarrenal en el 29%, en esta última, la recurrencia se observó en un 2-3% y el FEO maligno se presentó en menos del 0,5% de los casos. La relevancia de la adrenalectomía con preservación de la corteza suprarrenal radica en su capacidad de evitar dependencia de glucocorticoides a largo plazo y las complicaciones asociadas a insuficiencia suprarrenal. Por lo tanto, este enfoque quirúrgico es considerado de elección en pacientes con FEO bilateral.

Su pesquisa resulta fundamental antes de procedimientos quirúrgicos, ya que permite prevenir crisis adrenérgicas intraoperatorias. Estos tumores pueden manifestarse de forma sincrónica o metacrónica, y su aparición previa al CMT es excepcional³⁰⁻³².

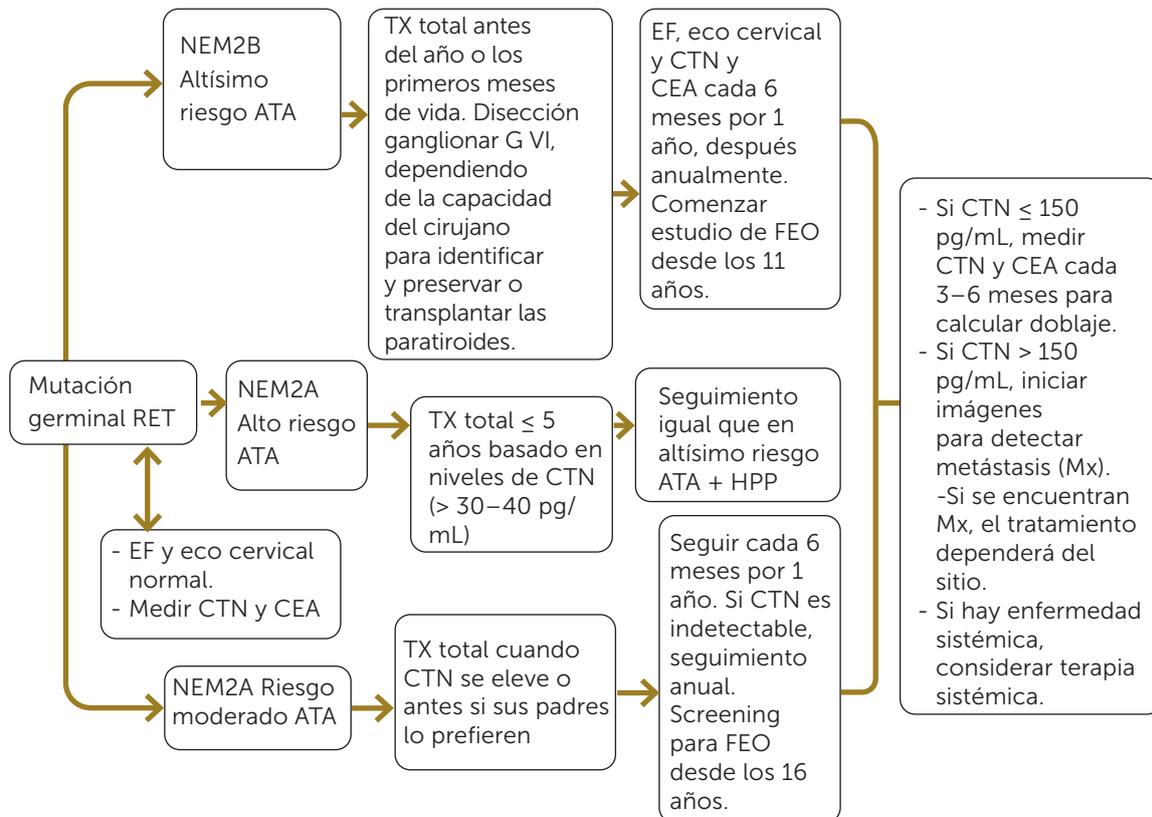


Figura 5. Seguimiento clínico sugeridos para pacientes con mutación germinal del gen *RET*.

Con permiso de reproducción de García, et al. (2023)¹⁹

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

En pacientes con NEM2A, el HPP presenta una frecuencia de 10-20%. Díaz Torres y Wohllk en el año 2012, describen en población chilena la predominancia de la mutación C634W; solo 3 de 66 pacientes desarrollaron HPP, y todos ellos eran portadores de la mutación C634R, la cual es la más frecuente a nivel mundial.

El tratamiento quirúrgico en estos casos suele ser menos agresivo que en NEM1, dado el comportamiento clínico más benigno y la menor frecuencia de recurrencia. El tamizaje debe iniciarse a los 11 años en pacientes clasificados como de alto riesgo y a los 16 años en aquellos con riesgo moderado, mediante la solicitud de calcemia y PTH^{26,29,32}.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 4

Es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen *CDKN1B* (OMIM #610755), localizado en el cromosoma 12p13, el cual codifica la proteína p27^{kip1}. Ha sido reportado en menos de 29 casos índice, siendo el más joven de 15 años. Los hallazgos clínicos son similares a los observados en NEM1, aunque en general las manifestaciones son más leves y de aparición más tardía. Los pacientes pueden presentar tumores endocrinos (HPP, PitNET y TNEGEP) y no endocrinos (lipomas, meningiomas). En el 5 a 10% de los pacientes con diagnóstico clínico de NEM1 sin mutación del gen *MEN1*, solo un 3% presentan mutaciones en *CDKN1B*. El manejo, en ausencia de mayor evidencia, se considera actualmente similar al de NEM1³³.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 5

La NEM5 es causada por mutaciones del gen *MAX* (MYC-associated factor X, OMIM #154950), ubicado en el cromosoma

14q23.3; es un gen supresor tumoral que codifica un factor de transcripción integrante del complejo MYC/MAX/MXD1, el cual desempeña un rol en la proliferación y diferenciación celular, angiogenesis y apoptosis. Hasta el 65% de las mutaciones descritas son de novo, y su transmisión parece tener un origen paterno, posiblemente asociado a fenómenos de *imprinting*. Este gen es conocido por su implicancia en el desarrollo de feocromocitomas y paragangliomas hereditarios, y otras condiciones como acromegalia, microprolactinomas, condrosarcomas, HPP, tumores neuroendocrinos, cáncer de mama y cáncer pancreático²⁴.

En tabla 4 se menciona los hallazgos principales de los pacientes con los diferentes tipos de NEM.

SÍNTESIS

Las NEM son síndromes hereditarios con un patrón de transmisión autosómico dominante, cuya comprensión ha avanzado notablemente gracias a los progresos en biología molecular. La identificación de mutaciones específicas ha permitido implementar un enfoque personalizado en el tamizaje, el diagnóstico temprano y el tratamiento, ya sea quirúrgico o médico.

En los síndromes NEM1 y NEM4, el estudio genético permite descartar la presencia de la mutación en familiares no portadores, lo que evita exámenes innecesarios y reduce la carga emocional. En el caso de NEM2, la detección de mutaciones en el proto-oncogén *RET* es fundamental para definir el momento oportuno de realizar una TP. El seguimiento multidisciplinario, sistemático y a largo plazo es clave para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico de los pacientes con NEM.

Tipo de NEM	Gen	Condiciones (Características)
NEM1	<i>MEN1</i> (menina)	Hiperparatiroidismo (95%)-Tumores neuroendocrinos pancreáticos (30%-90%)-Adenomas hipofisarios (35%-60%)-Otros: angiofibromas faciales, collagenomas, lipomas, meningiomas, ependimomas
NEM2A	<i>RET</i> (especialmente codón 634)	Carcinoma medular de tiroides (99%)-Feocromocitoma (50%)-Hiperparatiroidismo (10%-20%)
NEM2B	<i>RET</i> (especialmente codón 918)	Neuromas mucosos (99%)-Hábito marfanoide (99%)-Carcinoma medular de tiroides (99%)
NEM4	<i>CDKN1B</i>	Tumores paratiroides y de hipófisis anterior-Posible asociación con tumores adrenales, renales y de órganos reproductivos
NEM5	<i>MAX</i> (MYC-associated factor X)	Predisposición a feocromocitomas y paragangliomas hereditarios-Posible asociación con otros tumores neuroendocrinos

Tabla 4. Principales condiciones y características de los pacientes con NEM.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación a este artículo.

Consideraciones éticas:

Las imágenes clínicas incluidas en este manuscrito provienen de una publicación previa y se reproducen con la autorización expresa de sus autores y del titular de los derechos editoriales. Las imágenes se encuentran debidamente anonimizadas, sin contener información que permita la identificación de los pacientes, y su uso se limita exclusivamente a fines científicos y académicos, en conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas éticas vigentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science*. 1997;276(5311):404-407. doi: 10.1126/science.276.5311.404.
- Del Rivero J, Gangi A, Annes JP, Jasim S, Keller J, Lundholm MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement on Management of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Endocr Pract*. 2025;S1530-891X(25)00038-2. doi: 10.1016/j.eprac.2025.02.001.
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al.; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
- Falchetti A, Marini F, Luzi E, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): not only inherited endocrine tumors. *Genet Med*. 2009;11(12):825-835. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181be5c97.
- Wohlk N, Becker P, Véliz J, Pineda G. Neoplasias endocrinas múltiples: un modelo clínico para aplicar técnicas de genética molecular [Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques]. *Rev Med Chil*. 2000;128(7):791-800. Spanish.
- Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med*. 1954;16(3):363-371. doi: 10.1016/0002-9343(54)90353-8.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 24(3):355-370. doi: 10.1016/j.beem.2010.07.003.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-5671. doi: 10.1210/jcem.86.12.8070.
- Manoharan J, Albers MB, Rinke A, Adelmeyer J, Görlach J, Bartsch DK. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(16):527-533. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0094.
- Newey PJ, Thakker RV. Role of multiple endocrine neoplasia type 1 mutational analysis in clinical practice. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:8-17. doi: 10.4158/EP10379.RA.
- Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, et al. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM*. 1996;89(9):653-669. doi: 10.1093/qjmed/89.9.653. Erratum in: *QJM* 1996;89(12):957-8.
- Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(4):613-622. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02934.x.
- Lalonde MN, Correia RD, Syktiotis GP, Schaefer N, Matter M, Prior JO. Parathyroid Imaging. *Semin Nucl Med*. 2023;53(4):490-502. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.02.004.
- Wohlk N. Capítulo 41: Neoplasias endocrinas múltiples. En: *Endocrinología Clínica*. Segunda ed. Arteaga E, Baudrand R, Domínguez JM. 2017. Santiago, Editorial Mediterráneo.
- Akerström G, Ståhlberg P, Hellman P. Surgical management of pancreatico-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):173-178. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)29.
- Syro LV, Scheithauer BW, Kovacs K, Toledo RA, Londoño FJ, Ortiz LD, et al. Pituitary tumors in patients with MEN1 syndrome. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):43-48. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)09.
- de Laat JM, Dekkers OM, Pieterman CR, Kluijfhout WP, Hermus AR, Pereira AM, et al. Long-Term Natural Course of Pituitary Tumors in Patients With MEN1: Results From the DutchMEN1 Study Group (DMSG). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3288-3296. doi: 10.1210/JC.2015-2015.
- Saggini A, Brandi ML. Skin lesions in hereditary endocrine tumor syndromes. *Endocr Pract*. 2011;17 Suppl 3:47-57. doi: 10.4158/EP11055.RA.
- García H, Grob F, Martínez A. *Endocrinología Pediátrica*. 2023. Santiago, Ediciones UC.
- Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, Niccoli P, Cardot-Bauters C, Rohmer V, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):269-279. doi: 10.1530/EJE-11-0679.
- Wohlk N, Schweizer H, Erlic Z, Schmid KW, Walz MK, Raue F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):371-387. doi: 10.1016/j.beem.2010.02.001.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15(6):531-544. doi: 10.1089/thy.2005.15.531.
- Sahakian N, Castinetti F, Romanet P, Reznik Y, Brue T. Updates on the genetics of multiple endocrine neoplasia. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024;85(2):127-135. doi: 10.1016/j.ando.2023.11.005.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, Schweizer H, Winter A, Milos I, et al.; International RET Exon 10 Consortium. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germline RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat*. 2011;32(1):51-58. doi: 10.1002/humu.21385.
- Brauckhoff M, Machens A, Hess S, Lorenz K, Gimm O, Brauckhoff K, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery* 2008;144:1044-50.

27. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, Frank-Raue K, van Vroonhoven TJ, Roeher HD, et al.; European Multiple Endocrine Neoplasia (EUROMEN) Study Group. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1517-1525. doi: 10.1056/NEJMoa012915.
28. MINSAL. Ministerio de Salud de Chile. Protocolo clínico: Cáncer medular de tiroides. Subsecretaría de Salud Pública, División de Prevención y Control de Enfermedades, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores. 2020. Disponible en: <https://soched.cl/guias/PROTOCOLO-CLINICO-CANCER-MEDULAR-TIROIDES.pdf>
29. Diaz RE, Wohllk N. Multiple endocrine neoplasia: the Chilean experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):7-11. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)03.
30. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordóñez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3740-3745. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855832.
31. Castinetti F, Qi XP, Walz MK, Maia AL, Sansó G, Peczkowska M, et al. Outcomes of adrenal-sparing surgery or total adrenalectomy in pheochromocytoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2: an international retrospective population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):648-655. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70154-8.
32. Kaufman FR, Roe TF, Isaacs H Jr, Weitzman JJ. Metastatic medullary thyroid carcinoma in young children with mucosal neuroma syndrome. *Pediatrics*. 1982;70(2):263-267.
33. Ruggeri RM, Benevento E, De Cicco F, Grossrubatscher EM, Hasballa I, Tarsitano MG, et al. Multiple endocrine neoplasia type 4 (MEN4): a thorough update on the latest and least known men syndrome. *Endocrine*. 2023;82(3):480-490. doi: 10.1007/s12020-023-03497-2.



REVISIÓN / REVIEW

Osteoporosis secundaria

Secondary osteoporosis

Pamela Trejo, MD^{a,b}✉; Carolina Martínez, MD^c.

^a Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

^b Departamento Medicina Interna, Unidad de Endocrinología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

^c Departamento Medicina Interna, Unidad de Endocrinología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 05/04/2025

Aceptado: 29/07/2025

Keywords:

Secondary Osteoporosis;
Osteoporosis; Bone Fragility;
Bone Fragility Fractures;
Osteoporosis Diagnosis.

Palabras clave:

Osteoporosis Secundaria;
Osteoporosis; Fragilidad
Ósea; Fracturas por
Fragilidad; Diagnóstico de
Osteoporosis.

RESUMEN

La osteoporosis secundaria es una condición que surge como consecuencia de enfermedades subyacentes o tratamientos médicos que afectan el metabolismo óseo, a diferencia de la osteoporosis primaria, que se asocia con la pérdida de masa ósea relacionada a la menopausia y la edad. Su presentación clínica es diferente, ya que puede manifestarse en pacientes más jóvenes y, en algunos casos, asociarse con una pérdida ósea más severa, aumentando la prevalencia de fracturas por fragilidad.

Identificar las causas secundarias es crucial, ya que impacta directamente en las estrategias terapéuticas y en la evaluación del riesgo de fractura. Su reconocimiento oportuno es fundamental para realizar una evaluación adecuada, individualizar el tratamiento según la etiología subyacente y las necesidades del paciente, y así prevenir fracturas por fragilidad.

Esta revisión tiene como objetivo destacar cuándo sospechar osteoporosis secundaria, cómo estudiarla y proporcionar herramientas para su adecuado abordaje clínico.

ABSTRACT

Secondary osteoporosis is a condition that arises as a consequence of underlying diseases or medical treatments that affect bone metabolism, in contrast to primary osteoporosis, which is associated with age-related bone loss and the hormonal changes of menopause. Its clinical presentation differs, as it can occur in younger patients and, in some cases, be associated with more severe bone loss, increasing the prevalence of fragility fractures.

Identifying secondary causes is crucial, as it directly impacts treatment strategies and fracture risk assessment. Early recognition is essential to ensure an adequate evaluation, individualize treatment based on the underlying etiology and patient needs, and ultimately prevent fragility fractures.

This review aims to highlight when to suspect secondary osteoporosis, how to properly assess it, as well as provide tools for its clinical management.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ptrejo@alemana.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.07.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es un problema de salud pública que afecta a cientos de millones de personas en todo el mundo¹. Si bien lo más frecuente es que la osteoporosis sea primaria, es decir, producto de la pérdida de masa ósea relacionada con la menopausia y el envejecimiento, también puede desarrollarse como consecuencia de factores identificables, como enfermedades o medicamentos, lo que se conoce como osteoporosis secundaria². Esta se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y/o alteraciones en la microarquitectura ósea, con un aumento consecuente en el riesgo de fracturas por fragilidad. Estas fracturas, que ocurren sin un trauma significativo, afectan aproximadamente a 1 de cada 3 mujeres y 1 de cada 5 hombres mayores de 50 años en la población general^{3,4} y se asocian con un aumento en la morbilidad, pérdida de autonomía, deterioro de la calidad de vida y un elevado costo para los sistemas de salud.

Es fundamental considerar las causas secundarias de osteoporosis al afrontar a nuestros pacientes, ya que, aunque son menos frecuentes que las formas primarias, representan aproximadamente el 30% de las mujeres posmenopáusicas, el 50% de las mujeres premenopáusicas y entre el 50 y el 80% de los hombres diagnosticados con osteoporosis⁵. En Chile, se ha reportado que hasta un 50% de las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y un 66% de las que presentan osteopenia tienen una causa secundaria identificable mediante anamnesis dirigida y estudios de laboratorio estructurados⁶.

En los casos de osteoporosis secundaria, la evaluación clínica, el cálculo del riesgo de fractura y el manejo terapéutico deben adaptarse según la etiología subyacente, las comorbilidades y las características individuales del paciente.

Esta revisión tiene como propósito establecer los criterios clínicos para sospechar una causa secundaria de osteoporosis, describir cómo evaluarla adecuadamente y definir en qué escenarios está indicada una terapia específica para la prevención de fracturas. Asimismo, se abordan más en detalle aquellas condiciones en las que evidencia reciente podría modificar el enfoque diagnóstico y terapéutico de la salud ósea.

CUANDO SOSPECHAR UNA CAUSA DE OSTEOPOROSIS SECUNDARIA Y CÓMO ESTUDIARLAS

En cuanto al diagnóstico, aunque no existe un consenso universal, en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años, se considera baja masa ósea cuando el *Z-score* es $\leq -2,0$ y osteoporosis cuando está asociado a fracturas por fragilidad o factores de riesgo relevantes^{7,8}. En mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años, la osteoporosis se define por un *T-score* $\leq -2,5$ ⁹. Sin embar-

go, también se ha propuesto incluir como criterio diagnóstico de osteoporosis la presencia de osteopenia (*T-score* entre $-1,0$ y $-2,5$) asociada a fracturas por fragilidad o a un riesgo elevado de fractura estimado mediante FRAX^{®10}, recordando que esta herramienta está validada solo para mayores de 40 años. FRAX[®] es un algoritmo computacional que calcula la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura mayor por fragilidad (de cadera, vertebras, húmero o muñeca) y la probabilidad a 10 años de fractura de cadera por fragilidad. Además permite incorporar causas secundarias y otros factores de riesgo para mejorar la estimación del riesgo de fractura^{4,11}. Actualmente existe una versión más reciente, "FRAX plus", que incluye un mayor número de variables, resultando especialmente útil para pacientes con osteoporosis secundaria al mejorar la precisión en la estimación del riesgo de fractura¹².

Existen diversas causas de osteoporosis secundaria (tabla 1) por lo que su presentación puede ser diferente, pudiendo presen-

Hematológicas

- Mieloma múltiple
- Mastocitosis

Reumatológicas

- Artritis reumatoide
- Espondiloartritis anquilosante

Endocrinas

- Diabetes tipo 1 y tipo 2
- Hiperparatiroidismo
- Hipertiroidismo
- Hiperkortisolismo
- Osteomalacia
- Déficit de vitamina D
- Uso crónico de corticoides
- Hipogonadismo

Gastrointestinales

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Enfermedad celíaca
- Daño hepático
- Cirrosis biliar primaria
- Cirugía bariátrica

Renales

- Insuficiencia renal crónica
- Hipercalciuria

Otras causas

- Post trasplante
- Cáncer
- Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
- Inmovilización prolongada
- trastorno neurológico con compromiso motor
- Anorexia nerviosa
- Genéticas: variantes patogénicas en genes relacionados con osteoporosis monogénica (*COL1A1*, *COL1A2*, *LRP5*, *WNT1*, entre otros)

Tabla 1. Causas de osteoporosis secundaria.

tarse en pacientes más jóvenes sin los factores de riesgo clásicos y con mayor severidad clínica, evidenciada por una menor DMO o fracturas mayores por fragilidad¹. Muchas de estas causas pueden ser identificadas con una historia clínica dirigida, la cual permite orientar adecuadamente el estudio.

Todo paciente con diagnóstico de osteoporosis debe ser evaluado mediante una anamnesis estructurada, un examen físico detallado, y un conjunto de exámenes básicos de tamizaje. El estudio puede ampliarse según los hallazgos clínicos, antecedentes personales o familiares, y factores de riesgo identificados, (tabla 2). De esta manera, será posible identificar las causas secundarias principales y establecer una terapia adecuada dirigida a la etiología. Un ejemplo de causa fácilmente identificable es la hipercalcemia idiopática, que en un estudio realizado en población chilena se observó en el 14% de las mujeres con osteoporosis y en el 40% de aquellas con osteopenia⁶. Otras entidades frecuentes incluyen la enfermedad celíaca, el hipertiroidismo, el hipogonadismo (por diversas causas, como la hiperprolactinemia), la osteomalacia, el hiperparatiroidismo, el uso de fármacos relacionados con el deterioro de masa ósea como los corticoides, entre otras. Estas condiciones pueden ser identificadas mediante una aproximación ordenada y estructurada que integre historia clínica, examen físico dirigido y tamizaje de laboratorio, lo que permite detectar las causas más prevalentes u orientar el estudio según la sospecha clínica.

Grupos de especial riesgo de presentar causas secundarias de osteoporosis incluyen mujeres premenopáusicas, hombres meno-

Estudios de tamizaje inicial

Hemograma
Calcio y fósforo plasmáticos
Parathormona (PTH)
Creatinina plasmática
Fosfatasa alcalina
25-hidroxi vitamina D
Pruebas hepáticas
Pruebas tiroideas
Glicemia en ayunas, hemoglobina glicada A1c
Calciuria en orina de 24 horas

Estudios según sospecha clínica

Electroforesis de proteínas
Testosterona/LH (hombres)
Estradiol/FSH (mujeres)
Anti-transglutaminasa/anti-endomisio
Fosfatasa alcalina más vitamina B6
Triptasa
Test de Nugent, cortisol libre orina 24 horas o cortisol salival nocturno
Estudio genético de fragilidad ósea

Tabla 2. Exámenes básicos para estudio de osteoporosis secundaria y estudios ampliados según sospecha clínica.

res de 50 años, pacientes sin factores de riesgo clásicos (tabla 3) y aquellos con antecedentes que sugieran una causa secundaria.

La identificación de una causa secundaria es clave, ya que impacta directamente en la terapia, la cual debe dirigirse a la patología identificada. Esto permite estimar el riesgo de fractura con mayor precisión, prevenir nuevas fracturas y lograr una mejor respuesta a las terapias.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS CAUSAS SECUNDARIAS DE OSTEOPOROSIS

El tratamiento de la osteoporosis secundaria, así como el momento de iniciarlo, depende de la condición de riesgo identificada, la edad del paciente y la severidad clínica. Toda persona con diagnóstico de osteoporosis secundaria debe ser derivada al especialista para una evaluación y manejo adecuados. En muchos casos, se requiere un enfoque multidisciplinario.

En las siguientes secciones se abordan en detalle algunas etiologías, en especial aquellas en que evidencia reciente podría modificar el enfoque de estudio, diagnóstico y terapia; se incluyen: osteoporosis inducida por corticoides, hiperparatiroidismo primario, pérdida de masa ósea secundaria a insuficiencia ovárica prematura, hipogonadismo en hombres, afectación ósea posterior a cirugía bariátrica y causas genéticas de fragilidad ósea. Cada una de estas entidades tiene implicancias diagnósticas y terapéuticas particulares, por lo que su identificación precisa permite optimizar las estrategias de prevención de fracturas y seleccionar la terapia farmacológica más adecuada según la situación clínica del paciente. Finalmente, se propone un algoritmo de enfrentamiento, manejo y seguimiento en pacientes con osteoporosis secundaria, figura 1.

Osteoporosis secundaria por uso crónico de corticoides

El uso de corticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria¹³. Su impacto en la salud ósea depende de la dosis, la duración del tratamiento y la enfermedad de base¹³. Los corticoides inducen pérdida de masa ósea por múltiples meca-

Factor de riesgo

Bajo peso
Consumo excesivo de alcohol
Tabaquismo activo
Antecedentes personales de fracturas por fragilidad
Riesgo aumentado de caídas
Historia familiar de fractura de cadera

Tabla 3. Factores de riesgo clásicos asociados a pérdida de masa ósea y fracturas.

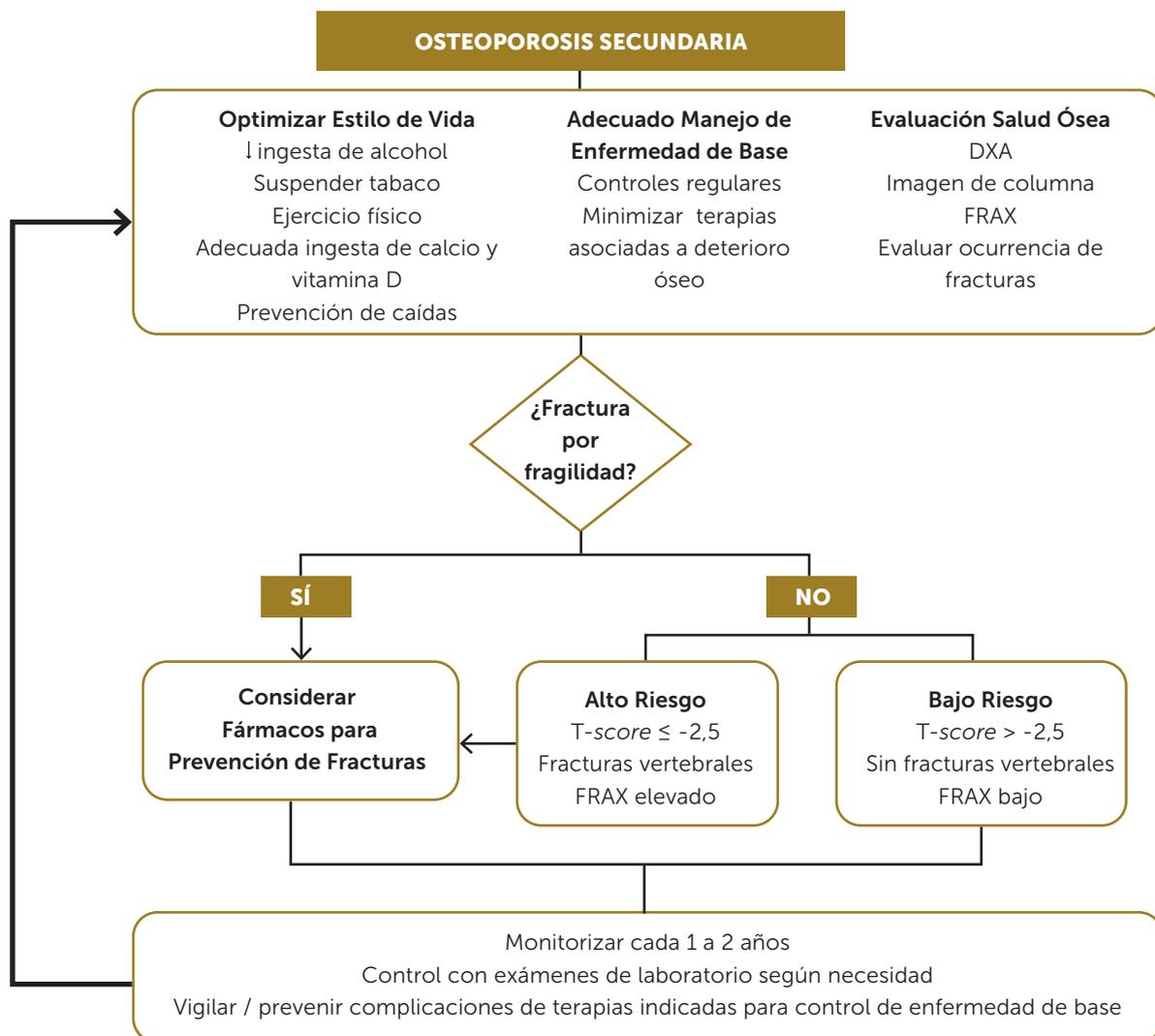


Figura 1. Algoritmo propuesto para el enfrentamiento, manejo y control de la osteoporosis secundaria en adultos.

Basado en la propuesta de Ebeling PR et al. 2022¹⁰ con modificaciones por las autoras para adaptarlo a un enfoque clínico práctico. Abreviaciones: DXA: densitometría ósea; TBS: score óseo trabecular; FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, calculador de riesgo de fracturas.

nismos: inhiben la formación y diferenciación de osteoblastos, aumentan su apoptosis, reducen la osteoprotegerina, estimulan la osteoclastogénesis mediante la vía RANK ligando (que regula la formación y actividad de los osteoclastos), inducen apoptosis de osteocitos, disminuyen la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, y pueden causar hipogonadismo y déficit de IGF-1 en dosis altas^{1,14}. La mayor pérdida de masa ósea ocurre durante el primer año de tratamiento, afectando especialmente el hueso trabecular. Por ello, las fracturas vertebrales son las más frecuentes y siempre deben ser evaluadas. Incluso dosis tan bajas como 2,5 mg/día de prednisona por más de 3 meses pueden asociarse con disminución de la DMO y este riesgo se incrementa con dosis mayores¹⁵.

En el enfrentamiento clínico, se recomienda realizar una historia clínica dirigida, estudios de laboratorio (tabla 2), evaluación de factores de riesgo (tabla 3), densitometría ósea (DXA) y una imagen de columna dorsolumbar, como morfometría vertebral o radiografía de columna dorsolumbar, para descartar fracturas vertebrales. En mayores de 40 años, la DXA puede ajustarse por FRAX en caso de uso de dosis equivalente a $\leq 7,5$ mg de prednisona día. Este ajuste permite estimar mejor el riesgo de fractura^{16,17}.

El tratamiento no farmacológico incluye asegurar ingesta adecuada de calcio (1000-1200 mg/día), mantener niveles de vitamina D entre 30 y 50 ng/ml, actividad física regular, y evitar tabaco y alcohol.

Las guías del Colegio Americano de Reumatología para la prevención y terapia de la osteoporosis inducida por corticoides¹⁵, proponen categorizar a los pacientes según su riesgo de fractura para evaluar la necesidad de terapia farmacológica (tabla 4).

En mayores de 40 años con riesgo moderado o superior, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico, el cual mejora la DMO y reduce el riesgo de fractura. Las opciones aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) incluyen bifosfonatos orales, bifosfonatos endovenosos y denosumab (antirresortivos) y agentes anabólicos como teriparatida. Romosozumab que tiene efecto anabólico y antirresortivo, puede considerarse en pacientes de muy alto riesgo. En pacientes de 18 a 40 años con riesgo moderado o alto, el tratamiento farmacológico puede considerarse en casos seleccionados, previa evaluación por especialista tomando en cuenta que existe menos evidencia en este grupo de pacientes. Debe tenerse en cuenta la fertilidad en mujeres, y que los anabólicos en la actualidad están contraindicados si la placa de crecimiento está aún abierta. La terapia debe mantenerse mientras se usen corticoides y su duración final dependerá del riesgo de fractura tras suspenderlos. Se recomienda reevaluación anual para ajustar el tratamiento según la respuesta clínica y posibles efectos adversos^{1,15}.

Hiperparatiroidismo primario

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se caracteriza por una secreción autónoma de hormona paratiroidea (PTH), generalmente secundaria a un adenoma paratiroideo (85% de los casos), seguido de hiperplasia glandular (15%) y, más raramente, cáncer de paratiroides (<1%)¹⁸.

El diagnóstico se basa en la presencia de hipercalcemia con niveles inadecuadamente normales o elevados de PTH. También se ha descrito el hiperparatiroidismo normocalcémico^{19,20}, pero en estos casos es fundamental descartar causas secundarias de

elevación de PTH como el déficit de vitamina D, la ingesta inadecuada de calcio, hipercalciuria idiopática u otras.

Aunque el HPTP suele ser una patología benigna y asintomática, puede asociarse a disminución de la DMO, mayor riesgo de fractura, hipercalcemia severa y complicaciones renales (litiasis, nefrocalcinosis, hipercalciuria, deterioro de la función renal).

El compromiso óseo afecta principalmente el hueso cortical, aunque también puede haber alteraciones en el hueso trabecular y en la microarquitectura ósea. Se recomienda complementar la evaluación con DXA que incluya medición en radio distal (33%), imagen de columna para descartar fracturas vertebrales y, si está disponible, score óseo trabecular (TBS).

Con respecto al manejo, debe ser realizado por el médico especialista y la decisión del tratamiento indicado dependerá de si el paciente es sintomático o presenta complicaciones asociadas. La paratiroidectomía actualmente es la única opción curativa y está indicada en los siguientes casos: calcemia >1 mg/dl sobre el rango normal, fracturas por fragilidad, *T-score* ≤ -2,5 en cualquier sitio, deterioro de la función renal, nefrocalcinosis, litiasis renal, hipercalciuria (>250 mg/día en mujeres; >300 mg/día en hombres), menores de 50 años y cuando el paciente y/o médico prefieran esta opción siempre que no existan contraindicaciones¹⁸.

Tras la cirugía, se ha evidenciado mejoría de la DMO y reducción del riesgo de fracturas^{21,22}. Por ello, muchos pacientes después de la resolución quirúrgica pueden mantenerse sin terapia farmacológica específica, bajo seguimiento clínico y reevaluación periódica con laboratorio, DXA e imágenes.

En pacientes con contraindicación quirúrgica y compromiso óseo, el uso de antirresortivos como bifosfonatos o denosumab

Nivel de riesgo	Criterios
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Dosis <7,5 mg/día de prednisona Menores de 40 años: <i>Z-score</i> >-3,0 Mayores de 40 años: <i>T-score</i> entre -1,0 y -2,4 con FRAX bajo
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none"> Menores de 40 años: con disminución significativa de DMO en 1-2 años, terapia ≥7,5 mg/día de prednisona por más de 6 meses, <i>Z-score</i> ≤ -3,0 Mayores de 40 años: <i>T-score</i> entre -1,0 y -2,4
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> <i>T-score</i> entre -2,5 y -3,5 FRAX elevado
Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de fracturas por fragilidad Dosis de corticoides ≥30 mg/día de prednisona por 30 días Dosis acumulada ≥5 g/año <i>T-score</i> ≤ -3,5 en mayores de 40 años

Tabla 4. Clasificación de riesgo según guías American College of Rheumatology para osteoporosis inducida por corticoides.

ha demostrado mejorar la DMO, aunque no hay evidencia concluyente de reducción del riesgo de fractura^{23,24}.

Insuficiencia ovárica prematura

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) se define como la pérdida de la función ovárica antes de los 40 años. El diagnóstico se establece ante la presencia de amenorrea o alteraciones menstruales durante al menos 4 meses, junto con niveles elevados de FSH en rango postmenopáusico (>25 UI/l) en mediciones repetidas^{25,26}. La causa puede ser genética, autoinmune, inducida por tratamientos (quimioterapia, radioterapia pélvica), quirúrgica o idiopática, siendo esta última la más frecuente.

Las mujeres con IOP presentan menor DMO en comparación con mujeres de la misma edad, junto con alteraciones en la microarquitectura ósea, lo que podría traducirse en mayor riesgo de fractura en etapas posteriores de la vida. El manejo debe incluir evaluación de factores de riesgo, promoción de estilos de vida saludables, ejercicio físico, ingesta adecuada de calcio y vitamina D. La terapia hormonal es el tratamiento de elección para prevenir la pérdida de masa ósea y la osteoporosis. Existen diferentes formulaciones y vías de administración. Se ha demostrado que preparaciones con ≥ 2 mg de estradiol oral o 100 μ g de estradiol transdérmico son superiores a dosis más bajas en cuanto a efectos sobre la masa ósea. Sin embargo, el uso de anticonceptivos orales combinados o dosis menores, ofrecen beneficios en comparación con la ausencia de terapia hormonal²⁷. Se recomienda mantener la terapia hasta al menos la edad habitual de la menopausia. La adherencia es fundamental, por lo que la educación y seguimiento de las pacientes es clave.

Pacientes con contraindicación para la terapia hormonal deben ser evaluados por un especialista, tomando en cuenta para cada caso en particular la necesidad de una terapia específica para reducir el riesgo de fractura. Aunque medicamentos como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno, antirresortivos y terapias anabólicas han mostrado eficacia en mujeres postmenopáusicas, la evidencia es limitada en mujeres con IOP²⁵.

Para el seguimiento, se recomienda realizar una DXA al diagnóstico. Si es normal y la paciente mantiene una terapia hormonal adecuada, puede repetirse cada 5 años. En caso de factores de riesgo adicionales o baja adherencia, el control puede ser más frecuente (cada 1 a 3 años). Ante una disminución de DMO, debe revisarse la adherencia a la terapia y otros factores modificables²⁵.

Hipogonadismo masculino

El hipogonadismo masculino se define como la deficiencia en la producción de testosterona y/o espermatogénesis. Puede clasificarse en primario (disfunción testicular) o secundario (altera-

ción del eje hipotálamo-hipofisario)²⁸. El diagnóstico se realiza en presencia de síntomas compatibles y niveles bajos de testosterona total, medida en ayunas y confirmada en muestras repetidas. Se recomienda calcular la testosterona libre utilizando los niveles de testosterona total, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y albúmina para una mejor interpretación clínica²⁹.

La terapia con testosterona en hombres con hipogonadismo confirmado se ha asociado con un aumento de la DMO y mejora de la resistencia ósea, aunque no hay evidencia concluyente sobre la reducción del riesgo de fractura^{29,30}. Existen diversas formulaciones y vías de administración de testosterona (inyectables, transdérmicas, orales) cuya elección debe individualizarse evaluando que no exista contraindicación para su uso. El tratamiento debe ser monitorizado regularmente para evaluar eficacia, efectos adversos y parámetros de seguridad^{28,31}.

Disminución de masa ósea asociada a cirugía bariátrica

Las cirugías bariátricas son procedimientos eficaces para lograr una pérdida de peso sostenida y mejorar las comorbilidades asociadas a la obesidad. Sin embargo, se ha descrito su impacto negativo sobre la salud ósea, incluyendo pérdida de DMO, alteraciones en la microarquitectura, disminución de la resistencia ósea y aumento del riesgo de fracturas por fragilidad³². Entre los procedimientos quirúrgicos, el *bypass* gástrico en Y de Roux y la derivación biliopancreática se asocian con mayor deterioro óseo en comparación con la manga gástrica³³⁻³⁵. La banda gástrica, en cambio, no se ha vinculado con un aumento en el riesgo de fracturas³⁶. Los mecanismos fisiopatológicos incluyen factores nutricionales (déficit de calcio, vitamina D y proteínas), cambios hormonales (GLP-1, GIP, péptido YY), alteraciones del microbioma intestinal, cambios en la composición del tejido adiposo de la médula ósea y factores mecánicos derivados de la pérdida de peso³⁵.

Si bien no existe un consenso único sobre la evaluación de la salud ósea en estos pacientes, es fundamental evaluar el riesgo de fractura en todos los candidatos a cirugía bariátrica. Se recomienda realizar DXA y considerar realizar una imagen de columna dorsolumbar (radiografía o morfometría vertebral), idealmente antes de la cirugía en hombres mayores de 50 años y mujeres postmenopáusicas, en pacientes que serán sometidos a *bypass* gástrico en Y de Roux o derivación biliopancreática, en personas con antecedentes de fractura por fragilidad después de los 40 años, y en aquellos con comorbilidades o tratamientos farmacológicos asociados a osteoporosis³⁶⁻³⁸.

El manejo debe asegurar una ingesta adecuada de calcio (idealmente citrato de calcio por su mejor absorción), vitamina D y proteínas. También se recomienda actividad física regular. Los

critérios para iniciar tratamiento farmacológico para prevención de fractura difieren entre los distintos autores, tomando en cuenta el procedimiento quirúrgico realizado, los factores de riesgo de fractura del paciente, la DMO y la existencia de fracturas por fragilidad. El fármaco con mayor evidencia es el ácido zoledrónico, recomendado como primera línea. Los bifosfonatos orales deben evitarse tras cirugía bariátrica por riesgo de intolerancia o mala absorción. Denosumab también ha demostrado beneficio en estos pacientes y las terapias anabólicas (teriparatida, abaloparatida, romosozumab) cuentan con menor evidencia, aunque existen estudios en curso que evalúan su eficacia en este contexto^{36,38}.

Causas genéticas de osteoporosis y fragilidad ósea

En los últimos años, ha aumentado significativamente el conocimiento sobre las bases genéticas de la osteoporosis. Se han identificado causas monogénicas de fragilidad ósea con distintos patrones de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva y ligada al cromosoma X^{39,40}.

La osteogénesis imperfecta (OI) es la forma genética más frecuente, asociada en la mayoría de los casos a variantes patogénicas en los genes *COL1A1* y *COL1A2*, responsables de codificar las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno tipo I. Estas variantes patogénicas pueden acompañarse de manifestaciones extra esqueléticas como escleras azules, hiperlaxitud ligamentaria, dentinogénesis imperfecta e hipoacusia. La severidad del fenotipo es variable, y aunque los casos graves se diagnostican habitualmente en la infancia, los fenotipos leves pueden no ser reconocidos hasta la vida adulta, lo que impacta el manejo clínico⁴¹. En OI leve, el riesgo de fracturas de huesos largos puede ser hasta 95 veces mayor que en la población general, y se han descrito fracturas vertebrales en cerca del 70% de los casos^{41,42}.

Además de *COL1A1/2*, se han identificado otros genes implicados en fragilidad ósea monogénica, como *LRP5* y *WNT1* (vía de señalización WNT), cuyas variantes patogénicas homocigotas causan fenotipos graves, pero las formas heterocigotas pueden expresarse como fenotipos más leves que se manifiestan como osteoporosis en la infancia tardía o en la vida adulta⁴³. Otros genes asociados a osteoporosis de causa monogénica incluyen *PLS3*, *SGMS2* y *ARHGAP25*⁴⁰.

Es de gran importancia considerar una etiología genética en pacientes jóvenes con fracturas mayores por fragilidad en quienes se han descartado otras causas de osteoporosis secundaria. Su reconocimiento confiere un mayor riesgo de fractura, implica una posible transmisión hereditaria, algunas etiologías pueden asociarse a otras manifestaciones extra esqueléticas y tiene implicancias para el consejo genético y seguimiento familiar. La evaluación por

genética médica permite definir la herramienta diagnóstica más adecuada y orientar el enfoque multidisciplinario.

El manejo debe incluir optimización de ingesta de calcio y vitamina D, actividad física, y evitación de factores de riesgo. No existen guías específicas para tratamiento en adultos con osteoporosis de causa genética, por lo que se adaptan las recomendaciones generales para osteoporosis, ajustando el FRAX y seleccionando terapias según severidad, edad, genotipo y riesgo individual.

En OI pediátrica existen guías de manejo que nos pueden orientar, en esta población se ha observado mayor eficacia de bifosfonatos endovenosos frente a los orales para prevenir fracturas⁴⁴⁻⁴⁵. En adultos, la evidencia es más limitada, pero se continúa prefiriendo la vía de administración endovenosa de bifosfonatos basado en la evidencia disponible. En pacientes con variantes patogénicas heterocigotas que afectan la vía de señalización WNT (*LRP5*, *WNT1*), se ha planteado que las terapias anabólicas podrían ser beneficiosas al actuar sobre la causa molecular subyacente, aunque la evidencia en este campo aún es preliminar⁴⁰.

CONCLUSIÓN

La evaluación de la osteoporosis debe incluir sistemáticamente la búsqueda de causas secundarias, especialmente en pacientes jóvenes, donde estas son más prevalentes. Una primera aproximación estructurada que incorpore anamnesis dirigida, examen físico detallado, estudios de laboratorio de tamizaje, DXA y evaluación por imágenes, permite orientar adecuadamente el estudio y definir la necesidad de derivación a un especialista. Cuando se identifica una causa secundaria, el control de la enfermedad de base es fundamental para optimizar la respuesta al tratamiento y prevenir fracturas. En estos pacientes, la evaluación debe incluir estudios de imagen de columna vertebral para descartar fracturas asintomáticas por compresión, lo que podría modificar el enfoque terapéutico y de seguimiento, según el algoritmo propuesto en la figura 1. Por otra parte, el uso de herramientas como FRAX, puede subestimar el riesgo en contexto de osteoporosis secundaria. En estos casos, se recomienda ajustar la estimación según comorbilidades y complementar con indicadores como el TBS.

La indicación de terapia farmacológica dependerá de antecedentes de fractura y otros factores de riesgo, considerando la edad, el deseo de fertilidad, la causa subyacente, los efectos adversos y la evidencia disponible para cada etiología.

Adicionalmente, en pacientes jóvenes con fracturas mayores por fragilidad sin una causa secundaria evidente, debe considerarse

la posibilidad de una etiología genética, ya que esta evaluación puede tener implicancias clínicas y familiares relevantes.

En síntesis, el abordaje integral de la osteoporosis secundaria exige una evaluación clínica detallada y el uso de herramientas que faciliten decisiones individualizadas. El médico tiene

un rol activo en la detección oportuna de condiciones subyacentes que pueden modificar el pronóstico y la indicación de tratamiento, por lo que es de suma importancia el juicio clínico bien informado, respaldado por algoritmos estructurados, como base para optimizar el manejo de la osteoporosis secundaria.

Conflictos de interés:

Las autoras de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

Las autoras no recibieron financiamiento en relación a este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, Vincent AJ, Wong P, Milat F. Secondary Osteoporosis. *Endocr Rev* 2022;43:240-313. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnab028>.
- Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1009-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-10-0015>.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8. <https://doi.org/10.1007/s11657-013-0136-1>.
- Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. *Arch Osteoporos* 2020;15. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y>.
- DeLange Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocrine Practice* 2013;19:120-8. <https://doi.org/10.4158/EP12059.RA>.
- Jiménez M, Henríquez C, Miranda F, Olmedo M, Ivanovic-zuvic D, Florenzano P. Osteoporosis postmenopáusica: relevancia de la búsqueda estructurada de causas secundarias. n.d.
- Pepe J, Body JJ, Hadji P, McCloskey E, Meier C, Obermayer-Pietsch B, et al. Osteoporosis in Premenopausal Women: A Clinical Narrative Review by the ECTS and the IOF. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020;105:2487-506. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa306>.
- Khalatbari H, Binkovitz LA, Parisi MT. Dual-energy X-ray absorptiometry bone densitometry in pediatrics: a practical review and update. *Pediatr Radiol* 2021;51:25-39. <https://doi.org/10.1007/s00247-020-04756-4>.
- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The Diagnosis of Osteoporosis. vol. 9. Mary Ann Liebert, Inc., Publishers; 1994.
- Kanis JA, McCloskey E V., Harvey NC, Cooper C, Rizzoli R, Dawson-Hughes B, et al. The need to distinguish intervention thresholds and diagnostic thresholds in the management of osteoporosis. *Osteoporosis International* 2023;34:1-9. <https://doi.org/10.1007/s00198-022-06567-9>.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* 2019;30:3-44. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>.
- Tan ATH, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E, et al. Evaluación del riesgo de fractura con FRAX y FRAXplus. *Gac Med Mex* 2025;160. <https://doi.org/10.24875/GMM.M24000883>.
- Paccou J, Yavropoulou MP, Naciu AM, Chandran M, Messina OD, Rolvien T, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in adults: recommendations from the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol* 2024;191:G1-17. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae146>.
- Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. *Curr Osteoporos Rep* 2019;17. <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>.
- Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis and Rheumatology* 2023;75:2088-102. <https://doi.org/10.1002/art.42646>.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey E V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis International* 2011;22:809-16. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1524-7>.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittoes NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2022;17. <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01061-5>.
- Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research* 2022;37:2293-314. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4677>.
- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024;38:101247. <https://doi.org/10.1016/j.BEEM.2018.09.013>.
- Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, biochemical, and radiological profile of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020;105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa174>.
- Song Z, Reddy S, Wu C, Gillis A, Fazendin J, Lindeman B, et al. Changes in Bone Mineral Density After Parathyroidectomy in Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Research* 2025;306:431-6. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2025.01.003>.
- Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Ituarte PHG, Li N, Liu ILA, et al. The relationship of parathyroidectomy and bisphosphonates with fracture risk in primary hyperparathyroidism: An observational study. *Ann Intern Med* 2016;164:715-23. <https://doi.org/10.7326/M15-1232>.
- Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:3319-25. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030908>.

24. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2020;69:642-9. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02401-6>.
25. Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open* 2024;2024. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoae065>.
26. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403-11. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
27. Costa GPO, Ferreira-Filho ES, Simoes R dos S, Soares-Junior JM, Baracat EC, Maciel GAR. Impact of hormone therapy on the bone density of women with premature ovarian insufficiency: A systematic review. *Maturitas* 2023;167:105-12. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.09.011>.
28. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2018;103:1715-44. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.
29. Grahne L, Marriott RJ, Murray K, Tyack LT, Nethander M, Matsumoto AM, et al. Associations of Serum Testosterone and SHBG With Incident Fractures in Middle-aged to Older Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2024. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae703>.
30. Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Effect of testosterone treatment on volumetric bone density and strength in older men with low testosterone a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:471-9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9539>.
31. De Silva NL, Papanikolaou N, Grossmann M, Antonio L, Quinton R, Anawalt BD, et al. Male hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00199-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00199-2).
32. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *Journal of Bone and Mineral Research* 2014;29:1507-18. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2226>.
33. Jassil FC, Papageorgiou M, Mackay E, Carnemolla A, Kingett H, Doyle J, et al. One Year Changes in Body Composition and Musculoskeletal Health Following Metabolic/Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2024. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae496>.
34. Winckelmann LA, Gribsholt SB, Bødkergaard K, Rejnmark L, Madsen LR, Richelsen B. Risk of fractures following bariatric surgery with Roux-en-Y gastric bypass or sleeve gastrectomy: a Danish population-based cohort study. *Eur J Endocrinol* 2024;191:1-8. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae068>.
35. Paccou J, Compston JE. Bone health in adults with obesity before and after interventions to promote weight loss. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00163-3).
36. Paccou J, Tsourdi E, Meier C, Palermo A, Pepe J, Body JJ, et al. Bariatric surgery and skeletal health: A narrative review and position statement for management by the European Calcified Tissue Society (ECTS). *Bone* 2022;154. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116236>.
37. Kim J, Nimeri A, Khorgami Z, El Chaar M, Lima AG, Vosburg RW. Metabolic bone changes after bariatric surgery: 2020 update, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee position statement. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2021;17:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2020.09.031>.
38. Paccou J, Genser L, Lespessailles É, Bertin É, Javier RM, Duclos M, et al. French recommendations on the prevention and treatment of osteoporosis secondary to bariatric surgery. *Joint Bone Spine* 2022;89. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105443>.
39. Robinson ME, Rauch F. Mendelian bone fragility disorders. *Bone* 2019;126:11-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.021>.
40. Formosa MM, Christou MA, Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest* 2024;47:285-98. <https://doi.org/10.1007/s40618-023-02179-0>.
41. Ben Amor IM, Roughley P, Glorieux FH, Rauch F. Skeletal clinical characteristics of osteogenesis imperfecta caused by haploinsufficiency mutations in COL1A1. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013;28:2001-7. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1942>.
42. Sepúlveda AM, Terrazas C V., Sáez J, Reyes ML. Fracturas vertebrales en niños con osteogénesis imperfecta tipo I. *Rev Chil Pediatr* 2017;88:348-53. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062017000300006>.
43. Stasek S, Zaucke F, Hoyer-Kuhn H, Etich J, Reincke S, Arndt I, et al. Osteogenesis imperfecta: shifting paradigms in pathophysiology and care in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2024. <https://doi.org/10.1515/jpem-2024-0512>.
44. Trejo P, Rauch F. Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment. *Osteoporosis International* 2016;27:3427-37. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3723-3>.
45. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: A randomized placebo-controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;96:355-64. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0636>.



ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Nuevos métodos de evaluación de la densidad y contenido mineral óseo

New methods for evaluating bone mineral density

José Canessa García, MD^a✉

^a Servicio de Medicina Nuclear y Densitometría Ósea, Hospital de la Dirección de Previsión de Carabineros de Chile, (Dipreca). Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 11/05/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Bone Densitometry; Bone Mineral Density; Trabecular Microarchitecture; Advanced Imaging Techniques; DXA; TBS; FRAX; QCT; QUS.

Palabras clave:

Densitometría Ósea; Densidad Mineral Ósea; Microarquitectura Trabecular; Técnicas Avanzadas de Imagen; DXA; TBS; FRAX; QCT; QUS.

RESUMEN

Se discuten las nuevas técnicas disponibles para complementar la evaluación de la densidad ósea convencional (DMO) efectuada con densitometría ósea radiológica (DXA), y orientadas a evaluar la calidad ósea y estimar el riesgo de fractura osteoporótica, permitiendo una mejor estimación clínica de la salud ósea, la instalación precoz y selectiva de terapia dirigida y controlar su evolución.

Complementarias a un estudio DXA convencional, y plenamente validadas, se dispone de herramientas de estimación de riesgo de fractura a 10 años, tomando en cuenta los factores de riesgo más conocidos (FRAX) y el análisis de textura trabecular (TBS). El análisis geométrico estructural de cadera (HSA) aunque disponible, no está aún validado clínicamente.

Aparte de DXA, cuyas limitaciones son, entre otras, que entregan una dosis de radiación ionizante (muy baja), analizan un área de hueso más que un volumen y que no diferencian entre hueso cortical y trabecular, se encuentran las imágenes radiológicas cuantitativas, como tomografía computada (QCT) y tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT) que también irradian al paciente (dosis mayores). Las técnicas sin radiación como ultrasonido cuantitativo (QUS), radiofrecuencia por ultrasonido (REMS) y resonancia magnética cuantitativa (QMRI), en mayor o menor medida aportan un análisis tridimensional o volumétrico, de alta resolución, permitiendo diferenciar entre hueso cortical y trabecular y aumentando la especificidad del diagnóstico. La principal limitación de estas nuevas tecnologías es su alto costo, poca disponibilidad y, en algunos casos, falta de validación clínica en grandes poblaciones. La incorporación de inteligencia artificial a estas técnicas revolucionará el análisis e interpretación de imágenes y la automatización de procesos.

ABSTRACT

New techniques are discussed to complement the conventional assessment of bone mineral density (BMD) performed using radiological bone densitometry (DXA), with the aim of evaluating bone quality and estimating the risk of osteoporotic fracture. These approaches allow for a more

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: canessaj@hospitaldipreca.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



accurate clinical assessment of bone health, early and selective initiation of targeted therapy, and monitorization of its progression.

Complementary to standard DXA studies and fully validated, the 10-year fracture risk estimation tool (FRAX), which incorporates well-established clinical risk factors, and the trabecular bone score (TBS), derived from texture analysis, are available. Hip structural analysis (HSA), although available, has not yet been clinically validated.

Beyond DXA, which has limitations such as exposure to ionizing radiation (albeit very low), the analysis of bone area rather than volume, and the inability to differentiate cortical from trabecular bone, other imaging modalities include quantitative radiological techniques such as quantitative computed tomography (QCT) and high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT), which also involve radiation exposure (with higher doses). Radiation-free techniques like quantitative ultrasound (QUS), radiofrequency echographic multi-spectrometry (REMS), and quantitative magnetic resonance imaging (QMRI) are also available. These latter methods, to varying extents, provide three-dimensional or volumetric assessments, high-resolution imaging, and the ability to distinguish between cortical and trabecular bone, thereby increasing diagnostic specificity.

The main limitations of these newer technologies include their high cost, limited availability, and, in some cases, a lack of clinical validation in large population studies. The integration of artificial intelligence into these techniques is expected to revolutionize image analysis and interpretation, as well as the automation of diagnostic processes.

INTRODUCCIÓN

La densitometría ósea con rayos X de doble haz (DXA o DEXA, *dual energy X-Ray absorptiometry*), aprobada para uso clínico desde 1987, es una técnica no invasiva, de relativo bajo costo, reproducible, disponible y plenamente validada en el estudio clínico de pacientes con sospecha de osteoporosis, tanto en el aspecto diagnóstico como en el seguimiento y control terapéutico. Ya en 1994 la Organización Mundial de la Salud publicó criterios de interpretación transversales, los que han sido complementados con sucesivas ampliaciones de diferentes organizaciones dedicadas al enfoque multidisciplinario de esta importante y prevalente patología. Entre otras, la Fundación Internacional para la Osteoporosis (IOF, *International Osteoporosis Foundation*) y, sobre todo, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD, *International Society for Clinical Densitometry*) publican completos criterios de interpretación, protocolos de estudio, estándares de control de calidad y actualizan listados de indicaciones clínicas del estudio. La última versión de la posición oficial de ISCD (ISCD Official Positions), para estudios DXA para población adulta es del año 2023¹ y actualiza los criterios ISCD publicados en 2019. De igual modo existen guías y criterios chilenos, adaptados a la población local².

Sin embargo, la salud ósea no es completamente evaluada por el análisis de la densidad ósea mineral (DMO) medida por la DXA en términos bidimensionales o areales (en g/cm²), sino que también depende, y en gran medida, de la microarquitectura, composición y resistencia estructural del hueso.

Por lo anterior, se han ido incorporando tanto en la práctica clínica como en la investigación, diversas técnicas, tanto en el estudio DXA³⁻⁵ como nuevas técnicas de imagen⁶⁻¹¹, que han contribuido a entender el metabolismo óseo, su estructura y los cambios que el envejecimiento y diversas patologías producen en la salud y resistencia del esqueleto, en especial en la evaluación del riesgo de fractura.

Discutiremos brevemente los avances disponibles hoy a nivel clínico y los próximos desarrollos que actualmente se encuentran en fase de investigación y/o de validación para su pronta disponibilidad para la prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la osteoporosis.

NUEVAS TÉCNICAS COMPLEMENTARIAS DISPONIBLES EN EL ESTUDIO DE DENSITOMETRÍA ÓSEA RADIOLÓGICA (DXA)

Evaluación de morfometría vertebral (VFA, *vertebral fracture assessment*)

Las fracturas de bajo impacto son la expresión más común de la osteoporosis y la detección de fracturas vertebrales ocultas o subclínicas contribuye a la prevención de complicaciones y a la prevención efectiva de nuevas fracturas.

Esta tecnología está disponible en muchos equipos DXA, requiere una adquisición de columna vertebral en posición lateral, desde la vertebra torácica T4 hasta lumbar L4. Un software dedicado permi-

te delinear cada cuerpo vertebral en forma automática, semi-automática o manual y analizar la altura de los bordes anterior y posterior y del segmento medio y calcular los porcentajes de las mediciones anterior y medio respecto del borde posterior. Para su interpretación, además de la evaluación visual de la imagen se utilizan los criterios publicados por Genant¹² en 1993. Cada vértebra analizable se clasifica visualmente como normal o con aplastamiento anterior (en cuña), medio (bicóncavo) o total. Se calcula el porcentaje de aplastamiento anterior y medio y se clasifica como:

- O- Normal. Menos de 20% de aplastamiento
- I- Leve. Aplastamiento de 21-25%
- II- Moderado. Aplastamiento de 26-40%
- III- Severo. Aplastamiento mayor a 40%

El estudio VFA agrega algunos minutos más de examen y un mínimo de dosis de radiación al examen estándar de columna lumbar y caderas. Los equipos DXA de mayor resolución permiten también evaluar calcificaciones parietales en la pared de aorta abdominal, hallazgo que se correlaciona con eventos cardiovasculares^{5,13}.

Las indicaciones del estudio VFA, sugeridas entre otros por ISCD¹ son: paciente con T-score menor a -1,0 además de:

- Mujer mayor de 70 años y hombre mayor de 80 años
- Antecedente de pérdida de estatura mayor a 4 cm
- Sospecha de fractura vertebral no documentada
- Terapia con glucocorticoides mayor a 5 mg/día de prednisona o equivalente por más de 3 meses

La correlación de VFA con radiología estándar de columna es aceptable, con mediana sensibilidad y alta especificidad, sobre todo con equipos DXA de alta resolución¹⁴. Su inclusión en un estudio convencional DXA se ha demostrado costo-efectiva¹³ especialmente útil en la detección de fracturas vertebrales asintomáticas, incluso en pacientes con DMO normal. Su limitación principal es una mayor dificultad en delinear adecuadamente vértebras torácicas altas en algunos casos¹⁴.

Estudios con mayor resolución, análisis e interpretación de las imágenes con inteligencia artificial e integración con modelos predictivos de fracturas se proyectan como futuros desarrollos de VFA⁸.

Modelos predictivos de estimación de riesgo de fractura osteoporótica

La estimación del riesgo futuro de fractura osteoporótica mayor (columna, cadera, antebrazo y húmero) y su inclusión en un estudio DXA es un avance mayor en el manejo de osteoporosis, ya que agrega información independiente al estudio¹⁵⁻¹⁷.

Existen varios modelos, pero el más usado por su amplia validación clínica, incluyendo su aplicación en poblaciones y et-

nias específicas es el algoritmo desarrollado por la OMS en la Universidad de Sheffield en 2008; la herramienta de evaluación del riesgo de fractura, FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*). FRAX calcula el riesgo de fractura osteoporótica mayor y específicamente de fractura de cadera a 10 años, incorporando el valor T-score de cadera y la presencia o ausencia de factores de riesgo conocidos, obtenidos mediante una encuesta al paciente¹⁵⁻¹⁷.

Los factores de riesgo incorporados son:

- Edad (mayor de 40 años) y género
- Índice de masa corporal (IMC)
- Historia personal de fractura de bajo impacto en la vida adulta
- Historia de fractura de cadera en padres
- Uso de glucocorticoides sistémicos (mayor a 5 mg/día de prednisona o equivalente, por más de 3 meses)
- Consumo de alcohol mayor a 3 unidades/día (Una dosis: 8-10 g de alcohol)
- Tabaquismo crónico activo
- Artritis reumatoide
- Causas conocidas de osteoporosis secundaria (menopausia prematura, osteogénesis imperfecta, hipogonadismo, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus tipo 1, síndrome de Cushing, síndrome de Addison, síndrome de mala absorción, enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, hepatopatía crónica, mieloma múltiple)

El cálculo FRAX está disponible en línea (<https://frax.shef.ac.uk/frax/>)^{17a} y ya ha sido incorporado en el software de los nuevos equipos DXA. Existen algoritmos específicos para la población chilena (<https://frax.shef.ac.uk/frax/tool.aspx?country=50>)^{17b}.

Una vez calculado el riesgo individual derivado de FRAX, se puede estimar si el paciente se encuentra por sobre o bajo el umbral predefinido de intervención terapéutica. Para ello existen varios recursos en línea, el más usado es de NOGG (*National Osteoporosis Guideline Group*), disponible para ingreso manual en <https://www.nogg.org.uk/manual-data-entry>^{17c}.

Se requiere ingresar la edad, género, uso de glucocorticoides y los valores de probabilidad a 10 años calculados por FRAX. Esta información permite al médico tratante intervenir con medidas sobre estilo de vida o medidas farmacológicas. El umbral de intervención es de 3-5% para fractura de cadera y 20% para fractura osteoporótica mayor¹⁷.

La inclusión rutinaria de la probabilidad FRAX agrega valor pronóstico independiente del cálculo de DMO y cuando está alterado, debiera implicar una intervención terapéutica precoz^{15,16}.

FRAX tiene algunas limitaciones, entre ellas:

- No considera el número y frecuencia de caídas
- No distingue en el uso de glucocorticoides los diferentes tipos utilizados, dosis y duración del tratamiento
- No considera la DMO de columna lumbar, solo de cadera
- No considera nuevos parámetros como índices de microarquitectura ósea, geometría de cadera y marcadores de metabolismo óseo.
- No considera otras intervenciones como uso de vitamina D y tratamientos específicos.

Algunas de estas limitaciones se han corregido en la versión FRAX Plus, aún en validación clínica (<https://www.fraxplus.org>^{17d}). De igual modo, la integración con inteligencia artificial y otras técnicas de imagen, así como modelos regionales permitirán que la estimación de probabilidad de fractura osteoporótica sea más precisa.

Otros algoritmos de cálculo de riesgo de fractura disponibles, menos usados¹⁷, son Garvan (<https://fractureriskcalculator.com.au/calculator/>^{17e}) y QFracture (<https://qfracture.org>^{17f})

Mediciones geométricas de cadera HSA (*Hip Structural Analysis*) y AHA (*Advanced Hip Assessment*)

Estas son un conjunto de valores dimensionales derivados de suposiciones sobre la forma del fémur proximal (cuello, región inter-trocantérea y diáfisis proximal) en la DXA de cadera. Son una medida indirecta de la resistencia bio-mecánica del hueso, en particular del cuello femoral. Varios autores han demostrado su valor predictivo independiente para fractura futura, especialmente en poblaciones de alto riesgo^{4,8,11,18,19}.

Entre las mediciones más utilizadas, se encuentran:

- Ancho del cuello femoral FNW (*Femoral Neck Width*) (mm), que refleja carga mecánica
- Momento de inercia del cuello femoral CSMI, que indica resistencia a la flexión
- Sección transversal del área CSA (*Cross Sectional Area*) (mm²). Relacionado con carga axial
- Momento de inercia de sección transversal CSMI (*Cross Sectional Moment of Inertia*), en relación con la resistencia a la flexión.
- Longitud de la cadera HAL (*Hip Axis Length*) (mm)
- Angulo del cuello femoral FNA (*Femoral Neck Angle*) (grados)
- Longitud de la cadera HAL (*Hip Axis Length*) (mm)
- Longitud del eje del cuello femoral FNAL (*Femoral Neck Axis Length*) (mm)
- Ancho del canal medular MW (*Medullary Width*) (mm), refleja pérdida de hueso
- Módulo de sección Z (*Section Modulus*). Indica resistencia a la flexión

- Índice de pandeo o torsión BR (*Buckling Ratio*), que refleja incompetencia del hueso frente a fuerzas de torsión.
- Espesor cortical CT (*Cortical Thickness*) (mm), refleja pérdida de hueso
- Posición del centroide CP (*Centroid Position*), indica la posición del centro de masa del fémur

Si bien se ha demostrado que algunos de estos índices tendrían valor predictivo independiente, (por ejemplo, HAL aumentado se asocia con fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas) sus principales limitaciones son la falta de reproducibilidad y estandarización, dependencia de la calidad de imagen y sobre todo del posicionamiento de la cadera. Por estas limitaciones, ISCD recomienda no utilizar ninguno de estos valores para evaluar riesgo de fractura ni para decidir o controlar terapia. Su papel actual es de investigación. Con la incorporación de inteligencia artificial se podrán derivar estos índices más estandarizados, simplificar los cálculos, elegir los más útiles y simular cargas estructurales sobre el fémur para predecir el comportamiento bio-mecánico^{18,19}.

Análisis de microarquitectura trabecular TBS (*Trabecular Bone Score*)

Este es, sin duda una de las mejores herramientas para evaluar calidad ósea en DXA, especialmente en hueso trabecular. Disponible desde 2010, requiere un software propietario incorporado en el equipo DXA. Su inclusión rutinaria no agrega más irradiación al paciente ya que analiza las imágenes de columna vertebral ya adquiridas para el cálculo de DMO^{4-6,11,20-25}.

Técnicamente corresponde al análisis de las variaciones entre los píxeles de la imagen digital de los cuerpos vertebrales L1 a L4^{20,21}. ISCD 2023 recomienda no calcular TBS si hay alteraciones estructurales severas en los cuerpos vertebrales²².

El resultado del cálculo TBS se clasifica como: hueso trabecular normal, parcialmente degradado y degradado. La combinación de T-score de columna con índice TBS permite recalculer el T-score, la probabilidad de fractura y estimar el Índice de resiliencia ósea (este último aún no validado). Se ha demostrado que en pacientes con similares T-scores, un TBS alterado se correlaciona directa e independientemente con mayor riesgo de fractura^{20-22,24}.

TBS se correlaciona independientemente con la probabilidad de fractura mayor osteoporótica de cadera y de columna en mujeres postmenopáusicas y diabéticas tipo 2 y en hombres mayores de 50 años. El cálculo no es afectado por la densidad mineral vertebral, presencia de cambios degenerativos moderados, fracturas vertebrales (salvo las de grado severo) ni por otros factores de riesgo²³⁻²⁵.

El resultado de TBS puede ser incorporado al algoritmo FRAX para recalcular con mayor precisión el riesgo de fractura.

Sin necesidad de un nuevo estudio, TBS puede ser aplicado a exámenes DXA antiguos.

Se ha planteado también su utilidad en la evaluación de riesgo de fractura en pacientes en tratamiento crónico con glucocorticoides y en otras situaciones clínicas que afectan primariamente la microarquitectura ósea más que la densidad mineral (reflejada esta última en el *T-score*); en el control de eficacia terapéutica, sobre todo con medicamentos que mejoran la microarquitectura ósea (anabólicos); y en poblaciones especiales como ancianos, diabéticos, pacientes con sarcopenia y osteoporosis secundaria, aunque aún no hay suficiente validación para su recomendación actual⁴.

Limitaciones:

No se encuentra ampliamente disponible debido al costo del software, el cálculo depende inversamente de la resolución del estudio de columna lumbar.

La composición, porcentaje de grasa y grosor tisular pueden afectar el resultado. El fabricante recomienda calcular TBS en pacientes con índice de masa muscular entre 15,0 y 37,0 Kg/m². Una futura versión de TBS incluirá el ajuste por grosor tisular blando (SST, *Soft Tissue Thickness*) en reemplazo del IMC, lo que contribuirá a corregir esta limitación⁵.

Otros futuros desarrollos, incluyen el análisis de microarquitectura de cadera y de fémur distal.

Índice de deformidad biomecánica del hueso (BSI, *Bone Strain Index*)

Es un software específico basado en el análisis de elementos finitos (FEA, Finite Elements Analysis) efectuado sobre la imagen DXA de columna y cadera y que permite simular cargas fisiológicas (fuerza gravitacional sobre columna, caída lateral sobre cadera) y evaluar la respuesta biomecánica del hueso, que es un indicador de su riesgo estructural^{4,11,26}.

Un índice BSI elevado ha demostrado ser un predictor independiente de fractura, aún en pacientes con *T-score* de osteopenia y en mujeres postmenopáusicas. También se ha demostrado útil en seguimiento de eficacia de terapia de osteoporosis²⁶.

Limitaciones:

Falta de estandarización, dependencia del equipo DXA.

Desarrollo futuro: Integración con FRAX, utilización de inteligencia artificial para análisis automático^{4,26}.

DXA tridimensional (3D-DXA)

Sabemos que una limitación importante de la DXA es que entrega información bidimensional (2D o areal) de estructuras tridimensionales. Esto puede ser una limitación importante, especialmente en población pediátrica y en las estimaciones de geometría de cadera (HSA, AHA)^{1,27}.

Se ha desarrollado software específico (3D-Shaper) que permite generar modelos 3D de fémur desde imágenes DXA convencionales, lo que permite derivar parámetros volumétricos como vDMO medida en g/cm³, calcular espesor cortical, relación hueso cortical/trabecular y estimar DMO regional (cabeza femoral, región trocantareana)^{4,6,27}.

La vDMO estimada predice mejor futuras fracturas comparada con la DMO areal o bidimensional y se correlaciona bien con la tomografía computada cuantitativa (QCT)²⁷.

Limitaciones:

Depende de asunciones geométricas y del software específico, requiere validación en grandes poblaciones²⁷.

OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN ÚTILES EN LA EVALUACIÓN DE LA CANTIDAD Y CALIDAD ÓSEA

Densitometría ósea periférica (pDXA)

Aunque utiliza las mismas bases técnicas, a diferencia de la DXA convencional (axial) esta técnica evalúa la densidad ósea en huesos apendiculares (calcáneo, falanges, radio). Se correlaciona bien y utiliza las mismas bases técnicas que la DXA axial o central y con mejor rendimiento que otras técnicas periféricas, como ultrasonidos o tomografía computada, especialmente en mujeres post menopáusicas, aunque su capacidad predictiva de fractura es mas baja^{1,28}.

Su indicación principal es tamizaje primario en poblaciones de riesgo. Un estudio pDXA alterado debiera ser indicación de una DXA axial en el paciente¹.

Sus ventajas principales son la portabilidad y bajo costo.

Entre las desventajas se encuentra la relativa falta de correlación entre la DMO encontrada en hueso periférico y la obtenida en esqueleto axial (columna, cadera) y la falta de estandarización²⁸.

Tomografía computada cuantitativa (QCT)

Es un estudio de tomografía computada (CT) convencional que permite estimar DMO tridimensional o volumétrica (vDMO) en g/cm³ y permite evaluar hueso trabecular y cortical por separado, tanto en columna lumbar alta como en cadera^{7,10,11}.

Se puede efectuar en cualquier equipo convencional (atenuación simple) o con software y calibración específicos²⁹.

Es más independiente de artefactos como cambios degenerativos y calcificaciones vasculares, que pueden afectar la DMO calculada con DXA. Varios autores han demostrado que QCT tiene mayor sensibilidad que DXA²⁹.

Sus indicaciones son evaluar vDMO cuando DXA es dudosa, en enfermedades óseas metabólicas y monitoreo de cambios en microarquitectura trabecular post terapia dirigida^{10,11,29}.

Un concepto emergente es el de TC oportunista, que estima la vDMO en un examen CT pedido por otra causa, en la que se mide, habitualmente en la vértebra lumbar L1 la atenuación promedio del tejido óseo en la región trabecular, en unidades Hounsfield (HU). Se ha definido que valores menores a 100 HU se asocian a elevado riesgo de fractura vertebral^{30,31}.

La determinación automática por inteligencia artificial de la atenuación trabecular vertebral es un desarrollo futuro con mucho potencial, permitirá el tamizaje en grandes poblaciones que no tienen estudio de DMO¹⁰.

Falta por definir protocolos adecuados en la adquisición del estudio, el uso de medio de contraste y algoritmos de reconstrucción, aspectos que pueden afectar las mediciones^{11,29}.

Como desventaja tiene la mayor exposición a radiación del paciente y la necesidad de programas de análisis especiales²⁹.

Tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT)

Con equipo CT especializado, permite evaluar en muy alta resolución el tejido óseo en sitios periféricos (tibia y radio distales) lo que permite evaluar vDMO y microestructura trabecular y cortical y analizar las características del hueso cortical (porosidad y espesor)³²⁻³⁵.

Se ha demostrado útil en el estudio de pacientes con severa alteración microestructural ósea que no se refleja en la DMO, en enfermedades óseas metabólicas y en monitoreo de respuesta a tratamiento^{32,33}.

Una variante de HR-pQCT es el análisis de elementos finitos (FEA, *Finite Elements Analysis*) el que, mediante un algoritmo geométrico complejo, que segmenta la imagen en muchos pequeños elementos, lo que permite estimar propiedades biomecánicas del hueso, en particular la resistencia ósea ante cargas mecánicas simuladas, lo que permite predecir mucho mejor el riesgo de fractura³⁴.

La integración de información microestructural y de comportamiento biomecánico del hueso aporta información valiosa al estudio de la osteoporosis y sus consecuencias³².

Su indicación principal es la evaluación precoz del deterioro de la calidad del hueso periférico y seguimiento terapéutico³³.

Su limitación principal es la poca disponibilidad, por el momento se usa en investigación³².

Avances en equipos TC: Nueva tecnología como conteo de fotones (PCCT, *Photon Counting CT*) y adquisición espectral³⁶, que mejoran la resolución, disminuyen el tiempo de estudio y reducen la exposición a radiación mejorarán sustancialmente el arsenal diagnóstico y su rendimiento en este campo^{35,36}.

Ultrasonido cuantitativo (QUS)

Es una técnica no invasiva y libre de radiación, se basa en la medición de la velocidad y atenuación del sonido al atravesar un hueso (calcáneo, falanges, tibia distal) y permite inferir la DMO y propiedades del tejido óseo como su elasticidad y microarquitectura^{7,11,37}.

Los parámetros más usados son:

-Velocidad del sonido (SOS, *Speed of Sound*) en m/s y refleja elasticidad y rigidez del hueso. Valores bajos se correlacionan con riesgo de fractura³⁸.

-Atenuación de ultrasonido de banda ancha (BUA, *Broadband Ultrasound Attenuation*), que mide la atenuación de la onda sonora de diferentes frecuencias al atravesar tejido. Se mide en decibelios/MHz y refleja indirectamente aspectos estructurales del tejido, como microarquitectura. Se correlaciona con mayor riesgo de fractura³⁷.

-Índice de rigidez (SI, *Stiffness Index*). Se deriva de BUA y SOS, permite estimar el riesgo de fractura³⁸.

Los estudios más validados son en calcáneo (hueso trabecular), con buena capacidad de predicción de fractura en mujeres post menopáusicas³⁷.

Sus ventajas son portabilidad, bajo costo, sin radiación ionizante. Las desventajas son poca estandarización, dependencia del operador, sólo estudio de puntos periféricos que no necesariamente se correlacionan con hallazgos en cadera y columna y menor rendimiento respecto de DXA^{11,37}.

Su indicación principal es el tamizaje de grandes poblaciones con baja prevalencia de osteoporosis. Un estudio alterado requiere un segundo examen de confirmación. QUS no tiene indicación en control de terapia^{37,38}.

Una técnica diferente es el uso de ondas de ultrasonido para estimar el grosor y porosidad de hueso cortical, que es un indicador de estabilidad mecánica del hueso³⁹.

Espectroscopía radiofrecuencia por ultrasonido US-REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry)

Es una variante técnica de QUS que permite estudiar hueso axial, con buena correlación con DXA.

Una revisión sistemática reciente⁴⁰ concluye que REMS tiene fuerte correlación con DXA y es incluso superior en situaciones clínicas que afectan el rendimiento de DXA (fractura vertebral, osteoartritis, calcificaciones vasculares) y ofrece una alternativa libre de radiación ionizante en sub-poblaciones sensibles (menores de edad, mujeres en edad fértil, embarazadas o en lactancia).

Identifica con seguridad pacientes con alto riesgo de fractura⁴¹. Aún carece de estandarización y tiene poca disponibilidad clínica, pero es una herramienta emergente con potencial.

Resonancia magnética (RM), MRI (Magnetic Resonance Imaging) y RM cuantitativa (QRM)

Es una técnica de imagen no invasiva, sin radiación ionizante asociada que permite evaluar microarquitectura ósea y además médula ósea y tejidos blandos adyacentes, permitiendo una evaluación volumétrica más completa^{42,43}.

Se puede evaluar la integridad estructural de hueso en imágenes RM sin software especial y sin contraste paramagnético con las secuencias T1W, calculando el índice de calidad ósea vertebral (VBQS), *Vertebral Bone Quality Score*. Un índice mayor a 3,0 se asocia a mayor riesgo de fractura⁴⁴.

Existen varias técnicas: Resonancia magnética cuantitativa (QRM), de alta resolución (HR-QRM) que evalúa microarquitectura ósea y espectroscopía (RMS) que evalúa la composición química de la médula ósea, especialmente del componente graso⁴².

Con los equipos más recientes, de mayor resolución, se ha desarrollado las técnicas UTE (*Ultra Short Echo Time*), y ZTE (*Zero Echo Time*) que usan la señal T2 y permiten evaluar hueso cortical y su calidad.

Junto con análisis de elementos finitos (FEA), se utiliza RM para evaluar la competencia biomecánica del hueso frente a cargas simuladas⁴⁴.

Las limitaciones actuales son: alto costo, poca disponibilidad, largo tiempo de adquisición lo que aumenta la probabilidad de artefactos de movimiento y falta de estandarización⁴³.

Imágenes de emisión de positrones con Flúor 18 fluoruro de sodio (NaF18-PET-CT)

El estudio PET-CT permite una adquisición de cuerpo entero. El flúor 18 es un radioisótopo emisor de positrones con metabolismo esquelético. La tasa de captación del F18, es un reflejo del metabolismo óseo y se encuentra disminuida en pacientes con osteoporosis, probablemente asociada a una disminución del flujo sanguíneo y de la actividad osteoblástica regionales, medida en hueso trabecular de columna y cadera.

Su principal aplicación podría estar en la evaluación precoz de respuesta a tratamiento farmacológico anti-osteoporosis y en el estudio de áreas esqueléticas distintas de las tradicionales^{9,45}.

Incidentalmente, el estudio de tomografía computada (CT) incluido en el examen PET-CT permitiría evaluar las estructuras óseas⁴⁵.

Dado el alto costo de los equipos PET-CT y la elevada irradiación, esta técnica es sólo de investigación o en casos oportunistas en estudios PET en pacientes oncológicos.

Microindentación ósea (IMI, Impact Micro Indentation)

Esta es una técnica mínimamente invasiva, que requiere anestesia local para la inserción de una sonda en la superficie perióstica del tercio medio de la tibia, la que produce microfracturas, obteniéndose un índice que mide directamente la resistencia mecánica del hueso cortical (Índice de resistencia del material óseo (BMSi) (*Bone Material Strength Index*). Es un indicador de fragilidad ósea⁶.

Se ha utilizado en pacientes con osteoporosis secundaria (diabetes mellitus, hipercortisolismo, nefropatía crónica, entre otras), en las que la DMO no refleja el riesgo de fractura del paciente⁴⁶.

Su limitación principal es que no evalúa hueso trabecular⁴⁶.

Se encuentra en etapa de estandarización y validación clínica^{6,46}.

Existen en la literatura revisiones en las que se publican tablas que detallan y comparan estas técnicas^{8,11}.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA) Y SISTEMAS DE APRENDIZAJE (ML MACHINE LEARNING, DP DEEP LEARNING) APLICADOS AL ESTUDIO DE LA OSTEOPOROSIS Y SUS CONSECUENCIAS

La IA es una herramienta potente en todos los campos de la medicina actual, específicamente en campos como: análisis, clasificación e interpretación automatizada de imágenes, desarrollo de modelos predictivos con integración masiva de data clínica, bioquímica y genómica, supervisión de sensores de riesgo de caídas e integra-

ción a sistemas de soporte de decisiones clínicas y telemedicina y la personalización del diagnóstico y terapia, generación automática de informes, análisis de historia clínica, entre otras⁴⁷.

En osteoporosis se han desarrollado programas predictivos de aprendizaje desde base de datos poblacional NHANES⁴⁸, tamizaje automático de TC oportunística⁴⁹ y predicción de riesgo de fractura vertebral⁵⁰⁻⁵².

Aunque los sistemas aún dependen de supervigilancia humana, los algoritmos requieren mayor validación clínica y quedan muchos aspectos regulatorios y éticos por resolver, este es un campo de enorme desarrollo potencial.

GENERACIÓN ESTANDARIZADA DE GUÍAS CLÍNICAS, BASADAS EN MEDICINA DE EVIDENCIA

Con la gran cantidad de técnicas de imagen que se han descrito someramente, se hace imprescindible disponer de guías de diagnóstico (y tratamiento) basadas en evidencia confiable. Varias

organizaciones y sociedades científicas, apoyadas por la OMS han publicado sus recomendaciones de práctica clínica principalmente basadas en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)⁵³. Este sistema evalúa la calidad de la evidencia de estudios experimentales u observacionales y clasifica la fuerza de las recomendaciones (alta, moderada, baja y muy baja), considerando aspectos como relación riesgo/beneficio, disponibilidad, costos y centrada en el paciente^{53,54}.

Entre otras, se dispone de guías para manejo de osteoporosis en hombres⁵³, uso de TBS en clínica⁵⁴, criterios de uso adecuado de recursos de imagen en osteoporosis y DMO⁵⁵, desarrolladas por ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases), IOF (International Osteoporosis Foundation) y ACR (American College of Radiology).

Otras organizaciones, como NICE (National Institute of Health and care Excellence), en conjunto con NOGG (National Osteoporosis Guideline Group) han desarrollado las guías clínicas para prevención y tratamiento de osteoporosis del Reino Unido⁵⁶.

Declaración de conflictos de interés:

El autor no declara conflictos de interés.

Declaración de fuentes de financiamiento: Ninguna.

Uso de herramienta de inteligencia artificial generativa:

ChatGPT (OpenAI, GPT-4.5, 2025) se utilizó para la estructuración inicial y organización bibliográfica, supervisada por el autor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shuhart C, Cheung A, Gill R, Gani L, Goel H, Szalat A. Executive Summary of the 2023 Adult Position Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry: DXA Reporting, Follow-up BMD Testing and Trabecular Bone Score Application and Reporting. *J Clin Densitom.* 2024;27(1):101435. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101435. Erratum in: *J Clin Densitom.* 2025;28(1):101548. doi: 10.1016/j.jocd.2024.101548.
- Barberán M, Campusano C, Trincado P, Oviedo S, Brantes S, Sapunar J, et al. Recomendaciones para el uso correcto de densitometría ósea en la práctica clínica. Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. [Guidelines of the Chilean Endocrinology Society for the correct clinical use of bone densitometry]. *Rev Med Chil.* 2018;146(12):1471-1480. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872018001201471.
- Krueger D, Tanner SB, Szalat A, Malabanan A, Prout T, Lau A, et al. DXA Reporting Updates: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom.* 2024;27(1):101437. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101437.
- Pizza IC, Bongiorno A, Pedullà M, Albano D, Sconfienza LM, Messina C. DXA: New Concepts and Tools Beyond Bone Mineral Density. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2024;28(5):528-538. doi: 10.1055/s-0044-1788579.
- Slart RHJA, Punda M, Ali DS, Bazzocchi A, Bock O, Camacho P, et al.; International Working Group on DXA Best Practices. Updated practice guideline for dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2025;52(2):539-563. doi: 10.1007/s00259-024-06912-6.
- García Martín A, de la Higuera López-Frías M, Cortés Berdonces M, Jodar Gimeno E, et al. New technologies in the evaluation of bone fragility and its application in Endocrinology. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(9):602-610. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2020.01.005.
- Link TM, Kazakia G. Update on Imaging-Based Measurement of Bone Mineral Density and Quality. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(5):13. doi: 10.1007/s11926-020-00892-w.
- Adami G, Fassio A, Gatti D, Viapiana O, Benini C, Danila MI, et al. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221083541. doi: 10.1177/1759720X221083541.
- Chen M, Gerges M, Raynor WY, Park PSU, Nguyen E, Chan DH, et al. State of the Art Imaging of Osteoporosis. *Semin Nucl Med.* 2024;54(3):415-426. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2023.10.008.

10. Deshpande N, Hadi MS, Lillard JC, Passias PG, Linzey JR, Saadeh YS, et al. Alternatives to DEXA for the assessment of bone density: a systematic review of the literature and future recommendations. *J Neurosurg Spine*. 2023;38(4):436-445. doi: 10.3171/2022.11.SPINE22875.
11. Li J, She B, He M, Yuan C, Li N. Advances in imaging examination of bone density and bone quality. *Endokrynol Pol*. 2025;76(1):29-39. doi: 10.5603/ep.100805.
12. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/jbmr.5650080915.
13. Yang J, Cosman F, Stone PW, Li M, Nieves JW. Vertebral fracture assessment (VFA) for osteoporosis screening in US postmenopausal women: is it cost-effective? *Osteoporos Int*. 2020;31(12):2321-2335. doi: 10.1007/s00198-020-05588-6.
14. Lee JH, Lee YK, Oh SH, Ahn J, Lee YE, Pyo JH, Choi YY, Kim D, Bae SC, Sung YK, Kim DY. A systematic review of diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) in postmenopausal women and elderly men. *Osteoporos Int*. 2016 May;27(5):1691-9. doi: 10.1007/s00198-015-3436-z.
15. Tan THA, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey E, et al. Assessment of fracture risk with FRAX and FRAXplus. *Gac Med Mex*. 2024;160(4):363-373. English. doi: 10.24875/GMM.24000107.
16. Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, Liu E, Åkesson KE, Anderson FA, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporos Int*. 2022;33(10):2103-2136. doi: 10.1007/s00198-022-06435-6.
17. Schini M, Johansson H, Harvey NC, Lorentzon M, Kanis JA, McCloskey EV. An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(3):501-511. doi: 10.1007/s40618-023-02219-9.
17a. <https://frax.shef.ac.uk/frax/>
17b. <https://frax.shef.ac.uk/frax/tool.aspx?country=50>
17c. <https://www.nogg.org.uk/manual-data-entry>
17d. <https://www.fraxplus.org>
17e. <https://fractureriskcalculator.com.au/calculator/>
17f. <https://qfracture.org>
18. Beck TJ, Broy SB. Measurement of Hip Geometry-Technical Background. *J Clin Densitom*. 2015;18(3):331-337. doi: 10.1016/j.jocd.2015.06.006.
19. Fajar JK, Taufan T, Syarif M, Azharuddin A. Hip geometry and femoral neck fractures: A meta-analysis. *J Orthop Translat*. 2018;13:1-6. doi: 10.1016/j.jot.2017.12.002.
20. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone*. 2017;104:66-72. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.035.
21. Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*. 2015;78:216-224. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.016.
22. Goel H, Binkley N, Boggild M, Chan WP, Leslie WD, McCloskey E, et al. Clinical Use of Trabecular Bone Score: The 2023 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2024;27(1):101452. doi: 10.1016/j.jocd.2023.101452.
23. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9. doi: 10.1002/jbmr.499.
24. Palomo T, Muszkat P, Weiler FG, Dreyer P, Brandão CMA, Silva BC. Update on trabecular bone score. *Arch Endocrinol Metab*. 2022;66(5):694-706. doi: 10.20945/2359-3997000000559.
25. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int*. 2023;34(9):1501-1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4.
26. Ulivieri FM, Rinaudo L. The Bone Strain Index: An Innovative Dual X-ray Absorptiometry Bone Strength Index and Its Helpfulness in Clinical Medicine. *J Clin Med*. 2022;11(9):2284. doi: 10.3390/jcm11092284.
27. Dudle A, Gugler Y, Pretterklieber M, Ferrari S, Lippuner K, Zysset P. 2D-3D reconstruction of the proximal femur from DXA scans: Evaluation of the 3D-Shaper software. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1111020. doi: 10.3389/fbioe.2023.1111020.
28. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, Reid DM, Blake GM, Fordham JN, et al. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008;11(1):188-206. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.012.
29. Boehm E, Kraft E, Biebl JT, Wegener B, Stahl R, Feist-Pagenstert I. Quantitative computed tomography has higher sensitivity detecting critical bone mineral density compared to dual-energy X-ray absorptiometry in postmenopausal women and elderly men with osteoporotic fractures: a real-life study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(1):179-188. doi: 10.1007/s00402-023-05070-y.
30. Praveen AD, Sollmann N, Baum T, Ferguson SJ, Benedikt H. CT image-based biomarkers for opportunistic screening of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2024;35(6):971-996. doi: 10.1007/s00198-024-07029-0.
31. Chaisen M, Sritara C, Chitrapatz N, Suppasilp C, Chamroonrat W, Promma S, et al. Opportunistic Screening for Osteoporosis by CT as Compared with DXA. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(24):2846. doi: 10.3390/diagnostics14242846.
32. van den Bergh JP, Szulc P, Cheung AM, Bouxsein M, Engelke K, Chapurlat R. The clinical application of high-resolution peripheral computed tomography (HR-pQCT) in adults: state of the art and future directions. *Osteoporos Int*. 2021;32(8):1465-1485. doi: 10.1007/s00198-021-05999-z.
33. Cheung WH, Hung VW, Cheuk KY, Chau WW, Tsoi KK, Wong RM, et al. Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res*. 2021;36(12):2381-2398. doi: 10.1002/jbmr.4449.
34. Imai K. Computed tomography-based finite element analysis to assess fracture risk and osteoporosis treatment. *World J Exp Med*. 2015;5(3):182-187. doi: 10.5493/wjem.v5.i3.182.
35. El Sadaney AO, Ferrero A, Rajendran K, Jasper S, Mazza GL, Broski SM, et al. Opportunistic Bone Mineral Density Measurement Using Photon-Counting Detector CT Spectral Localizer Images: A Prospective Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2025;224(1):e2431909. doi: 10.2214/AJR.24.31909.
36. Hepburn J, Currie C, Trinder LC. The accuracy and clinical utility of spectral CT bone density measurement in the lumbar spine of unenhanced images: A narrative review. *Radiography (Lond)*. 2024;30(6):1687-1694. doi: 10.1016/j.radi.2024.08.009.
37. Escobio-Prieto I, Blanco-Díaz M, Pinerio-Pinto E, Rodríguez-Rodríguez AM, Ruiz-Dorantes FJ, Albornoz-Cabello M. Quantitative Ultrasound and Bone Health in Elderly People, a Systematic Review. *Biomedicines*. 2023;11(4):1175. doi: 10.3390/biomedicines11041175.
38. Hans D, Métrailler A, Gonzalez Rodriguez E, Lamy O, Shevroja E. Quantitative Ultrasound (QUS) in the Management of Osteoporosis and Assessment of Fracture Risk: An Update. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1364:7-34. doi: 10.1007/978-3-030-91979-5_2.

39. Dia AS, Renaud G, Chappard C, Grimal Q. Ultrasound imaging of cortical bone: cortex geometry and measurement of porosity based on wave speed for bone remodeling estimation. 2025 Feb 12. doi: 10.48550/arXiv.2502.08824
40. Icătoiu E, Vlădulescu-Trandafir AI, Groșeanu LM, Bergea F, Cobilinschi CO, Potcovaru CG, et al. Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry—A Novel Tool in the Diagnosis of Osteoporosis and Prediction of Fragility Fractures: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(5):555. doi: 10.3390/diagnostics15050555.
41. Fuggle NR, Reginster JY, Al-Daghri N, Bruyere O, Burlet N, Campusano C, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry (REMS) in the diagnosis and management of osteoporosis: state of the art. *Aging Clin Exp Res*. 2024;36(1):135. doi: 10.1007/s40520-024-02784-w.
42. Chang G, Boone S, Martel D, Rajapakse CS, Hallyburton RS, Valko M, et al. MRI assessment of bone structure and microarchitecture. *J Magn Reson Imaging*. 2017;46(2):323–337. doi: 10.1002/jmri.25647.
43. Pabbiseti D, Gudipati A, Papalkar A, Ponnaganti S, Shanbhag H, Bhashyakarla A, et al. Unlocking Osteoporosis Diagnosis: Unveiling the Potential of MRI-Based Vertebral Bone Quality Score. *Cureus*. 2025;17(4):e82154. doi: 10.7759/cureus.82154.
44. Jerban S, Alenezi S, Afsahi AM, Ma Y, Du J, Chung CB, Chang EY. MRI-based mechanical competence assessment of bone using micro finite element analysis (micro-FEA): Review. *Magn Reson Imaging*. 2022;88:9–19. doi: 10.1016/j.mri.2022.01.009.
45. Zhang V, Koa B, Borja AJ, Padmanabhan S, Bhattaru A, Raynor WY, et al. Diagnosis and Monitoring of Osteoporosis with Total-Body 18F-Sodium Fluoride-PET/CT. *PET Clin*. 2020;15(4):487–496. doi: 10.1016/j.cpet.2020.06.011.
46. Ovejero Crespo D. Microindentation: A New Technique for Bone Quality Assessment. *Adv Ther*. 2020;37(Suppl 2):47–54. doi: 10.1007/s12325-019-01175-2.
47. Amani F, Amanzadeh M, Hamedan M, Amani P. Diagnostic accuracy of deep learning in prediction of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):991. doi: 10.1186/s12891-024-08120-7.
48. Si Z, Zhang D, Wang H, Zheng X. ProOsteoporosis: predicting osteoporosis risk using NHANES data and machine learning approach. *BMC Res Notes*. 2025;18(1):108. doi: 10.1186/s13104-025-07089-3.
49. Park H, Kang WY, Woo OH, Lee J, Yang Z, Oh S. Automated deep learning-based bone mineral density assessment for opportunistic osteoporosis screening using various CT protocols with multi-vendor scanners. *Sci Rep*. 2024;14(1):25014. doi: 10.1038/s41598-024-73709-w.
50. Namireddy SR, Gill SS, Peerbhai A, Kamath AG, Ramsay DSC, Ponniah HS, et al. Artificial intelligence in risk prediction and diagnosis of vertebral fractures. *Sci Rep*. 2024;14(1):30560. doi: 10.1038/s41598-024-75628-2.
51. Wang J, Yang G, Liu S, Qiao R, Cao Y, Fan B, et al. A machine learning method for precise detection of spine bone mineral density. *Alex Eng J*. 2024;98:290–301. doi:10.1016/j.aej.2024.04.059
52. Smets J, Shevroja E, Hügle T, Leslie WD, Hans D. Machine Learning Solutions for Osteoporosis—A Review. *J Bone Miner Res*. 2021;36(5):833–851. doi: 10.1002/jbmr.4292.
53. Fuggle NR, Beaudart C, Bruyère O, Abrahamsen B, Al-Daghri N, Burlet N, et al. Evidence-Based Guideline for the management of osteoporosis in men. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(4):241–251. doi: 10.1038/s41584-024-01094-9.
54. Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, Al-Daghri N, Chandran M, Demoux-Baiada AL, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. *Osteoporos Int*. 2023;34(9):1501–1529. doi: 10.1007/s00198-023-06817-4.
55. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; Yu JS, Krishna NG, Fox MG, Blankenbaker DG, Frick MA, et al. ACR Appropriateness Criteria® Osteoporosis and Bone Mineral Density: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2022;19(11S):S417–S432. doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.007.
56. Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, Cooper C, Edwards J, Gittos NJL, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):58. doi: 10.1007/s11657-022-01061-5. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2022;17(1):80. doi: 10.1007/s11657-022-01115-8.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Hipofosfatemia

Hypophosphatemia

Pablo Florenzano, MD^a✉

^a Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica De Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 19/05/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Hypophosphatemia;
Phosphate/Metabolism;
Osteomalacia/Etiology.

Palabras clave:

Hipofosfatemia; FGF23;
Raquitismo/Osteomalacia.

RESUMEN

El fósforo es un mineral esencial para funciones claves como la mineralización ósea y la adecuada función muscular. Su homeostasis está regulada principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D activa (calcitriol) y el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23). La hipofosfatemia puede producir alteraciones esqueléticas como raquitismo u osteomalacia, y síntomas sistémicos como debilidad muscular proximal. Las causas se agrupan en tres mecanismos: redistribución intracelular, disminución de la absorción intestinal y aumento de la excreción renal. El diagnóstico requiere una evaluación estructurada, incluyendo historia clínica, examen físico, estudios de laboratorio y medición de FGF23. El tratamiento depende de la causa, severidad y síntomas. En formas hereditarias como la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH), se requiere tratamiento crónico con fósforo oral, calcitriol y eventualmente el uso del anticuerpo monoclonal anti FGF23, burosumab. Un enfoque multidisciplinario y seguimiento estrecho son clave para prevenir complicaciones óseas y sistémicas. El objetivo de esta revisión es reconocer la hipofosfatemia como un trastorno metabólico relevante en la práctica clínica, comprendiendo su fisiopatología, causas, manifestaciones clínicas, diagnóstico y opciones terapéuticas, para optimizar su pesquisa y manejo oportuno.

ABSTRACT

Phosphate is a mineral essential for key functions such as bone mineralization and proper muscle function. Its homeostasis is mainly regulated by parathyroid hormone (PTH), active vitamin D (calcitriol), and fibroblast growth factor 23 (FGF23). Hypophosphatemia can lead to skeletal abnormalities such as rickets or osteomalacia, and systemic symptoms like proximal muscle weakness. The causes are grouped into three mechanisms: intracellular redistribution, decreased intestinal absorption, and increased renal excretion. Diagnosis requires a structured evaluation, including medical history, physical examination, laboratory studies, and eventually FGF23 measurement. Treatment depends on the cause, severity, and symptoms. In hereditary forms such as X-linked hypophosphatemia (XLH), chronic treatment with oral phosphate, calcitriol, and eventually the anti-FGF23 monoclonal antibody, burosumab, is required. A multidisciplinary approach and close follow-up are key to preventing skeletal and systemic complications. The objective of this review is to recognize hypophosphatemia as a relevant metabolic disorder in clinical practice, understanding its pathophysiology, causes, clinical manifestations, diagnosis, and therapeutic options, in order to optimize its detection and timely management.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: pflorenz@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El fósforo es un mineral esencial para múltiples funciones fisiológicas en el organismo. Se encuentra principalmente en forma de fosfato (fósforo unido a 4 átomos de O_2 , PO_4^{3-}) y desempeña un papel clave en procesos tan diversos como la mineralización de huesos y dientes, la composición estructural de las membranas celulares, la formación de ácidos nucleicos, la señalización intracelular y la producción y transferencia de energía¹.

Aproximadamente el 85% del fósforo corporal total está depositado en el esqueleto, principalmente como cristales de hidroxiapatita. El porcentaje restante se encuentra mayoritariamente dentro de las células, y menos del 1% circula en el plasma. De este fósforo circulante, alrededor de la mitad está en forma libre (inorgánica), mientras que el resto está unido a minerales como calcio y magnesio. En adultos, los niveles normales de fosfato sérico varían entre 2,5 y 4,5 mg/dl (para conversión a unidades del sistema internacional; mg/dl = mmol/l \times 3,096). En niños y adolescentes, estos valores son más elevados debido a los requerimientos del crecimiento, y deben interpretarse en relación con el estadio puberal^{1,2}. No existen estudios de buena calidad que estimen en forma confiable la prevalencia poblacional de hipofosfatemia.

REGULACIÓN DEL METABOLISMO DEL FOSFATO

La homeostasis del fósforo en el organismo es regulada por la interacción de hormonas, entre las que destacan la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol (OH)₂ D o calcitriol) y el factor de crecimiento de fibroblasto 23 (FGF23). Este último es secretado por los osteocitos en respuesta al aumento de los niveles de fosfato y de vitamina D activa. FGF23 actúa reduciendo la reabsorción tubular de fosfato en el túbulo renal proximal y suprimiendo la 1-alfa-hidroxilasa, lo que disminuye la síntesis de calcitriol y, por consiguiente, reduce la absorción intestinal de calcio y fósforo. La elevación persistente de FGF23 se ha asociado a compromiso miocárdico, especialmente en población con enfermedad renal crónica. En este contexto, las concentraciones elevadas de FGF23 se relacionan de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad. La PTH también promueve la excreción renal de fosfato en forma sinérgica con FGF23. En condiciones de disminución mantenida de la ingesta de fosfato, la respuesta fisiológica será una disminución de los niveles circulantes de FGF23, lo que aumentará la reabsorción renal de fosfato hasta valores cercanos a 100%. Adicionalmente, el aumento del nivel de calcitriol determinará un aumento de la absorción intestinal de fosfato, manteniendo niveles normales de fosfato sérico¹⁻³.

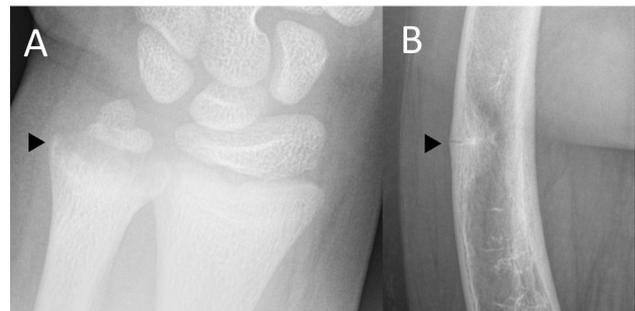
En condiciones en que los mecanismos de compensación se vean sobrepasados, la disminución persistente de la fosfatemia puede

determinar una alteración de la mineralización ósea. Este proceso normalmente implica dos etapas: la síntesis de matriz orgánica (predominantemente colágeno tipo I) por los osteoblastos, y la posterior deposición de cristales de hidroxiapatita sobre esta matriz. Cuando este proceso se altera, puede manifestarse como raquitismo (trastorno de la mineralización y de la estructura a nivel de placa de crecimiento) u osteomalacia (alteración de la matriz ósea fuera de la placa de crecimiento). Además de las alteraciones óseas ya mencionadas, la hipofosfatemia puede provocar manifestaciones clínicas de tipo sistémicas, especialmente cuando el nivel sérico de fosfato desciende significativamente (<1 mg/dl) y se instala de forma aguda. Esto determina la aparición de síntomas musculares debido a la reducción del ATP y del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), lo que compromete la entrega de O_2 a nivel tisular⁴.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPOFOSFATEMIA

Clínicamente la hipofosfatemia puede manifestarse por síntomas esqueléticos y/o extra-esqueléticos. En el primer grupo se pueden presentar síntomas asociados al raquitismo, que se manifiesta con deformidades óseas, ensanchamiento metafisario (figura 1A), dolor óseo y retardo del crecimiento. La osteomalacia, en cambio, se caracteriza por dolor esquelético difuso, debilidad muscular y presencia de pseudofracturas (figura 1B).

Las manifestaciones extra-esqueléticas más frecuentes incluyen miopatía proximal, con debilidad progresiva, y en casos severos, afectación de la musculatura lisa con disfagia e íleo. En casos de hipofosfatemia severa y aguda, se pueden agregar manifestaciones tales como encefalopatía, reducción de la contractilidad cardíaca, arritmias y anemia hemolítica^{4,5}.



A: Evidencia de raquitismo activo (ensanchamiento metafisario, con metafisis deshilachadas y en forma de copa) en niño de 10 años con hipofosfatemia crónica por hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH).

B: Evidencia de pseudofractura (Signo de Looser) en fémur proximal en paciente de 38 años con hipofosfatemia crónica por XLH.

Figura 1. Raquitismo.

Causas de hipofosfatemia

Las causas de hipofosfatemia pueden clasificarse en tres grandes mecanismos fisiopatológicos (figura 2)^{3,9,10,11}.

a. Redistribución del fosfato hacia el compartimento intracelular:

Este fenómeno suele verse en condiciones agudas, la mayoría de las veces en el contexto intrahospitalario. Se debe al aumento de la acción de la insulina, en el contexto de un estado de depleción del contenido total de fosfato, o de un aumento del pH plasmático, lo que estimula el ingreso de fosfato al intracelular. Las condiciones que se asocian a este mecanismo incluyen: tratamiento de la cetoacidosis diabética o el estado hiperglicémico hiperosmolar (por este motivo se debe monitorizar la fosfatemia durante las primeras 48 horas post inicio de insulino terapia); como consecuencia de un síndrome de realimentación; síndrome de hueso hambriento; posterior a una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario o terciario; en la alcalosis respiratoria; fases de alta carga proliferativa de leucemias / linfomas y en fase de recuperación de una anemia perniciosa^{3,6}. Finalmente, la hipofosfatemia también puede producirse en pacientes en diálisis, donde el gradiente entre el fosfato sérico y el baño de diálisis provoca una rápida difusión de fosfato hacia el dializado.

b. Disminución en la absorción intestinal

Como se mencionó previamente, en condiciones fisiológicas los mecanismos compensatorios permiten mantener niveles norma-

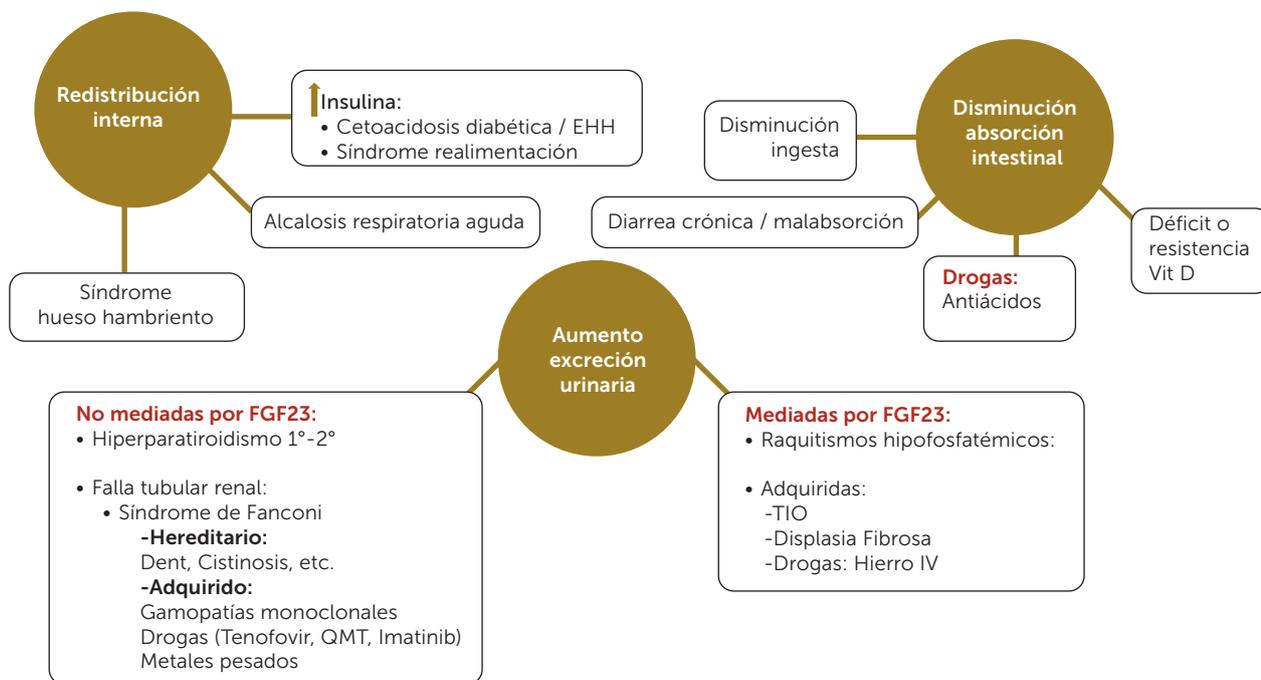
les de fosfatemia, incluso ante una disminución significativa en la ingesta de fosfato. Sin embargo, si a esta situación se suma un aumento de la excreción intestinal de fosfato o la presencia de hiperparatiroidismo secundario —con la consecuente acción fosfatúrica de la PTH—, puede desarrollarse hipofosfatemia. Las causas más frecuentemente asociadas a este mecanismo son malabsorción intestinal (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea crónica, entre otros), y déficit de vitamina D^{3,7}.

c. Aumento de la excreción renal de fosfato

Dentro de este grupo de condiciones podemos dividir las causas en aquellas independientes y dependientes de la acción de FGF23:

• **Causas independientes de FGF23:** En este primer grupo destacan las mediadas por la acción fosfatúrica de PTH (hiperparatiroidismo primario o secundario), o por defectos tubulares primarios. Estos últimos pueden manifestarse como una disfunción proximal generalizada, como en el síndrome de Fanconi, el cual puede ser secundario a enfermedades genéticas (por ejemplo, cistinosis nefropática), o adquirido (por intoxicación por metales pesados, uso de fármacos como el tenofovir, o gamopatías monoclonales, entre otros). También pueden presentarse pérdidas urinarias aisladas de fosfato como en el raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, causados por mutaciones del co-transportador NaPi2c^{3,8,11}.

• **Causas mediadas por FGF23:** Estas incluyen principalmente formas genéticas conocidas como raquitismos hipofosfatemi-



Abreviaciones: EHH: estado hiperglicémico hiperosmolar; QMT: Quimioterapia; TIO: *Tumor Induced Osteomalacia*.

Figura 2. Causas de hipofosfatemia según mecanismo fisiopatológico.

cos hereditarios. La más frecuente es la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH, por sus siglas en inglés) causadas por mutaciones inactivantes del gen *PHEX*, con una prevalencia estimada de 1 cada 20 000 personas. También se incluyen formas menos frecuentes como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (mutaciones en *FGF23*) y recesivo (mutaciones *DMP1* o *ENPP1*). Las causas adquiridas incluyen la osteomalacia inducida por tumor (TIO, por sus siglas en inglés), donde pequeños tumores mesenquimáticos que se pueden encontrar en cualquier parte del organismo, especialmente en extremidades, pueden producir *FGF23* en forma autónoma. Otras causas de hipofosfatemia mediadas por *FGF23* son la displasia fibrosa en el contexto del síndrome de McCune-Albright y el uso de hierro carboximaltosa IV^{3,8,11}.

Evaluación diagnóstica de un paciente hipofosfatémico^{3,4,8,9}

El abordaje diagnóstico debe comenzar con una historia clínica detallada y la exclusión de causas clínicamente evidentes, como pueden ser las causas mencionadas de presentación aguda intrahospitalaria (figura 3). Adicionalmente, la historia debe ir dirigida a buscar antecedentes familiares de condiciones hereditarias y del tiempo de evolución de la hipofosfatemia, con énfasis en la búsqueda de consecuencias clínica de un raquitismo hereditario (talla baja, deformidad de extremidades, historia de patología

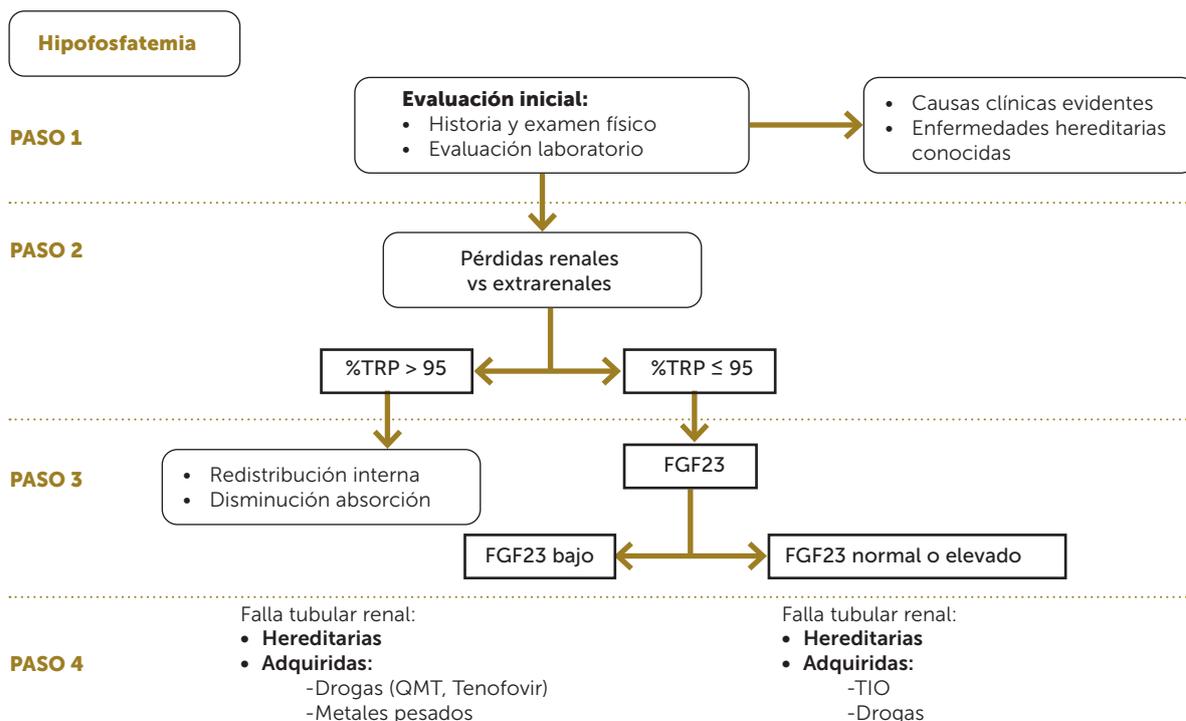
dental significativa). También es importante preguntar por exposición a fármacos como antivirales o uso de hierro IV, además de la historia de síntomas digestivos como diarrea crónica o malabsorción.

El examen físico inicial debe ser dirigido a objetivar signos de hipofosfatemia (miopatía de predominio proximal) y a descartar causas posibles como osteomalacia tumoral (tumores palpables en cualquier lugar, desde la cabeza hasta la punta de los pies), síndrome de McCune Albright (manchas hiperpigmentadas “café con leche”).

El laboratorio inicial debe ir dirigido a confirmar que la hipofosfatemia será persistente y descartar causas frecuentes de hipofosfatemia, como son el déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo primario/secundario.

Si pese a realizar los pasos anteriormente señalados, la etiología no ha sido precisada, se debe objetivar el manejo renal del fosfato, de manera de diferenciar entre pérdidas renales y otros mecanismos. Esto se puede hacer mediante el cálculo del porcentaje de reabsorción tubular de fósforo (TRP %):

$$\% \text{TRP} = 1 - (P_{\text{orina}} \times \text{Creatinina plasma} / P_{\text{plasma}} \times \text{creatinina}) \times 100$$



Abreviaciones: % TRP: % reabsorción tubular de fosfato; QMT: quimioterapia; TIO: *tumor induced osteomalacia*.

Figura 3. Aproximación a un paciente hipofosfatémico.

Un valor de TRP <95%, en contexto de un paciente hipofosfatémico, sugiere una pérdida renal inapropiada de fosfato. En estos casos, si no hay evidencia de disfunción tubular proximal (acidosis metabólica, alteración de electrolitos plasmáticos, hipercalciuria o evidencia de pérdida inapropiada de otros solutos urinarios), se debe plantear una causa mediada por FGF23. Si está disponible la medición plasmática de FGF23, permite confirmar el diagnóstico de este mecanismo con un valor >27 pg/ml¹¹.

Los pacientes con un síndrome de Fanconi deben ser referidos a nefrología para continuar su estudio etiológico. En pacientes con causas de hipofosfatemia mediadas por FGF23, con evidencia de un posible raquitismo hereditario, se debe plantear la confirmación genética (panel de raquitismos hereditarios). En pacientes con sospecha de TIO, es fundamental un examen físico dirigido y, si no se identifica el tumor, realizar estudios de imagen avanzados como PET/CT con análogos de somatostatina con adquisición de imágenes desde la cabeza hasta la punta de dedos de manos y pies¹².

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipofosfatemia depende de la etiología, la severidad de la hipofosfatemia y la presencia de síntomas y signos clínicos. En hipofosfatemia mayor a 1 mg/dl, sin síntomas, la mayoría de las veces basta con corregir la causa subyacente. En casos de hipofosfatemia sintomática o condiciones hereditarias crónicas, donde la causa no es corregible, se deben iniciar estrategias de suplementación de fosfato.

Las alternativas son las siguientes:

Vía oral: Es la forma más utilizada de suplementación de fosfato. Se deben iniciar los aportes con dosis de fósforo elemental de 20-40 mg/kg/día, divididas en 3 a 4 dosis, en forma de sales de fosfato de sodio y potasio (relación 2:1). Se debe asociar calcitriol (0,25-1,5 µg/día) para potenciar la absorción intestinal, especialmente en aquellas condiciones mediadas por acción de FGF23, en las cuales la activación endógena de calcitriol se ve limitada^{3,4,8}.

Vía intravenosa: Reservada para casos sintomáticos graves, menor a 1 mg/dl, o en pacientes sin posibilidad de uso de fosfato oral. Se administra 0,2-0,5 mmol/kg cada 6-8 horas, con monitoreo estricto de electrolitos y función renal. La formulación más ampliamente disponible es fosfato monopotásico al 15% donde 1 ampolla equivale a 11 mmol de fosfato. Se debe suspender al alcanzar niveles >1,5 mg/dl, monitorizando fosfato, calcio y magnesio en forma cercana. Está contraindicado en presencia de hipocalcemia^{1,6} concomitante, por riesgo de inducir arritmias ventriculares.

Manejo etiológico específico

- **TIO:** El pilar del tratamiento es la resección amplia del tumor mesenquimático fosfatúrico, lo que logra la remisión bioquímica en días y resolución de síntomas en semanas a meses. En casos de tumores no identificables o resecales, se deben mantener en tratamiento crónico con fosfato y calcitriol, con vigilancia imagenológica de aparición del tumor causante¹³.

- **XLH:** Requiere tratamiento crónico con aporte oral de sales fosfato oral y calcitriol, buscando niveles límite-bajo de fosfato sérico, normalización de la evidencia de raquitismo/osteomalacia activa y normalización de la curva de crecimiento en niños. Se debe prestar atención a la aparición de complicaciones del tratamiento, como hiperparatiroidismo secundario/terciario y nefrocalcinosis^{14,15} (figura 4). Se debe complementar el tratamiento con un enfoque multidisciplinario, haciendo énfasis en la rehabilitación física y en el manejo del dolor.

En casos de respuesta inadecuada a tratamiento convencional, se debe considerar el uso del anticuerpo monoclonal anti-FGF23, burosumab, aprobado en EE.UU. y Europa para el tratamiento de XLH y TIO¹³⁻¹⁵.

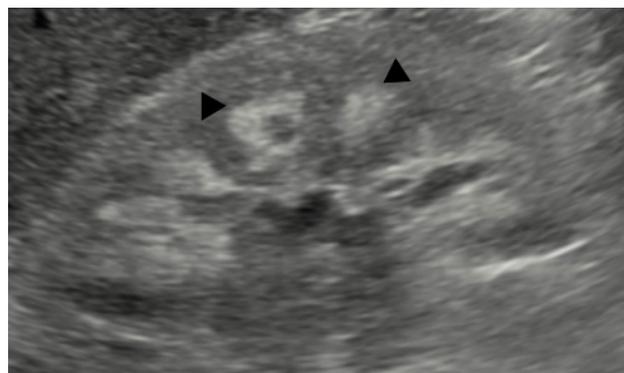


Figura 4. Evidencia de nefrocalcinosis en ultrasonido en paciente de 33 años con XLH, tratado crónicamente con sales de fosfato y calcitriol.

CONSIDERACIONES FINALES

- La hipofosfatemia, aunque a menudo subestimada, puede tener consecuencias clínicas severas si no es tratada adecuadamente.
- Se debe sospechar hipofosfatemia ante deformidades de extremidades inferiores, talla baja, debilidad muscular inexplicada, pseudofracturas o dolor óseo difuso.
- Su diagnóstico requiere una evaluación ordenada y estructurada de las distintas causas de hipofosfatemia, diferenciándolas según el mecanismo fisiopatológico subyacente: redistribución intracelular, disminución de la absorción intestinal y pérdidas uri-

narias de fosfato. Estas a su vez, pueden clasificarse en mediadas o no por acción de FGF23.

-El manejo de la hipofosfatemia dependerá de su severidad y de su etiología, siempre buscando resolver las causas subyacentes reversibles.

-Las formas crónicas de hipofosfatemia requieren un enfoque multidisciplinario, incluyendo aportes de fosfato asociado a calcitriol, terapia de rehabilitación física y control de efectos adversos del tratamiento convencional. En causas mediadas por FGF23, puede considerarse el uso de anticuerpo monoclonal anti-FGF23.

Conflictos de interés:

Pablo Florenzano ha recibido fondos institucionales de investigación de Ultragenyx y ha participado en comités asesores de Kyowa Kirin y Ultragenyx.

Consideraciones éticas:

Las imágenes clínicas utilizadas en este manuscrito han sido debidamente anonimizadas, sin contener información que permita la identificación de los pacientes. Su uso se realizó con fines exclusivamente científicos y educativos, en conformidad con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas locales vigentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006;2(3):136-148. doi: 10.1038/ncpneph0124.
2. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:17-25. doi: 10.1152/physiol.00034.2008.
3. Florenzano P, Cipriani C, Roszko KL, Fukumoto S, Collins MT, Minisola S, et al. Approach to patients with hypophosphataemia. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(2):163-174. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30426-7.
4. Florenzano P, Hartley IR, Jimenez M, Roszko K, Gafni RI, et al. Tumor-Induced Osteomalacia. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):128-142. doi: 10.1007/s00223-020-00691-6.
5. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17101. doi: 10.1038/nrdp.2017.101.
6. Veauthier B, Levy-Grau B. Diabetic Ketoacidosis: Evaluation and Treatment. *Am Fam Physician*. 2024;110(5):476-486.
7. Columbu C, Rendina D, Gennari L, Pugliese F, Carnevale V, Salcuni AS, et al. Phosphate metabolism in primary hyperparathyroidism: a real-life long-term study. *Endocrine*. 2025;88(2):571-580. doi: 10.1007/s12020-025-04173-3.
8. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1381-1388. doi: 10.1002/jbmr.340. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2015;30(2):394.
9. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(3):696-706. doi: 10.1210/jc.2011-1319.
10. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):R53-R77. doi: 10.1530/ERC-11-0006.
11. Hartley IR, Gafni RI, Roszko KL, Brown SM, de Castro LF, Saikali A, et al. Determination of FGF23 Levels for the Diagnosis of FGF23-Mediated Hypophosphatemia. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2174-2185. doi: 10.1002/jbmr.4702.
12. Minisola S, Fukumoto S, Xia W, Corsi A, Colangelo L, Scillitani A, et al. Tumor-induced Osteomalacia: A Comprehensive Review. *Endocr Rev*. 2023;44(2):323-353. doi: 10.1210/edrv/bnac026.
13. Jan de Beur SM, Minisola S, Xia WB, Abrahamsen B, Body JJ, Brandi ML, et al. Global guidance for the recognition, diagnosis, and management of tumor-induced osteomalacia. *J Intern Med*. 2023;293(3):309-328. doi: 10.1111/joim.13593.
14. Ali DS, Carpenter TO, Imel EA, Ward LM, Appelman-Dijkstra NM, Chaussain C, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Children: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(7):2055-2070. doi: 10.1210/clinem/dgaf093.
15. Khan AA, Ali DS, Appelman-Dijkstra NM, Carpenter TO, Chaussain C, Imel EA, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Adults: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(8):2353-2370. doi: 10.1210/clinem/dgaf170.



REVISIÓN / REVIEW

Hipertensión arterial mineralocorticoidea

Mineralocorticoid arterial hypertension

Thomas Uslar, MD^{a,b}; Rene Baudrand, MD^{a,b}; Cristian A. Carvajal, PhD^a; Carlos E. Fardella, MD^{a,b}✉

^a Departamento de Endocrinología, CETREN-UC, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^b Red de Salud UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 24/04/2025

Aceptado: 04/08/2025

Keywords:

Mineralocorticoid
Hypertension; Primary
Hyperaldosteronism,
Aldosterone, Secondary
Hypertension.

Palabras clave:

Hipertensión Arterial
Mineralocorticoidea;
Hiperaldosteronismo
Primario; Aldosterona;
Hipertensión Secundaria.

RESUMEN

La hipertensión dependiente de mineralocorticoides es una forma frecuente de hipertensión secundaria, que engloba distintas enfermedades cuyo factor común es una hiperactivación del receptor de mineralocorticoides. Las causas más relevantes son el hiperaldosteronismo primario (HAP), la deficiencia de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y las formas hipertensivas de la hiperplasia suprarrenal congénita clásica. El HAP es un trastorno adrenal que causa una producción inapropiada de aldosterona independiente de sus reguladores. Es una causa frecuente de hipertensión secundaria y conlleva mayores riesgos cardiovasculares comparado con la hipertensión primaria. A pesar de contar con métodos eficaces para su diagnóstico y tratamiento, el HAP continúa siendo subdiagnosticado, lo que impide que muchos pacientes accedan a terapias personalizadas, eficaces y potencialmente curativas. El objetivo de esta revisión es ofrecer a los profesionales de la salud que enfrentan a pacientes con hipertensión arterial una revisión actualizada y práctica sobre las principales causas de hipertensión arterial secundaria dependiente de mineralocorticoides, con énfasis en el HAP. Se abordará su fisiopatología, criterios diagnósticos, avances genéticos y estrategias terapéuticas, con el fin de mejorar su detección y manejo oportuno en la práctica clínica y reducir la carga de morbilidad asociada.

ABSTRACT

Mineralocorticoid-dependent hypertension is a common form of secondary hypertension that encompasses various disorders sharing a common feature: hyperactivation of the mineralocorticoid receptor. The most relevant causes include primary aldosteronism (PA), 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β -HSD2) deficiency, and the hypertensive forms of classic congenital adrenal hyperplasia. PA is an adrenal disorder characterized by inappropriate aldosterone production that is independent of its physiological regulators. It is a frequent cause of secondary hypertension and is associated with higher cardiovascular risks compared to primary (essential)

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cfardella@ucchristus.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



hypertension. Despite the availability of effective diagnostic and therapeutic methods, PA remains underdiagnosed, preventing many patients from receiving personalized, effective, and potentially curative treatments. The aim of this review is to provide healthcare professionals managing patients with arterial hypertension with an updated and practical overview of the main causes of mineralocorticoid-dependent secondary hypertension, with a particular focus on PA. It addresses its pathophysiology, diagnostic criteria, genetic advances, and therapeutic strategies, with the goal of improving its detection and timely management in clinical practice, ultimately reducing the associated morbidity and mortality burden.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial secundaria al exceso de mineralocorticoides engloba distintas enfermedades cuyo factor común es una hiperactivación del receptor de mineralocorticoides (MR) y representa una de las formas más prevalentes de hipertensión secundaria. La causa más común es el hiperaldosteronismo primario (HAP), caracterizado por una producción inapropiada de aldosterona independiente de sus reguladores fisiológicos y presente en aproximadamente el 15-25% de los pacientes hipertensos. Además del HAP, existen causas menos frecuentes de hipertensión relacionada con el exceso de mineralocorticoides, como la deficiencia de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) y la forma hipertensiva de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). Estas entidades suelen diagnosticarse en la población pediátrica, aunque pueden persistir o manifestarse en la edad adulta.

A pesar de su frecuencia, la hipertensión arterial secundaria al exceso de mineralocorticoides y especialmente el HAP sigue siendo subdiagnosticada, en gran parte debido a una baja sospecha clínica y a un algoritmo diagnóstico complejo y poco accesible. De esta manera se observa una paradoja clínica: a) reticencia de los pacientes y profesionales de salud a iniciar el proceso diagnóstico y terapéutico a pesar de ofrecer un alto potencial de beneficio clínico, y b) tratamiento médico subóptimo para la mayoría de los afectados, lo cual impide que muchos pacientes accedan a terapias personalizadas, eficaces y potencialmente curativas.

El objetivo de esta revisión es ofrecer a los profesionales de la salud que enfrentan a pacientes con hipertensión arterial una revisión actualizada y práctica sobre las principales causas de hipertensión arterial secundaria dependiente de mineralocorticoides, con el fin de mejorar su detección y manejo oportuno en la práctica clínica y reducir la carga de morbilidad asociada.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO (HAP)

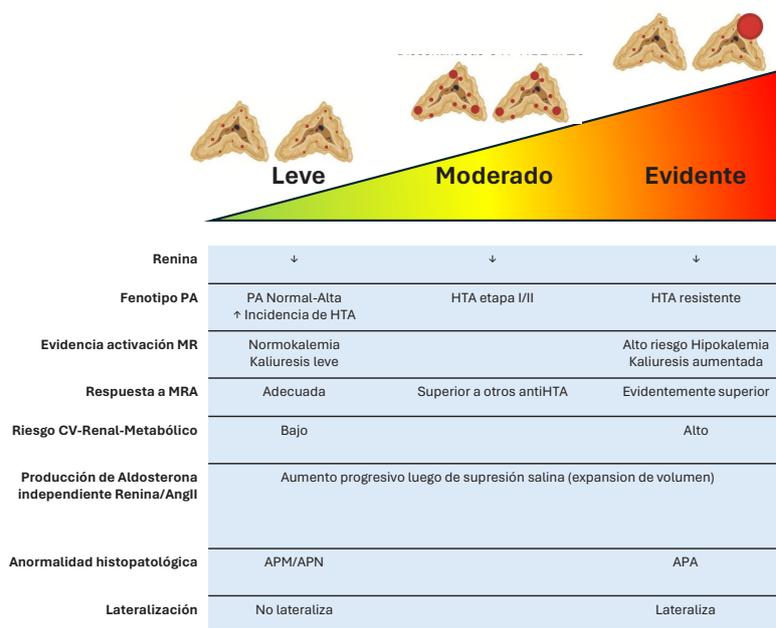
El HAP es un síndrome caracterizado por una producción de aldosterona inapropiada, independiente de sus reguladores habituales (renina y angiotensina II), relativamente no suprimible luego de una expansión de volumen (ej. carga de sal)¹. A nivel

renal genera una activación persistente de los MR, promoviendo reabsorción de sal y agua. Esta retención favorece la expansión de volumen, que aumenta la presión arterial².

La descripción clásica del trastorno, realizada por Conn y sus colegas en 1955, corresponde a un síndrome caracterizado por hipertensión severa, retención de sodio y alcalosis hipokalémica, que podía curarse mediante la extirpación de un tumor en la corteza suprarrenal³. Sin embargo, esta forma de presentación, poco frecuente, ha sido reemplazada por una visión basada en evidencia actual: el HAP representa un trastorno mucho más prevalente, que existe a lo largo de un continuo dentro del espectro de la presión arterial en niños y adultos (figura 1).

Estudios recientes han demostrado una prevalencia cruda elevada de HAP: 15,7% en los pacientes con HTA etapa 1, 20,7% en etapa 2 y 24% en HTA resistente^{4,5}. En Chile, un estudio de 609 pacientes con hipertensión arterial esencial mostró una frecuencia de 10,3% de casos con cribado de HAP positivo y 6,1% de casos con test de supresión de aldosterona compatible con HAP⁶. Por otro lado, aproximadamente un 10% de los adultos normotensos cumplen con los umbrales diagnósticos para HAP manifiesto, y muchos más presentan grados leves de producción de aldosterona relativamente autónoma y no suprimible. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión y daño cardiovascular que la población general⁷.

El diagnóstico de HAP ha aumentado en importancia en los últimos años, no solo por su frecuencia, sino que también por los efectos dañinos de la aldosterona en los distintos órganos blancos, como el corazón, riñones, sistema vascular, sistema inmune y tejido adiposo, independiente del control en la presión arterial. Estos efectos deletéreos incluyen fibrosis miocárdica, disfunción endotelial e inflamación sistémica, además de hiperfiltración glomerular e insulino resistencia⁸. De esta manera, comparado a hipertensos esenciales pareados por género y edad, los pacientes con HAP tienen aproximadamente el doble de riesgo de presentar eventos cardiovasculares, hipertrofia ventricular izquierda, accidente cerebro vascular, fibrilación auricular, infarto miocárdico, falla renal y síndrome metabólico⁸.



Abreviaciones: PA: presión arterial; HTA: hipertensión arterial; MR: receptor mineralocorticoideo; MRA: antagonista del receptor mineralocorticoideo; CV: cardiovascular; AngII: angiotensina II; APM: *aldosterone producing micronodules*; APN: *aldosterone producing nodule*; APA: *aldosterone producing adenoma*. Lateralización hace referencia al muestreo de venas adrenales (AVS, por su sigla en inglés).

Figura 1. El espectro de hiperaldosteronismo primario desde la normotensión hasta la HTA resistente. Adaptado de Brown et al.⁵.

ETIOPATOGENIA DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Dentro de la clasificación clásica, se ha descrito que el HAP proviene entre un 60-70% de una hiperplasia idiopática bilateral de las glándulas suprarrenales, y en un 30% por un adenoma productor de aldosterona (APA) o síndrome de Conn. En <5% de los casos puede verse relacionado a carcinoma suprarrenal y/o HAP familiar¹. No obstante, los nuevos avances en genética y anatomía patológica han mostrado nuevas perspectivas del origen del HAP. Distintos estudios de cohorte longitudinal han descrito que existe un fenotipo bioquímico de producción autónoma de aldosterona independiente de renina en adultos normotensos que aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión arterial⁷. Además, estudios histopatológicos de autopsias en glándulas suprarrenales morfológicamente normales han revelado que al menos un tercio del tejido suprarrenal de pacientes normotensos contiene micronódulos productores de aldosterona con mutaciones somáticas patogénicas responsables de la producción autónoma de aldosterona^{9,10}. Esta patología se ha relacionado con el envejecimiento: existe evidencia de que la zona glomerulosa se hace discontinua en la medida que aumenta la edad, con mayor presencia de focos de producción de aldosterona en “clusters” (APCCs, por su sigla en inglés), evidentes a la inmunohistoquímica por mayor expresión de aldosterona sintasa¹¹. Muchos de estos APCCs albergan variantes

patogénicas somáticas *driver* en genes conocidos que codifican proteínas que aumentan la producción de aldosterona, como por ejemplo, *CACNA1D* y *ATP1A1*⁹.

El hiperaldosteronismo primario puede ocurrir en contexto de una enfermedad familiar hereditaria: hiperaldosteronismo familiar (HF). Se han descrito 4 tipos de hiperaldosteronismos familiares, clasificados del I al IV. Estos se diferencian en sus formas de presentación y etiopatogenia. El HF-I se produce por recombinación desigual entre el promotor del gen que codifica para la 11β-hidroxilasa (*CYP11B1*) y la aldosterona sintasa (*CYP11B2*). Esto genera un gen quimérico que lleva a la síntesis de aldosterona sintasa, regulada fuertemente por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y de esta manera, suprimible con glucocorticoesteroides. Esta prueba genética se encuentra disponible en Chile y se recomienda en pacientes con HAP de inicio temprano antes de los 20 años, con historia familiar de HAP o eventos cerebrovasculares de inicio antes de 40 años. El HF-II no es distinguible del HAP esporádico del punto de vista clínico y también presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Está dado por una variante patogénica en el gen del canal de cloruro (Cl⁻), *CLCN2*. El HF-III también es autosómico dominante y es causado por una variante patogénica en el gen que codifica para el canal de potasio (K⁺), *KCNJ5*. En esta condición, además de aumentar los niveles de al-

dosterona de manera autónoma, característicamente existe elevación de 18-hidrocortisol. Finalmente, el HF-IV se produce por una variante patogénica en el gen que codifica para una de las proteínas que conforman los canales de calcio, *CACNA1D*¹².

DIAGNÓSTICO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

Se debe confirmar la secreción autónoma de aldosterona de manera independiente del eje renina angiotensina. Para esto, el estudio puede dividirse en pruebas de cribado y pruebas de supresión de aldosterona (antiguos test confirmatorios).

Por más de 20 años, las guías de práctica clínica han recomendado tamizaje de hiperaldosteronismo primario solo en pacientes de alto riesgo, detallados en la tabla 1¹. A pesar de esto, múltiples estudios han evidenciado que menos del 2% de los pacientes elegibles por estos criterios reciben el tamizaje recomendado¹³⁻¹⁵. Por este motivo, recientemente la guía de manejo de hipertensión 2024 de la Sociedad Europea de Cardiología ha recomendado el tamizaje de hiperaldosteronismo primario en todo paciente hipertenso confirmado (presión arterial (PA) >140/90 mmHg)¹⁶.

Test de cribado de HAP. Para la detección de HAP se utiliza la razón entre la aldosterona plasmática y la actividad de renina cuantitativa (ARR)¹. La medición de renina puede realizarse mediante distintos métodos, siendo los más frecuentes la electroquimioluminiscencia (renina cuantitativa [RC, uU/ml]) y el radioinmunoensayo (actividad de renina plasmática [ARP, ng/ml/h]). Los clínicos deben basarse en los puntos de corte del laboratorio local siempre que sea posible, ya que los ensayos pueden variar. La medición de ARP está cada vez menos disponible y sus valores pueden verse influenciados por altas temperaturas y tiempos del procesamiento mientras que la RC tiene menor variabilidad pre-

nalítica por su estabilidad. Los valores de la ARR más usados son entre 20 y 30 cuando la aldosterona plasmática es determinada en ng/dl y la ARP en ng/ml/h (suprimida al menos a <1 ng/ml/h). Sin embargo, estos valores de corte fueron determinados para diagnosticar las formas más severas de la enfermedad y no consideran los casos de secreción desregulada de aldosterona más leves⁸. Ningún punto de corte es perfecto; cada uno conlleva un compromiso entre falsos positivos y falsos negativos. Por lo tanto, los resultados deben interpretarse en el contexto de la probabilidad clínica previa de HAP, así como de posibles medicamentos y condiciones interferentes. Un falso negativo en el cribado de HAP significaría un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares, es por esto que en los últimos años se ha propuesto maximizar la detección de verdaderos positivos flexibilizando los criterios de *screening* y puntos de corte diagnósticos. De esta manera, en nuestro grupo, una prueba de tamizaje positivo se considera con renina suprimida, esto es, actividad de renina plasmática <1 ng/ml/h o renina cuantitativa <8,5-12 µU/ml (dependiendo del ensayo utilizado) en presencia de aldosterona plasmática no baja (6-9 ng/dl). Se ha sugerido una repetición de estos exámenes en pacientes con alta sospecha de HAP, debido a la amplia variabilidad de aldosterona en el mismo sujeto¹⁷.

Para una correcta medición de estas hormonas se requiere que la toma de muestra de sangre sea matinal y con 15 minutos de reposo previos, evitando la restricción de sodio previo al examen, los anticonceptivos orales combinados y realizar el estudio en fase folicular en mujeres premenopáusicas. Por otro lado, es deseable evitar el uso de medicamentos antihipertensivos que alteren el eje renina-angiotensina-aldosterona por al menos 2-4 semanas previo al estudio. En especial, los inhibidores del MR y diuréticos pueden producir resultados falsos negativos y los betabloqueadores pueden producir resultados falsos positivos¹⁶ (tabla 2). Para estos efectos, se pueden utilizar transitoriamente medicamentos

<p>Endocrine Society 2016 (Tamizaje de alto riesgo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión resistente (descontrolada con 3 o controlada con 4 o más medicamentos) • Hipertensión severa (PA >150/100 mmHg) • Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos • Hipertensión arterial asociado a: <ul style="list-style-type: none"> • Incidentaloma suprarrenal • Fibrilación auricular (<i>lone</i> FA) • Síndrome de apneas e hipoapneas del sueño (SAHOS) • Historia familiar de hiperaldosteronismo primario, inicio temprano de hipertensión arterial o accidente cerebro vascular en <40 años
<p>Sociedad Europea de Cardiología 2024 (Tamizaje ampliado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Todo paciente hipertenso confirmado (presión arterial (PA) >140/90 mmHg)

Abreviaciones: PA: presión arterial

Tabla 1. Recomendaciones de cribado de hiperaldosteronismo primario.

Factor	Efecto en los niveles plasmáticos de aldosterona	Efecto en los niveles de renina	Efecto en ARR (Diagnóstico)
Potasio sérico			
Hipopotasemia	↓	→↑	↓ (FN)
Carga de potasio	↑	→↓	↑
Restricción de sodio	↑	↑↑	↓ (FN)
Carga de sodio	↑	↓↓	↑ (FP)
Fármacos			
Bloqueadores betaadrenérgicos	↓	↓↓	↑ (FP)
Bloqueadores de los canales de calcio (dihidropiridínicos)	→↓	→↑	→↓ (FN con dihidropiridínicos de acción corta)
Inhibidores de la ECA		↑↑	↓ (FN)
ARA	↓	↑↑	↓ (FN)
Diuréticos ahorradores de potasio	↑	↑↑	↓ (FN)
Diuréticos eliminadores de potasio	→↑	↑↑	↓ (FN)
Agonistas adrenérgicos alfa-2 (clonidina, metildopa)	↓	↓↓	↑ (FP)
Doxazosina, prazosina, hidralazina	N	N	N
Antiinflamatorios no esteroideos	↓	↓↓	↑ (FP)
Esteroides	↓	→↓	↑ (FP)
Anticonceptivos (drospirenona)	↑	↑	↑ (FP)

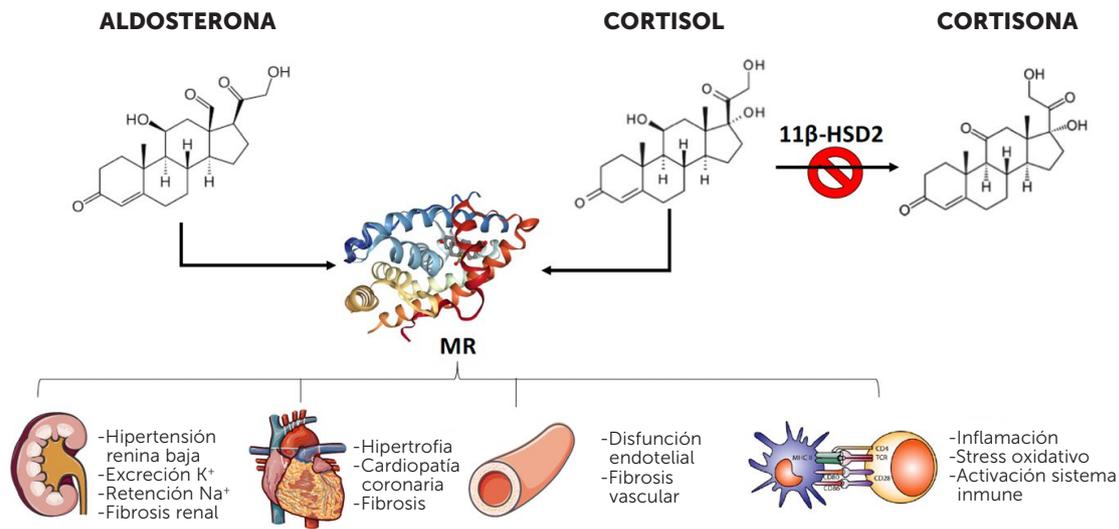
Abreviaciones: ARR: *ratio* aldosterona renina; iECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; ARA2: bloqueadores del receptor de angiotensina. FN: falso negativo; FP: falso positivo; N: normal.

Tabla 2. Fármacos y situaciones clínicas que afectan a la aldosterona, la renina y la *ratio* aldosterona-renina (ARR).

como amlodipino o doxazosina. En pacientes con hipertensión severa, el cambio de medicamentos puede generar crisis hipertensiva, por lo que se sugiere realizar el estudio sin cambio de medicamentos. En esta situación, la presencia de una renina suprimida en contexto de medicamentos que elevan renina como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA)/antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), confirma inmediatamente HAP.

Confirmación diagnóstica en el HAP. Los pacientes con tamizaje positivo pueden enfrentarse utilizando una de dos estrategias: **(1) Ensayo terapéutico con inhibidores del MR.** Consiste en iniciar terapia con estos medicamentos y evaluar la presión arterial luego de 4 semanas. Una disminución de la presión sistólica/diastólica de >10 mm Hg o disminución del número de antihipertensivos necesarios para normalizar la presión arterial, confirma el diagnóstico de HAP, siendo esto más probable a mayor caída de la presión arterial¹⁸(figura 2). **(2) Test de supresión de aldosterona.** Evalúa la resistencia de la secreción de aldosterona

a la supresión por volumen. Las pruebas más usadas son la sobrecarga salina endovenosa y la prueba de sobrecarga oral de sodio. El primero consiste en la administración de una solución salina de 500 cm³/hora durante 2-4 horas. La persistencia de niveles de aldosterona plasmática sobre 5 ng/dl confirma el diagnóstico de HAP. En la sobrecarga oral de sodio se administran cápsulas de 2 g de NaCl cada 8 horas, por un periodo de tres días y se recolecta orina de 24 horas. El test es positivo si la aldosterona urinaria es >12 µg/día, en presencia de sodio urinario >200 mEq/día. Otros test como el de fludrocortisona son menos recomendables por la posibilidad de inducir crisis hipertensiva, y el de captopril por ser poco sensible. En pacientes con un HAP categórico con aldosterona plasmática >15 y ARP suprimida no debieran realizarse por el riesgo de crisis hipertensiva e hipokalemia/ hipocalcemia severa¹. En la actualidad los "test confirmatorios" se encuentran en retirada debido a su bajo valor predictivo positivo. Además, se ha demostrado que un alto porcentaje de pacientes con *screening* positivo y test confirmatorio negativo con el tiempo progresan a HAP confirmado¹⁹.



Abreviaciones: MR: receptor mineralocorticoides; 11-β-HSD2: 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

Figura 2. Efecto deletéreo renal y extra-renal de la activación desregulada del receptor mineralocorticoideo mediado por aldosterona o cortisol.

Estudios localizatorios. Una vez establecido el diagnóstico de HAP, se realiza la búsqueda de la fuente de secreción autónoma. En relación a esto, se puede definir el HAP según su fuente de producción en: una enfermedad unilateral o que lateraliza cuando se objetiva que la sobreproducción de aldosterona predomina en una de las dos glándulas suprarrenales y en una enfermedad bilateral o que no lateraliza cuando la producción de aldosterona es similar en ambas glándulas suprarrenales.

Tomografía computarizada abdominal. De gran utilidad y buen rendimiento para visualizar nódulos suprarrenales incluso menores de 5 mm. En la mayoría de los pacientes con HAP leves, las glándulas suprarrenales tendrán un aspecto normal o leve hiperplasia uni/bilateral. Los adenomas aparecen como una masa unilateral o bilateral de baja densidad (<10 UH), generalmente menores de 2 cm de diámetro. Más aún, una enfermedad adrenocortical micro-macro nodular bilateral con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma.

Muestreo de venas suprarrenales. Es el método más aceptado para buscar lateralización en la secreción de aldosterona. El objetivo del estudio es demostrar una producción predominante de aldosterona a través de una muestra de sangre proveniente de una vena suprarrenal en relación a la vena suprarrenal contralateral. Se realiza cateterización por vía femoral de ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera una cateterización exitosa si el cortisol es 2 veces mayor en la vena suprarrenal comparado a la vena cava (control). Una lateralización positiva se define por una razón aldosterona/cortisol >4 veces a la observada en la vena

suprarrenal contralateral bajo infusión de ACTH (20). Este examen requiere experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal. En nuestro grupo sugerimos realizarlo solamente en casos de adenomas bilaterales con intención de cura quirúrgica, considerando la baja disponibilidad, costos y/o experiencia del procedimiento.

Imágenes funcionales. El objetivo de este estudio es demostrar visualmente un aumento de producción adrenal de aldosterona en las glándulas suprarrenales utilizando distintos radio trazadores.

-PET/CT 11C-metomidato. Se utiliza metomidato, que es un inhibidor de las enzimas suprarrenales. En su forma metilada y unida a un radiotrazador, alcanza una exactitud diagnóstica del 72% para el diagnóstico de adenomas funcionantes²¹.

-PET/CT 68Ga-pentixafor. Es una técnica de imagen funcional de reciente desarrollo, confiable y no invasiva, que demuestra alta precisión en la clasificación de PA. Ha demostrado una concordancia del 81% con expresión de *CYP11B2* en la biopsia adrenal²².

TRATAMIENTO DEL HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO

El objetivo es evitar la morbimortalidad asociada a la fisiopatología del HAP, normalizar la presión arterial, el potasio, la renina y el daño cardiovascular. La estrategia depende del subtipo etiológico. De esta manera, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA o en HAP que lateraliza. Se prefiere la vía laparoscópica

dado que presenta menos complicaciones, días de hospitalización y la recuperación es más breve. La corrección quirúrgica del HAP normaliza la presión arterial en un 50% de los casos y mejora el control en la mayoría de los pacientes. En los pacientes con HAP de larga duración, se desencadenan otros mecanismos de daño que determinan una respuesta parcial frente a la suprarrenalectomía²³.

El tratamiento con antagonistas del MR es la terapia de elección en HAP no lateralizado o cuando se decide terapia médica por otros motivos²⁴. La espironolactona, un antagonista del receptor de aldosterona, es la droga más utilizada. La dosis recomendada es 50-200 mg al día, con el objetivo de normalizar la presión arterial, la kalemia y la renina. Los efectos adversos potenciales son ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales por su efecto a nivel de receptores androgénicos (especialmente en dosis alta). La eplerenona es otro antagonista selectivo de los MR que no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona, aunque es de menor potencia y se utiliza 2 veces en el día. Recientemente, se encuentra disponible en Chile la finerenona, un antagonista no esterooidal del MR 10 veces más potente que eplerenona. Tiene menor incidencia de hiperkalemia y ha demostrado su utilidad en disminuir albuminuria en la nefropatía diabética, sin embargo, existen escasos estudios clínicos en pacientes con HAP²⁵.

El seguimiento clínico debe ser periódico (3 a 6 meses) mediante la medición de presión arterial y monitorización de efectos secundarios. Para corregir la fisiopatología asociada al HAP, es importante normalizar los niveles de renina (actividad de renina plasmática >1 ng/ml/h o renina cuantitativa >10 μ UI/ml) al igual que el potasio y la presión arterial. Esto ha sido confirmado por estudios prospectivos donde la normalización de renina se asocia a un curso clínico similar a hipertensos esenciales con menos efectos cardiovasculares en comparación con aquellos pacientes en quienes no se logra este objetivo^{26,27}.

En los casos de hiperaldosteronismo familiar tipo I, la terapia recomendada es con glucocorticoides. Usualmente se utiliza dexametasona a bajas dosis entre 0,125-0,5 mg/día. Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona, la que suele combinarse con un bloqueador de MR para reducir la dosis de glucocorticoides, minimizando sus efectos secundarios. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobredosificación¹².

OTRAS FORMAS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL MINERALOCORTICOIDE

Déficit de 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11- β -HSD2). El cortisol es un mediador importante de la presión ar-

terial. Normalmente, el metabolismo del cortisol está regulado por la enzima 11- β -HSD2 que inactiva el cortisol transformándolo en su metabolito inactivo (cortisona). En condiciones normales, la actividad de 11- β -HSD2 ocurre principalmente en el riñón y el colon, donde se expresa el MR (figura 2). Esta enzima protege de manera constitutiva al MR de ser activado por cortisol, el cual circula en mayores concentraciones que la aldosterona y tiene gran afinidad por el MR. La falta de esta enzima causa una enfermedad llamada Exceso Aparente de Mineralocorticoides Clásico (AME, por sus siglas en inglés), un cuadro grave que inicia en los primeros años de vida y se caracteriza por peso bajo al nacer, hipertensión severa, alcalosis hipokalémica, falla de medro y nefrocalcinosis^{28,29}. El manejo de esta condición es con glucocorticoides y/o antagonistas de MR. Una deficiencia parcial en la actividad de la 11- β -HSD2 o AME no clásico, puede verse como resultado de variantes patogénicas heterocigotas del gen que codifica la enzima 11- β -HSD2, por alteraciones epigenéticas, polimorfismos o inhibidores exógenos como el regaliz, o endógenos como la enfermedad renal crónica. La presentación clínica es más sutil y puede verse en hipertensión de inicio temprano antes de los 30 años que no responde adecuadamente a terapia convencional asociado a niveles bajos de renina. La actividad de 11- β -HSD2 se mide utilizando relación cortisol/cortisona en suero o en orina de 24 h. En un estudio en población chilena, un 7% de los pacientes hipertensos esenciales estudiados tuvieron algún grado de deficiencia parcial de la actividad de la enzima 11- β -HSD2²⁸. Estos pacientes pueden ser potencialmente tratados bloqueando el MR con el objetivo de normalizar la presión arterial, kalemia y renina (actividad de renina plasmática >1 ng/ml/h o renina cuantitativa >10 μ UI/ml)³⁰.

Síndrome de Cushing. Desde el punto de vista clínico, el hipercortisolismo puede presentarse con un espectro variable de manifestaciones que incluyen hipertensión arterial, obesidad central, intolerancia a la glucosa o diabetes, debilidad muscular proximal, osteoporosis, trastornos del ánimo y signos cutáneos como fragilidad, equimosis o estrías violáceas. Una forma particularmente relevante de hipercortisolismo es la inducida por glucocorticoides exógenos, que representa la causa más frecuente de síndrome de Cushing. En estos casos, la exposición prolongada a niveles suprafisiológicos de cortisol satura la actividad de la enzima 11- β -HSD2 determinando activación del MR por cortisol e hipertensión arterial.

Hiperplasia suprarrenal congénita - formas hipertensivas. Algunas formas infrecuentes de hiperplasia suprarrenal congénita cursan con hipertensión arterial. La deficiencia de 11- β -hidroxilasa se presenta en <5% de estos casos y se genera por variantes patogénicas en el gen *CYP11B1*. La deficiencia de esta enzima suprime la conversión de deoxicortisol a cortisol. Como consecuencia existe una elevación de ACTH, la cual estimula la

esteroidogénesis suprarrenal elevando los niveles de deoxicorticosterona (DOC). Este mineralocorticoide se encuentra previo al bloqueo enzimático y su acumulación genera hipertensión arterial por su actividad en el MR, y consiguiente supresión de renina y aldosterona. Otra forma, la deficiencia de 17-hidroxilasa, es causada por una falla en el citocromo P450c17, enzima que tiene actividad de 17-hidroxilasa y 17,20-liasa. Al igual que en la deficiencia de 11-β-hidroxilasa, en esta condición baja el cortisol y aumenta ACTH y DOC pero también existe falta de esteroides sexuales, lo que se manifiesta con hipogonadismo e HTA mineralocorticoidea³¹.

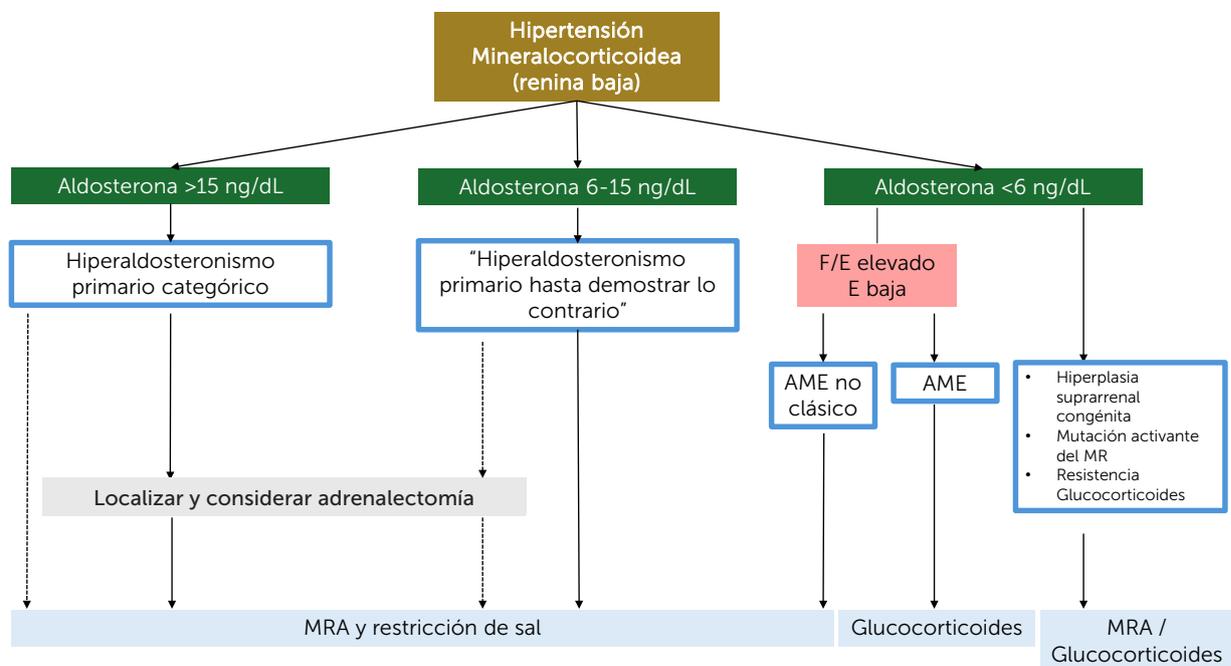
Diagnóstico diferencial

Síndrome de Liddle. Este es un síndrome causado por una variante patogénica en el gen que codifica para el canal epitelial renal de sodio (ENaC, por sus siglas en inglés). Como resultado, se produce una activación constitutiva del canal, llevando a una mayor reabsorción tubular de sodio y agua. El patrón de herencia es autosómico dominante y causa un cuadro de hipertensión severa

de inicio temprano, hipokalemia y niveles suprimidos de renina y aldosterona. Este desorden responde a inhibidor del ENaC como el triamterene o amiloride, pero no a espironolactona. Existen reportes de resultados favorables luego de trasplante renal, lo cual resulta en normalización de la presión arterial y de las alteraciones hidroelectrolíticas³¹.

CONCLUSIÓN

La hipertensión mineralocorticoidea es frecuente y debe sospecharse en todo paciente hipertenso, pero especialmente en aquellos con hipertensión arterial resistente, con hipokalemia o de inicio joven asociado a otras condiciones. Su importancia radica en la mayor morbimortalidad asociada, producto del efecto deletéreo de la activación del receptor mineralocorticoideo en los tejidos blancos. El estudio debe iniciar con la medición de aldosterona plasmática y renina cuantitativa y el manejo depende de la causa específica, pero el objetivo siempre es normalizar la presión arterial, kalemia y los niveles de renina. Un resumen del enfrentamiento actual se presenta en la figura 3.



Abreviaciones: MRA: antagonista del receptor mineralocorticoideo; F/E: razón cortisol/cortisona; E: cortisona; AME: exceso aparente de mineralocorticoides.

Figura 3. Enfrentamiento práctico de la hipertensión mineralocorticoidea.

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamientos: FONDECYT 1212006, 1190419, Anillo ACT 210039.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
- Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(10):578-589. doi: 10.1038/s41574-020-0382-4.
- Conn JW. Presidential address. I. Painting background. II. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med.* 1955;45(1):3-17.
- Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(1):10-20. doi: 10.7326/M20-0065.
- Brown JM, Honzel B, Tsai LC, Milks J, Neibuhr YM, Newman AJ, et al. Characterizing the Origins of Primary Aldosteronism. *Hypertension.* 2025;82(2):306-318. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.24153.
- Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003;42(2):161-165. doi: 10.1161/01.HYP.0000079505.25750.11.
- Baudrand R, Guarda FJ, Fardella C, Hundemer G, Brown J, Williams G, et al. Continuum of Renin-Independent Aldosteronism in Normotension. *Hypertension.* 2017;69(5):950-956. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08952.
- Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.* 2018;39(6):1057-1088. doi: 10.1210/er.2018-00139.
- Nishimoto K, Tomlins SA, Kuick R, Cani AK, Giordano TJ, Hovelson DH, et al. Aldosterone-stimulating somatic gene mutations are common in normal adrenal glands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(33):E4591-9. doi: 10.1073/pnas.1505529112.
- Nanba K, Vaidya A, Williams GH, Zheng I, Else T, Rainey WE. Age-Related Autonomous Aldosteronism. *Circulation.* 2017;136(4):347-355. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028201.
- Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y, et al. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. *J Endocr Soc.* 2017;1(7):787-799. doi: 10.1210/je.2017-00134.
- Mulatero P, Scholl UI, Fardella CE, Charmandari E, Januszewicz A, Reincke M, et al. Familial hyperaldosteronism: an European Reference Network on Rare Endocrine Conditions clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol.* 2024;190(4):G1-G14. doi: 10.1093/aje/nd041.
- Turcu AF, Nhan W, Grigoryan S, Zhang L, Urban C, Liu H, et al. Primary Aldosteronism Screening Rates Differ with Sex, Race, and Comorbidities. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(14):e025952. doi: 10.1161/JAHA.122.025952.
- Jaffe G, Gray Z, Krishnan G, Stedman M, Zheng Y, Han J, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism in Resistant Hypertension: A Cohort Study. *Hypertension.* 2020;75(3):650-659. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14359.
- Hundemer GL, Imsirovic H, Vaidya A, Yozamp N, Goupil R, Madore F, et al. Screening Rates for Primary Aldosteronism Among Individuals With Hypertension Plus Hypokalemia: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Hypertension.* 2022;79(1):178-186. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18118.
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178. Erratum in: *Eur Heart J.* 2025;46(14):1300. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf031.
- Maciel AAW, Freitas TC, Fagundes GFC, Petenuci J, Vilela LAP, Brito LP, et al. Intra-individual Variability of Serum Aldosterone and Implications for Primary Aldosteronism Screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):1143-1153. doi: 10.1210/clinem/dgac679. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):e204. doi: 10.1210/clinem/dgad012.
- Funder J. Primary aldosteronism. *Trends Cardiovasc Med.* 2022;32(4):228-233. doi: 10.1016/j.tcm.2021.03.005.
- Buffolo F, Pecori A, Reincke M, Outland M, Veglio F, Schwarzlmüller P, et al. Long-Term Follow-Up of Patients With Elevated Aldosterone-to-Renin Ratio but Negative Confirmatory Test: The Progression of Primary Aldosteronism Phenotypes. *Hypertension.* 2024;81(2):340-347. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21983.
- Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism - a multidimensional syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(11):665-682. doi: 10.1038/s41574-022-00730-2.
- Chen Cardenas SM, Santhanam P. 11C-metomidate PET in the diagnosis of adrenal masses and primary aldosteronism: a review of the literature. *Endocrine.* 2020;70(3):479-487. doi: 10.1007/s12020-020-02474-3.
- Zuo R, Liu S, Ren X, Li W, Xia Z, Xu L, et al. Typing diagnostic value of 68Ga-pentixafor PET/CT for patients with primary aldosteronism and unilateral nodules. *Endocrine.* 2025;87(1):314-324. doi: 10.1007/s12020-024-04024-7.
- Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, et al.; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(9):689-699. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30135-3.
- Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Quiñones P, Baudrand R, Uslar T, Delgado J, et al. Primary Aldosteronism in a Hispanic Cohort: Responses to Mineralocorticoid Receptor Antagonism and Remission in a Case. *Am J Hypertens.* 2025;38(6):354-360. doi: 10.1093/ajh/hpaf020.
- Uslar T, Sanfuentes B, Muñoz I, Vaidya A, Baudrand R. Real-world outcomes of finerenone in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(5):K50-K53. doi: 10.1093/aje/nd099.
- Yang J, Burrello J, Goi J, Reincke M, Adolf C, Asbach E, et al. Outcomes after medical treatment for primary aldosteronism: an international consensus and analysis of treatment response in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(2):119-133. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00308-5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(3):e6. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00021-X.
- Hundemer GL, Curhan GC, Yozamp N, Wang M, Vaidya A. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):51-59. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30367-4.
- Tapia-Castillo A, Baudrand R, Vaidya A, Campino C, Allende F, Valdivia C, et al. Clinical, Biochemical, and Genetic Characteristics of "Nonclassic" Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):595-603. doi: 10.1210/je.2018-01197. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1679. doi: 10.1210/je.2019-00504.
- Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Baudrand R, Fardella CE. Classic and Nonclassic Apparent Mineralocorticoid Excess Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz315. doi: 10.1210/clinem/dgaa272. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1934. doi: 10.1210/clinem/dgaa272.
- Carvajal CA, Tapia-Castillo A, Uslar T, Fardella CE. Apparent Mineralocorticoid Excess. In: Caprio M, Fernandes-Rosa FL, ed. *Hydro Saline Metabolism* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 1-34. (Endocrinology). doi: 10.1007/978-3-030-44628-4_11-1.
- Baudrand R, Vaidya A. The Low-Renin Hypertension Phenotype: Genetics and the Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):546. doi: 10.3390/ijms19020546.



REVISIÓN / REVIEW

Diabetes: concepto e implicancias

Diabetes: concept and implications

Rodolfo Lahsen, MD^a✉

^a Centro de Diabetes Adultos, Departamento de Medicina Interna, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 27/04/2025

Aceptado: 07/08/2025

Keywords:

Diabetes; Obesity; Type 2 Diabetes; Healthy Lifestyle; Metformin; Incretins; GLP-1 Receptor Agonists; SGLT2 Inhibitors; Metabolic Surgery.

Palabras clave:

Diabetes; Obesidad; Diabetes; Diabetes tipo 2; Estilo de Vida Saludable; Metformina; Incretinas; Agonistas del Receptor de GLP-1; Inhibidores de SGLT2; Cirugía Metabólica.

RESUMEN

La presente revisión tiene por objetivo el concientizar e ilustrar al médico sobre el concepto, etiopatogenia y generalidades del tratamiento de la diabetes. El concepto de diabetes se fundamenta en las epidemias gemelas de obesidad y diabetes. Ante un balance calórico positivo, la incapacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse condiciona el depósito de grasa visceral y ectópica, lo que favorece los fenómenos de lipotoxicidad e inflamación, los cuales causan insulinorresistencia a nivel hepático y muscular. En etapas iniciales, la célula beta pancreática compensa esta insulinorresistencia con hiperinsulinemia, sin embargo, la lipotoxicidad e inflamación gatillan la apoptosis beta celular. Esto dificulta la compensación, apareciendo de esta forma la hiperglicemia, primero en rango de prediabetes, y luego franca diabetes. Por otro lado, la lipotoxicidad e inflamación afectan a otros órganos y sistemas, como el corazón, sistema circulatorio y riñones, los cuales a su vez son blanco de las complicaciones propias de la diabetes, constituyendo de esta forma el síndrome metabólico-cardio-renal. La reducción de peso mediante el estilo de vida saludable, el eventual uso de fármacos antidiabéticos que producen disminución de peso y procedimientos intervencionales endoscópicos o quirúrgicos permiten disminuir la morbilidad y mortalidad de la diabetes.

ABSTRACT

The purpose of this review is to raise awareness and educate physicians about the concept, pathogenesis, and general aspects of diabetes treatment. The concept of diabetes is based on the twin epidemics of obesity and diabetes. Given a positive caloric balance, the inability of subcutaneous adipose tissue to expand leads to the deposition of visceral and ectopic fat, which favors lipotoxicity and inflammation, causing insulin resistance in the liver and muscle. At early stages, pancreatic beta cells compensate insulin resistance with hyperinsulinemia. However, lipotoxicity and inflammation trigger beta cell apoptosis, rendering them unable to compensate, resulting in hyperglycemia, first in the prediabetic range and later, full-blown diabetes. Furthermore,

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: rlahsen@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.010>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



lipotoxicity and inflammation affect other organs and systems, such as the heart, circulatory system, and kidneys, which in turn are targets for the complications of diabetes, thus constituting a metabolic-cardio-renal syndrome. Weight loss through a healthy lifestyle, the eventual use of antidiabetic drugs that produce weight loss, and endoscopic or surgical interventional procedures, can reduce the morbidity and mortality associated with diabetes.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión tiene como objetivo concientizar tanto al médico endocrinólogo, cuya práctica se centra no únicamente en la obesidad y patologías metabólicas asociadas, como al médico no especialista que debe enfrentar estas condiciones, sobre las epidemias gemelas de diabetes y obesidad de las cuales hemos sido testigos los últimos 30 años, las cuales se fusionan, en un juego de palabras, de una manera operacional y didáctica en el concepto de diabetes. Se revisan asimismo la etiopatogenia común entre diabetes y obesidad y las opciones terapéuticas tanto no farmacológicas como farmacológicas disponibles actualmente en Chile.

CONCEPTO DE DIABESIDAD

Origen de la definición

El término “diabetes” fue utilizado originalmente por Sims en la década de 1970 para referirse a la asociación reversible entre el sobrepeso experimental en humanos y la alteración de la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, cobró interés a partir de la primera década de este siglo con la Dra. Francine Kaufman, quien destacó el comportamiento como epidemias gemelas de la obesidad y la diabetes tanto en la población general como en el individuo¹.

Antecedentes epidemiológicos

La prevalencia de obesidad ha aumentado en forma casi exponencial en todo el mundo en los últimos 50 años, siendo este aumento más acelerado en los países en desarrollo. La mayor prevalencia de obesidad se asocia no solamente con un aumento en la prevalencia de diabetes, sino también de dos graves comorbilidades; la hipertensión arterial y la dislipidemia. En Chile la prevalencia de diabetes se ha triplicado entre 2003 y 2017, pasando de un 4,2% a un 12,3%². En cuanto a la diabetes propiamente tal, su prevalencia es del 5,7%, lo que refleja que el 55% de las personas con diabetes presentan obesidad³.

Obesidad subcutánea vs. obesidad visceral

La estimación de la obesidad mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) no siempre refleja el riesgo de morbilidad y mortalidad de un individuo, y un ejemplo de esto se observa en los pacientes con enfermedad coronaria, en quienes la mortalidad es similar entre individuos normopeso y con obesidad mórbida, siendo menor en individuos con sobrepeso y obesidad no mórbida⁴.

La distribución de los depósitos de tejido adiposo ha sido reconocido como un factor clave en el riesgo de morbimortalidad asociado a la obesidad. Ante un balance calórico positivo, la capacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse se asocia a un mínimo o ausente depósito de grasa en otros tejidos, con un perfil metabólico favorable. Sin embargo, cuando el tejido subcutáneo no es capaz de expandirse ocurre el depósito de grasa visceral intraabdominal y ectópica, en distintos órganos y tejidos, como hígado, músculo esquelético, páncreas y epicardio, resultando en un perfil metabólico alterado e indicativo de un riesgo cardio-metabólico elevado: insulinoresistencia, dislipidemia, inflamación crónica subclínica, alteraciones neurohormonales, desregulación metabólica y disfunción endotelial⁵. En el primer caso, se constituye lo que se ha denominado obesidad metabólicamente saludable, cuya definición más aceptada es la presencia de un IMC igual o mayor a 30 kg/m² en ausencia del síndrome metabólico⁶. En el segundo, se favorece la aparición de la insulinoresistencia, la prediabetes, la diabetes y, en último término, la enfermedad cardiovascular y renal.

Obesidad visceral e insulinoresistencia

En comparación con el tejido adiposo subcutáneo, el tejido adiposo visceral libera o expresa en forma aumentada una serie de factores, como ácidos grasos libres, citoquinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6)), proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP) y, el inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), entre otros, lo cual favorece los fenómenos de lipotoxicidad, inflamación, dislipidemia y un estado protrombótico⁷.

La “primera estación” de estos fenómenos de lipotoxicidad e inflamación la constituye el hígado, donde la llegada de los ácidos grasos libres junto con promover el depósito de triglicéridos produce un bloqueo a nivel post receptor de insulina, disminuyendo la respuesta de este órgano a la acción de la hormona, lo cual se manifiesta como enfermedad hepática esteatótica asociada a disfunción metabólica, hiperinsulinemia y eventualmente hiperglicemia de ayunas. Por otro lado, el depósito de triglicéridos hepáticos se asocia a la producción de partículas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) grandes, las cuales al ser metabolizadas mediante la enzima CETP producen un mayor catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la formación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, altamente aterogénicas⁸. Algo similar ocurre en el músculo, donde los ácidos grasos libres y citoquinas proinflamatorias también

producen un bloqueo a nivel post receptor de insulina, lo cual se traduce en la no traslocación del transportador de glucosa transportador de glucosa-4 (GLUT-4) desde el citoplasma hacia la superficie celular y manifestándose como hiperinsulinemia y eventualmente hiperglicemia post prandial o post carga⁹.

La respuesta de las células beta pancreáticas ante la insulinoresistencia hepática y/o muscular es un aumento inicial en su función y su masa, lo cual está mediado por señales provenientes del tejido adiposo, hígado, intestino y sistema nervioso central¹⁰. Esta respuesta hiperinsulinémica es por un lado beneficiosa, ya que permite mantener la normoglicemia en etapas iniciales, pero por otro lado es deletérea, ya que aumenta la reabsorción tubular renal de sodio y el tono simpático, produciendo a su vez un aumento de la presión arterial¹¹.

La asociación de elementos clínicos y de laboratorio, como la obesidad de predominio visceral o abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL bajo) e hiperglicemia constituye lo que se conoce como el síndrome metabólico¹².

Insulinoresistencia y diabetes

Paralelamente al depósito de triglicéridos hepáticos ocurre el depósito de triglicéridos intrapancreáticos¹³, el cual gatilla la apoptosis de las células beta, siendo éstas incapaces de mantener la hiperinsulinemia compensatoria y apareciendo de esta forma la hiperglicemia, primero en rango de prediabetes y luego en rango de franca diabetes¹⁴. La tabla 1 muestra los puntos de corte para diagnosticar diabetes y prediabetes¹⁵. Taylor y colaboradores, en el Reino Unido, basados en estudios de imágenes, han propuesto la hipótesis de los "ciclos gemelos" para explicar la etiopatogenia de la diabetes tipo 2: ante un balance calórico positivo la acumulación de triglicéridos en el hígado y el páncreas se asocia a insulinoresistencia, hiperinsulinemia y finalmente hiperglicemia¹⁶.

En pacientes con síntomas sugerentes de diabetes basta solo una glicemia al azar >200 mg/dl para hacer el diagnóstico. En todos los otros casos se requieren dos exámenes alterados para el diagnóstico, ya sea en la misma muestra o en muestras distintas¹.

IMPLICANCIAS DE LA DIABESIDAD

Pronóstico de la diabetes: complicaciones macro y microvasculares

La obesidad de predominio visceral, que lleva a la insulinoresistencia hepática y muscular, que es compensada con hiperinsulinemia y se acompaña de la dislipidemia aterogénica e hipertensión arterial, es decir, lo que entendemos como síndrome metabólico, se asocia a un riesgo cerca de 1,5 veces mayor de enfermedad coronaria, infarto agudo al miocardio y accidente cerebrovascular¹⁷. Además, la hiperglicemia que aparece producto de la claudicación de las células beta prácticamente duplica este riesgo ya aumento de eventos macrovasculares y gatilla un aumento en el riesgo de complicaciones microvasculares, propias de la hiperglicemia, como la retinopatía, nefropatía y neuropatía diabéticas¹⁸.

No es de extrañar, por tanto, que al diagnóstico de la diabetes tipo 2 cerca de un 20% de los pacientes presenten ya alguna manifestación de enfermedad cardiovascular y un porcentaje similar presenten alguna manifestación de enfermedad renal crónica¹⁹. Tampoco sorprende que, tras pocos años de evolución, tres cuartas partes de los pacientes presenten un riesgo cardiovascular alto o muy alto²⁰ y la mitad de los pacientes presenten enfermedad renal crónica, ya sea por una tasa de filtración glomerular reducida o bien una excreción urinaria de albúmina aumentada²¹.

Las complicaciones cardiovasculares y renales constituyen, por un lado, la macro y microangiopatía diabética propiamente tales, pero pueden originarse por lipotoxicidad e inflamación directa en estos órganos de forma independiente de la diabetes, configurando lo que se conoce actualmente como el síndrome metabólico-cardio-renal, que se esquematiza en la figura 1²².

De acuerdo con un análisis prospectivo de la Segunda Encuesta Nacional de Salud de Chile, la diabetes propiamente tal aumenta en un 37% el riesgo de mortalidad general²³.

La enfermedad cardiovascular y renal en la diabetes son por un lado complicaciones crónicas de la enfermedad (macro y microvascular respectivamente) pero también son el resultado de la lipotoxicidad e inflamación.

Criterio y grado de alteración	Normal	Prediabetes	Diabetes
Glicemia en ayunas	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	≥126 mg/dl
Glicemia postcarga 120 minutos	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	≥200 mg/dl
HbA1c	<5,7%	5,7 - 6,4%	≥6,5%

Abreviaturas: HbA1c: hemoglobina glicada A1c.

Tabla 1. Puntos de corte para diagnosticar diabetes y prediabetes.

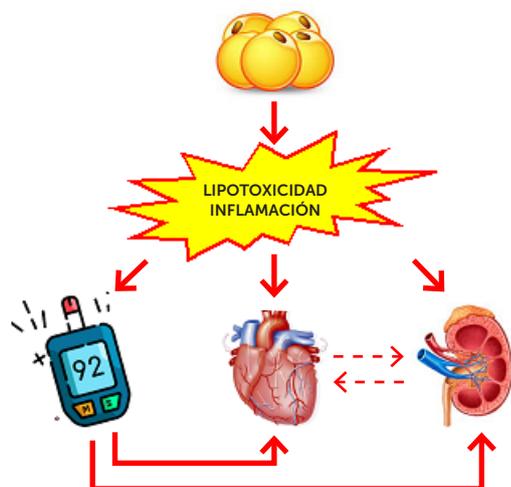


Figura 1. Concepto de síndrome metabólico-cardio-renal.

La lipotoxicidad e inflamación derivadas de la obesidad sumadas a la hiperglicemia secundaria a la diabetes constituyen el síndrome metabólico cardio renal en la diabetes.

Adaptado de Ndumele, et al. (2023)²².

TRATAMIENTO

La reducción de un 5 a 10% del peso corporal se asocia a una reducción del 30% del tejido adiposo visceral, lo cual disminuye la lipotoxicidad e inflamación y mejora la sensibilidad a la insulina, la dislipidemia aterogénica, disminuye el estado protrombótico y la disfunción endotelial, todo lo cual se traduce en un menor riesgo cardiovascular²⁴. Desde la perspectiva de la diabetes, las opciones terapéuticas disponibles son el estilo de vida saludable, el uso de medicamentos antidiabéticos que producen una reducción en el peso corporal, y los procedimientos intervencionales ya sean endoscópicos o quirúrgicos.

Estilo de vida saludable

Datos del Programa de Prevención de Diabetes de los EE.UU. muestran que por cada kg de peso que se pierde disminuye en un 16% el riesgo de diabetes, siendo el riesgo mínimo con reducciones de 10 kg o más²⁵. En el caso de la diabetes ya diagnosticada, tanto la remisión parcial (a estados pre diabéticos, sin uso de medicamentos) como la completa (a normoglicemia, sin uso de medicamentos) son proporcionales a la reducción de peso. Una reducción de menos del 10% en el peso se asocia a un 5% de remisión parcial, siendo ésta de casi un 50% con una reducción de peso entre un 10 y un 19%, casi un 70% con una reducción de peso entre un 20 y un 29% y casi un 90% con una reducción de peso de un 30% o más. En cuanto a la remisión completa, ésta es de casi un 50% con una reducción de peso entre un 20 y un 29% y de casi un 80% con una reducción de peso de un 30% o más²⁶. El beneficio de la reducción de peso tanto en la prevención como en el tratamiento y eventual remisión de la diabetes puede explicarse por la reversibilidad de los ciclos gemelos postulado por Taylor et al.:

un balance isocalórico posterior a una reducción sustancial en el peso disminuye la lipotoxicidad en el hígado y en el páncreas, mejorando la insulinosensibilidad, disminuyendo la hiperinsulinemia y normalizando los niveles de glucosa en plasma¹⁶. Estudios funcionales y de imágenes muestran una recuperación del volumen pancreático y un aumento en la producción de insulina, similares a sujetos normales²⁷.

Es importante tener en cuenta que la reducción de peso lograda en los estudios de prevención de diabetes es mayor a la reportada en la práctica habitual, y en ambos casos va disminuyendo en el tiempo: en los estudios de prevención de diabetes se observa una reducción de entre 4,4 y 7,4 kg al año, 4,2 kg a los tres años y 2,1 kg a los cinco años, mientras que en los estudios de vida real es de entre 1,4 y 5,1 kg al año y 1,4 kg a los tres años²⁸. En individuos con diabetes que ingresaron a un programa de estilo de vida saludable para prevenir eventos cardiovasculares, se reduce el peso corporal y la circunferencia de cintura, aumenta la actividad física, y disminuye la hemoglobina glicada A1c (HbA1c) al año, tendiendo luego a acercarse al grupo control hacia los diez años de seguimiento²⁹. Si bien la reducción de peso puede ser difícil de mantener, en estudios diseñados para evaluar la remisión de la diabetes (definida como una HbA1c menor a 6,5% sin el uso de fármacos por al menos dos meses) se observa una relación lineal entre la reducción de peso lograda y la remisión de la diabetes, sin embargo, una proporción de pacientes, si bien menor (14%), bajó más de 15 kg en un año sin lograr la remisión de la enfermedad³⁰.

El hecho que la reducción de peso no siempre ocurre, si ocurre puede ser transitoria, y si es persistente puede no lograr la remisión de la diabetes junto con la mejoría en los otros parámetros metabólicos, puede hacer necesario recurrir al uso coadyuvante de fármacos.

Fármacos

Durante muchos años no se dispuso más que de la insulina, sulfonilureas y metformina para el tratamiento de la diabetes, siendo los efectos adversos más comunes en las dos primeras el aumento en el peso corporal y las hipoglicemias. En los últimos 20 años han aparecido nuevos fármacos con un efecto neutro o incluso favorable en el peso. Los fármacos que han cobrado relevancia en el tratamiento de la diabetes son aquellos inicialmente destinados a disminuir la hiperglicemia sin producir aumento en el peso e idealmente produciendo una reducción de éste.

Metformina

La metformina o dimetilbiguanida ejerce su acción principalmente al activar la enzima AMP quinasa, la cual incrementa la insulinosensibilidad en el hígado y la captación de glucosa por el músculo, disminuyendo también los depósitos de triglicéridos hepáticos³¹. Si bien no es considerada un fármaco antiobesidad, la metformina produce una reducción modesta (4%) en el peso y el IMC, sin dis-

minuir la masa magra, pero si una reducción de un 15% en el tejido adiposo visceral, en un seguimiento a seis meses en personas con diabetes³². Una publicación más reciente del Programa de Prevención de Diabetes de los EE.UU. ha mostrado que aquellos individuos que disminuyen su peso en más de un 5% logran mantenerlo, en un seguimiento a 15 años, si se mantienen con el medicamento, no así los individuos de los grupos de cambios intensivos en el estilo de vida y el grupo placebo³³.

Como beneficio adicional, individuos con esteatohepatitis que reciben metformina mejoran sus niveles de transaminasas, mejoran la infiltración grasa ecográfica y mejoran algunos parámetros en la biopsia hepática en comparación con un grupo con manejo dietario³⁴.

El principal respaldo para el uso masivo de este fármaco en personas con diabetes y obesidad lo constituye el estudio prospectivo inglés sobre diabetes UKPDS, que incluyó a 4 209 individuos con diabetes tipo 2 recién diagnosticada. Aun cuando metformina logró un control metabólico similar a las otras terapias (insulina y sulfonilureas), se asoció a una reducción significativa de 42% en muertes por diabetes, 36% en mortalidad general y 39% en infarto de miocardio, reducciones no observadas con las otras terapias³⁵.

Terapias basadas en incretinas

El término "incretina" (*INtestinal seCRETion INSulin*) fue acuñado en 1922 por LaBarre, para referirse a la respuesta insulínica tras el aporte de glucosa oral, asumiendo que el intestino producía insulina. Hoy sabemos que las terapias basadas en incretinas producen un aumento en los niveles de enteropéptidos, especialmente el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), liberado por las células L del íleon distal y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP), liberado por las células K del duodeno y yeyuno proximal. Ambos estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y promueven la expansión de su masa celular, observándose en la diabetes tipo 2 una respuesta conservada a GLP-1 pero con una secreción disminuida, y una respuesta defectuosa a GIP, pero con una secreción conservada. GLP-1, además, inhibe la secreción de glucagón, el vaciamiento gástrico, y a nivel central inhibe la ingesta alimentaria promoviendo de esta forma la reducción de peso. Ambos péptidos son inactivados por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), que se expresa a nivel endotelial³⁶.

Se dispone actualmente en Chile de dos familias de fármacos con efecto incretina: los agonistas del receptor de GLP-1 y los inhibidores de la enzima DPP-4. Los niveles de GLP-1 obtenidos con los agonistas del receptor son del orden de los 60 a 90 pmol/l, mientras que con los inhibidores de DPP4 son alrededor de 15 pmol/l³⁷, por lo que su eficacia antidiabética, su efecto en el peso y también sus efectos adversos (principalmente digestivos) son mayores para los agonistas de GLP-1.

Los primeros reportes de una reducción significativa en el peso corporal con agonistas de GLP-1 muestran una disminución de entre 3,0 y 3,5 kg con las dosis antidiabéticas³⁸, observándose una respuesta mayor, dosis-dependiente, de hasta 10 kg, con las dosis mayores, antiobesidad³⁹.

Se observa, asimismo, un beneficio en individuos con esteatosis hepática: los agonistas de GLP-1 han demostrado disminución de transaminasas y mejoría objetiva en la biopsia hepática⁴⁰.

A diferencia del UKPDS, realizado en pacientes con reciente diagnóstico, los estudios de resultados cardiovasculares con agonistas de GLP-1 han sido desarrollados en pacientes con diabetes de larga data, con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida, mostrando el primer estudio publicado, con liraglutida, una disminución de un 13% en el resultado primario, de un 22% en la mortalidad cardiovascular y de un 13% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁴¹. Resultados similares fueron también observados en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida, en que dulaglutida mostró una reducción de 12% en el resultado cardiovascular compuesto y un 24% en el accidente cerebrovascular no fatal⁴². En estudios más recientes, en pacientes con enfermedad cardiovascular y renal establecida, semaglutida de administración subcutánea demostró una reducción de un 24% en el resultado compuesto de progresión de la enfermedad renal crónica, muerte cardiovascular y muerte renal⁴³. Semaglutida oral también logró una reducción de un 21% en el resultado primario cardiovascular y de un 49% en la muerte cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular previa⁴⁴.

Inhibidores del cotransportador tubular renal de sodio-glucosa (SGLT2)

Los inhibidores de la proteína transportadora de sodio y glucosa 2 (SGLT2) son fármacos análogos de la florizina, molécula aislada en 1835 desde la corteza del manzano. A comienzos de siglo XX se observó que florizina provocaba glucosuria, polidipsia y reducción de peso en animales sanos y en la década de 1980 se observó que florizina normalizaba los niveles de glucosa en sangre en animales sometidos a una pancreatectomía del 90%. Los inhibidores de SGLT2 producen una inhibición del cotransportador de sodio y glucosa en los túbulos proximales renales, disminuyendo la reabsorción renal de glucosa y sodio⁴⁵.

La acción antidiabética de los inhibidores de SGLT2 es independiente de la acción de la insulina, siendo muy eficaces en el manejo de la hiperglicemia. La glucosuria, por otro lado, contribuye a una reducción de entre 3 y 4 kg de peso. Estudios de imágenes han evidenciado una reducción en la esteatosis y volumen hepático, tejido adiposo visceral y subcutáneo abdominal tras el uso de estos fármacos⁴⁶. Estudios histológicos han mostrado resultados

muy promisorios en la mejoría de distintas alteraciones observadas en el daño hepático crónico en personas con diabetes⁴⁷.

Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca y sin diabetes, muestran una disminución en el riesgo de desarrollar diabetes de entre un 15 y un 30%^{48,49}.

Al igual que los estudios con agonistas de GLP-1, los estudios de resultados cardiovasculares con inhibidores de SGLT2 han sido desarrollados en pacientes con diabetes de larga data, con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular y renal establecida, mostrando el primer estudio publicado, con empagliflozina, una disminución de un 14% en el resultado primario, de un 38% en la mortalidad cardiovascular y de un 35% en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca⁵⁰, y una disminución de un 39% en la aparición o empeoramiento de la nefropatía⁵¹.

Nuevas terapias

En un futuro cercano, en Chile contaremos con nuevas presentaciones y fármacos para el tratamiento de la diabetes, como son semaglutida (agonista de GLP-1) en dosis altas de hasta 2,4 mg semanales y tirzepatide (agonista de GLP-1 y GIP), los cuales logran una reducción de peso de entre un 15 y un 20% el primero y entre un 20 y un 25% el segundo⁵².

Procedimientos intervencionales

Distintos procedimientos quirúrgicos, ya sean restrictivos, malabsortivos o mixtos, han demostrado un porcentaje de remisión de la diabetes mayor al porcentaje de reducción del exceso de peso⁵³, por lo cual se prefiere el término "cirugía metabólica" o "cirugía bariátrica/metabólica" más que "cirugía bariátrica", ya que este último hace alusión solamente a la reducción de peso. Los mecanismos de mejoría de la diabetes luego de la cirugía son numerosos, pero pueden resumirse en reducción de peso por el efecto restrictivo y/o malabsortivo, reducción de la ingesta alimentaria por efecto sobre enteropéptidos como la ghrelina y el péptido YY, y efecto incretina, por aumento de GLP-1 y de GIP. Tanto la reducción en la ingesta como el efecto incretina son mecanismos independientes de la reducción de peso, lo cual respalda el empleo de técnicas específicas ya sean endoscópicas o quirúrgicas, en individuos con diabetes sin obesidad importante⁵⁴. En 2016 fueron publicados por la Asociación Americana de Dia-

betes los resultados de una iniciativa patrocinada por numerosas sociedades científicas del mundo, entre ellas la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes y la Sociedad Chilena de Cirugía Bariátrica y Metabólica, en los cuales se recomienda la cirugía en individuos con diabetes tipo 2 y obesidad clase III, y en aquéllos con obesidad clase II con mal control de su diabetes, y se considera en aquéllos con obesidad clase II y control adecuado de su diabetes y con obesidad clase I y mal control⁵⁵.

CONCLUSIONES

Las epidemias gemelas de obesidad y diabetes se acompañan de una pesada carga de comorbilidades y complicaciones, mediadas fundamentalmente por los fenómenos de lipotoxicidad e inflamación. Ante un balance calórico positivo, un factor clave lo constituye la capacidad o incapacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, produciéndose en este último caso el depósito de grasa visceral y ectópica. Resulta clave, asimismo, lograr un balance de energía negativo en base a un estilo de vida saludable como base del tratamiento de la diabetes.

Por su mecanismo de acción, que no produce hipoglicemias, su efecto beneficioso en el peso corporal y en los depósitos de grasa ectópica, pero especialmente por su beneficio cardiovascular (enfermedad ateromatosa e insuficiencia cardíaca) y renal, la Asociación Americana de Diabetes propone el uso específico de agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2, especialmente en presencia de obesidad. Junto con el control glicémico, de la presión arterial y de los lípidos constituye uno de los cuatro pilares del tratamiento moderno de la diabetes tipo 2. El empleo de estos fármacos, asociados o no a la metformina, produce beneficios tanto en el control glicémico como en el peso corporal, como también reconocida protección cardiovascular y renal, con un perfil de seguridad aceptable, lo cual a la luz de la evidencia es posible afirmar que es un efecto clase tanto para los agonistas de GLP-1 como para los inhibidores de SGLT2.

Estos beneficios, ampliamente demostrados en personas con diabetes, están siendo también observados en personas en estadios previos y en comorbilidades cardiorenales, por lo que con toda seguridad seremos testigos en los próximos años de una expansión en sus indicaciones de uso en la práctica médica.

Conflictos de interés:

En los últimos cinco años he recibido:

- Honorarios por asesorías o conferencias: AstraZeneca, Axon Pharma, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Laboratorio Chile, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Tecnofarma.

- Invitación o apoyo para asistencia a cursos o congresos: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Tecnofarma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haslam D. *Diabesity - a historical perspective: Part I. Diabesity in Pract.* 2012;1(4):141-145.
- MINSAL: Ministerio de Salud de Chile. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2016-2017 Primeros resultados. Disponible en: http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
- Martorell M, Opazo M, Ramírez-Alarcón K, Labraña AM, Nazar G, Villagrán M, et al. Prevalencia de prediabetes y diabetes en Chile: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. [Prevalence of prediabetes and diabetes. Analysis of data from the 2016-17 Chilean National Health Survey]. *Rev Med Chil.* 2024;152(2):178-186. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872024000200178.
- López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(2):140-149. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recresp.2010.10.010.
- Chartrand DJ, Murphy-Després A, Alméras N, Lemieux I, Larose E, Després JP. Overweight, Obesity, and CVD Risk: a Focus on Visceral/Ectopic Fat. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24(4):185-195. doi: 10.1007/s11883-022-00996-x.
- Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, Burke GL, Haq N, Kalyani RR, et al. Metabolically Healthy Obesity, Transition to Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(17):1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(3):150-159. doi: 10.1038/npendmet1066.
- Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* 2001;24(3):588-597. doi: 10.2337/diacare.24.3.588.
- Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1802-1812. doi: 10.1172/JCI29103.
- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334(6):374-381. doi: 10.1056/NEJM199602083340607.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Petrov MS, Taylor R. Intra-pancreatic fat deposition: bringing hidden fat to the fore. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(3):153-168. doi: 10.1038/s41575-021-00551-0.
- Bell DS. Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones. *Am J Med.* 2003;115 Suppl 8A:20S-23S. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.08.010.
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28. doi: 10.2337/dc19-S002.
- Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):726-736. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30076-2. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):e21. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30178-0.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24(4):683-689. doi: 10.2337/diacare.24.4.683.
- Donnelly R, Emslie-Smith AM, Gardner ID, Morris AD. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. *BMJ.* 2000;320(7241):1062-1066. doi: 10.1136/bmj.320.7241.1062.
- Bonora E, Trombetta M, Dauriz M, Travia D, Cacciatori V, Brangani C, et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001549. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001549.
- Caparrotta TM, Blackburn LAK, McGurnaghan SJ, Chalmers J, Lindsay R, McCrimmon R, et al.; Scottish Diabetes Research Network-Epidemiology Group. Prescribing Paradigm Shift? Applying the 2019 European Society of Cardiology-Led Guidelines on Diabetes, Prediabetes, and Cardiovascular Disease to Assess Eligibility for Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists as First-Line Monotherapy (or Add-on to Metformin Monotherapy) in Type 2 Diabetes in Scotland. *Diabetes Care.* 2020;43(9):2034-2041. doi: 10.2337/dc20-0120.
- Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15018. doi: 10.1038/nrdp.2015.18.
- Ndumele CE, Neeland IJ, Tuttle KR, Chow SL, Mathew RO, Khan SS, et al.; American Heart Association. A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2023;148(20):1636-1664. doi: 10.1161/CIR.0000000000001186.
- Lanuza F, Díaz-Toro F, Troncoso-Pantoja C, Leiva AM, Nazar G, Concha-Cisternas Y, et al. Associations between diabetes and all-cause mortality: a prospective analysis of the Chilean National Health Survey 2009-2010. *Salud Publica Mex.* 2024;66(6 (v-dec)):798-806. doi: 10.21149/15520
- Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322(7288):716-720. doi: 10.1136/bmj.322.7288.716.
- Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(9):2102-2107. doi: 10.2337/dc06-0560.
- Kanbour S, Ageeb RA, Malik RA, Abu-Raddad LJ. Impact of bodyweight loss on type 2 diabetes remission: a systematic review and meta-regression analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025;13(4):294-306. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00346-2.
- Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Shaw JAM, McConnachie A, Sattar N, Lean MEJ, et al. 2-year remission of type 2 diabetes and pancreas morphology: a post-hoc analysis of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):939-948. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30303-X. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):e7. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30378-8.
- Kahn R, Davidson MB. The reality of type 2 diabetes prevention. *Diabetes Care.* 2014;37(4):943-949. doi: 10.2337/dc13-1954.
- Look AHEAD Research Group; Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(2):145-154. doi: 10.1056/NEJMoa1212914. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014;370(19):1866.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018 Feb 10;391(10120):541-551. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33102-1.

31. Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*. 2005;172(2):213–226. doi: 10.1503/cmaj.1031414.
32. Berne C, Campbell IW. Metformin is the lifelong partner in diabetes management: true or false?: A report from a symposium held on the occasion of the 46th Annual Meeting of the EASD, Stockholm, 20–24 September, 2010. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2011;11(1):42–51. doi: 10.1177/1474651410397255.
33. Apolzan JW, Venditti EM, Edelstein SL, Knowler WC, Dabelea D, Boyko EJ, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-Term Weight Loss With Metformin or Lifestyle Intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):682–690. doi: 10.7326/M18–1605. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2020;173(6):508. doi: 10.7326/L20–0029.
34. Marchesini G, Natale S, Manini R, Agostini F. Review article: the treatment of fatty liver disease associated with the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22 Suppl 2:37–39. doi: 10.1111/j.1365–2036.2005.02593.x.
35. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Erratum in: *Lancet* 1998;352(9139):1558.
36. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2929–2940. doi: 10.2337/diacare.26.10.2929.
37. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3–18. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.11.002.
38. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317–332. doi: 10.1111/dom.12596.
39. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al.; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022–1839 Study Group. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi: 10.1056/NEJMoa1411892.
40. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016;387(10019):679–690. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X.
41. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
42. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394(10193):121–130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
43. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al.; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347.
44. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118.
45. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: glucuretic treatment for type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(4):193–199. doi: 10.1177/1474651410377832
46. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al. The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. 2019;42(5):931–937. doi: 10.2337/dc18–1569.
47. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci*. 2020;65(2):623–631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
48. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
49. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the Incidence of Type 2 Diabetes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: An Exploratory Analysis From DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021;44(2):586–594. doi: 10.2337/dc20–1675.
50. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
51. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthues M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
52. Melson E, Ashraf U, Papamargaritis D, Davies MJ. What is the pipeline for future medications for obesity? *Int J Obes (Lond)*. 2025;49(3):433–451. doi: 10.1038/s41366-024-01473-y.
53. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628–642. doi: 10.1111/j.1464–5491.2011.03306.x.
54. Lahsen R, Berry M. Surgical interventions to correct metabolic disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2010;10(3):143–147. doi: 10.1177/1474651410370302
55. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861–877. doi: 10.2337/dc16–0236.



REVISIÓN/REVIEW

Avances en el diagnóstico y etiología de los tumores de la corteza suprarrenal

Progress in diagnosis and etiology of adrenal cortex tumors

A. Verónica Araya, MD^a✉

^a Sección Endocrinología, Departamento Medicina Interna, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01/05/2025

Aceptado: 05/08/2025

Keywords:

Adrenal Incidentaloma; Hounsfield Unit; Mild Autonomous Cortisol Secretion; Macronodular Adrenal Hyperplasia; Adrenal Carcinoma.

Palabras clave:

Incidentaloma Suprarrenal; Unidades Hounsfield; Hiperplasia Suprarrenal Macronodular; Carcinoma Suprarrenal.

RESUMEN

El hallazgo frecuente de un incidentaloma suprarrenal (IS) se debe principalmente al incremento en la solicitud de tomografías computarizadas (TC) y a su mejor resolución. En la actualidad, guías clínicas basadas en evidencia han establecido las recomendaciones para el abordaje de estas lesiones.

El objetivo de este artículo es destacar las principales recomendaciones para la correcta evaluación del IS. Se revisarán los principales elementos utilizados en el diagnóstico diferencial de lesiones suprarrenales benignas y malignas, como las unidades Hounsfield (UH) y el tamaño del IS en la TC sin contraste; la indicación de imágenes adicionales; exámenes indicados en la evaluación de hiperfunción; definición de secreción autónoma leve de cortisol (MACS) y sus implicancias; la introducción de la determinación de metabolitos de esteroides suprarrenales que han demostrado utilidad en el diagnóstico diferencial de IS con ≥ 10 UH en TC sin contraste. También las nuevas mutaciones relacionadas con síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, que deberían sospecharse sobre todo frente a lesiones suprarrenales bilaterales. Finalmente, mencionaremos la conducta actual respecto al seguimiento de lesiones benignas no funcionantes y pacientes con MACS.

ABSTRACT

The frequent finding of adrenal incidentalomas (AI) is mainly due to the increased request for computed tomography (CT) scans and their improved resolution. Currently, evidence-based clinical guidelines have established recommendations for the management of these lesions.

The aim of this article is to highlight the main recommendations for the correct evaluation of AI. We will review the main elements used in the differential diagnosis of benign and malignant adrenal lesions, such as Hounsfield units (HU) and AI size on unenhanced CT; the indication for additional imaging; tests indicated in the evaluation of hyperfunction; the definition of mild autonomous cortisol secretion (MACS) and its implications; and the introduction of adrenal steroid metabolite testing, which has proven useful in the differential diagnosis of SI with ≥ 10 HU on unenhanced CT. We will also review new mutations associated with multiple endocrine neoplasia syndromes, which should be suspected especially in bilateral adrenal lesions. Finally, we will mention the current approach regarding the follow-up of non-functioning benign lesions and patients with MACS.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: varaya@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.013>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Las masas suprarrenales, descubiertas accidentalmente en exámenes de imágenes realizados para estudio de patología no relacionada con la sospecha de enfermedad suprarrenal, denominados incidentalomas, han aumentado en las últimas décadas. En una serie que evaluó la frecuencia de incidentalomas suprarrenales (IS) en tomografías computadas (TC) de abdomen y tórax en un centro universitario de Santiago, encontramos una frecuencia de IS de 1,8%, con edad promedio de los casos de 64 años¹. La frecuencia incrementa con la edad, alcanzando 7-10% en mayores de 70 años. Un 85-90% son adenomas no secretores o no funcionantes (NF) y de un tamaño menor a 4 cm (tabla 1).

Desde inicios de los 2000, se han publicado consensos de expertos y guías clínicas que han permitido estandarizar el estudio funcional, la indicación quirúrgica y cómo realizar el seguimiento de los IS^{2,3}. El objetivo de esta revisión es remarcar las principales recomendaciones para la correcta evaluación del IS.

IMÁGENES EN LA EVALUACIÓN INICIAL DEL INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

La importancia de un adecuado diagnóstico por imágenes en IS radica en que la biopsia no se recomienda, ya que tiene una baja sensibilidad para diagnosticar carcinoma suprarrenal, dejando su indicación solo frente a la sospecha de un compromiso metastásico⁴. Por esto, se han buscado parámetros objetivos en las imágenes que permitan discriminar entre adenomas y otras lesiones sólidas.

Tomografía computarizada

La TC sin contraste es un buen examen para evaluar nódulos suprarrenales. Una experiencia retrospectiva publicada en 2005 evaluó el valor del coeficiente de atenuación, medido en unidades Hounsfield (UH) en fase no contrastada de la TC, para diferenciar adenomas/hiperplasia de no adenomas (carcinoma, feocromocitoma, metástasis). La escala de Hounsfield es un método cuantitativo que permite definir diferentes niveles de radio densidad de los tejidos. Un valor negativo, indica alto contenido de grasa y un valor más positivo, escaso contenido de lípidos. Este

estudio demostró que ningún no adenoma tuvo menos de 10UH en TC, excepto mielolipomas, por su composición grasa. La gran mayoría de los no adenomas presenta más de 20UH. La especificidad y sensibilidad para el punto de corte 10UH fue 98% y 60% respectivamente⁵. Sin embargo, alrededor de 1/3 de los adenomas tienen escaso contenido lipídico y pueden presentar >10UH. En estos casos sería útil evaluar el porcentaje del lavado en TC con contraste. La especificidad de un lavado absoluto $\geq 60\%$ a los 15 minutos post contraste para diferenciar entre un adenoma pobre en lípidos y un no adenoma, va entre 76-95%, según la serie^{6,7}. Esta diferencia se debería a que, alrededor de un 15% de los feocromocitomas pueden tener un lavado rápido al ser rícamente vascularizados⁶. Posteriormente, se ha demostrado que un lavado relativo >58% tiene un valor predictivo positivo de 99% para distinguir entre adenomas y lesiones malignas por lo que sería un parámetro más recomendable^{3,8}. Sin embargo, actualmente hay controversia respecto a la utilidad del lavado en el diagnóstico diferencial ya que, según algunos autores, clasificaría en forma incorrecta alrededor de 35% de las masas adrenales⁸⁻¹⁰.

Por otra parte, se ha demostrado que 10UH tiene una baja especificidad para discriminar entre adenomas y carcinomas y que un valor cercano a 20UH aumentaría la sensibilidad a 65-100% y la especificidad a 64-80%¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, en la guía actual³ se mantienen los criterios para diagnosticar adenomas ya que, aún falta evidencia para realizar nuevas recomendaciones, pero deberíamos analizar cuidadosamente los casos entre 10-20UH.

Otro elemento a evaluar es el tamaño del incidentaloma. Se ha demostrado que un punto de corte en 4 cm tiene una sensibilidad >90% para discriminar entre adenomas y carcinomas y es uno de los parámetros utilizados para definir la indicación quirúrgica¹⁵⁻¹⁷. Más recientemente algunos autores han sugerido que, un tamaño alrededor de 3,5 cm discrimina mejor entre adenomas y carcinomas¹³. Se recomienda que la medición se haga en 3 dimensiones ya que, la medición bidimensional puede subestimar el tamaño¹⁸.

En lesiones con $\geq 10UH$ o masas indeterminadas, también se debe evaluar otras características: homogeneidad, presencia de necrosis,

	Frecuencia	Bilateralidad	No secretores
Adenoma	84%	15-20%	50-60%
Carcinoma	0,3%	0,1%	20-50%
Feocromocitoma	1%	5-10%	5-10%
Otras lesiones benignas	7%	5-10%	100%
Otras lesiones malignas	8%	25-40%	100%

Otras lesiones benignas: mielolipomas, quistes, hematomas

Otras lesiones malignas: metástasis, linfoma, sarcomas

Tabla 1. Características de los incidentalomas suprarrenales¹⁰.

calcificaciones, signos de invasión local y bilateralidad. Una lesión heterogénea, con necrosis central, vascularizada y lavado retardado en fase con contraste es sugerente de feocromocitoma. Pero, habitualmente se requiere realizar un segundo examen de imágenes, el cual se selecciona de acuerdo a la clínica que presenta el paciente.

Resonancia magnética (RM)

La RM con desplazamiento químico está indicada para diferenciar adenomas pobres en lípidos de otras lesiones, con sensibilidad de 94% y especificidad de 95%¹⁹.

La mayoría de los estudios que han evaluado su utilidad en el análisis de lesiones en pacientes con malignidad extra adrenal, han utilizado equipos de 1.5 Tesla. En estos casos se ha encontrado una sensibilidad de 89-99% y especificidad de 60-93% para la relación suprarrenal-hígado, suprarrenal-bazo, suprarrenal músculo y para la pérdida de intensidad de señal⁹.

Respecto de otras masas indeterminadas, una lesión brillante en T2 es sugerente de feocromocitoma por lo tanto, ante la sospecha clínica es el examen de imagen de segunda línea de elección.

Tomografía con emisión de positrones (PET)

El PET con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG) es útil ante la sospecha de lesiones malignas, las que se presentan como áreas hipermetabólicas. Un metanálisis publicado en 2011, demostró que tiene una sensibilidad y especificidad sobre 90% para diferenciar lesiones malignas de adenomas, siendo superior el análisis visual o cualitativo que el uso de la SUVmax (*maximal standardized uptake value*)²⁰. Posteriormente, otro metaanálisis encontró una menor especificidad (73%) para una SUVmax >3,4, lo cual no lo haría superior a la TC sin contraste para el diagnóstico diferencial⁹. Esta discrepancia en los resultados puede deberse a que, hasta ahora los distintos trabajos han evaluado diferentes parámetros, por lo tanto, PET/CT-FDG continúa siendo el examen de imagen de segunda línea recomendado para el estudio de masas indeterminadas con sospecha de malignidad.

Conjuntamente con la evaluación de la imagen, se debe realizar anamnesis y examen físico completo buscando hipertensión arterial o signos de hipercortisolismo. En la anamnesis es importante indagar sobre medicamentos que puedan interferir con el estudio funcional.

Estudio funcional

En todo IS, adenoma o masa indeterminada, se debe establecer si es no funcionante (NF) o hipersecretor. Con el fin de descartar hipersecreción de cortisol, aldosterona y catecolaminas, se utilizan las pruebas de laboratorio recomendadas en las guías, basándose en la clínica y las UH en la TC sin contraste³. Este se debe realizar siempre en condiciones basales y nunca en situaciones de estrés agudo.

Test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona (TSD)

En toda masa suprarrenal se debe descartar la hipersecreción de cortisol, aún en ausencia de clínica. Para esto, el examen indicado es la medición del cortisol matinal después de una dosis nocturna de 1 mg de dexametasona. El punto de corte diagnóstico es igual que para síndrome de Cushing (SC): 1,8 µg/dl. Previamente se utilizaron puntos de corte más altos (3 o 5 µg/dl) pero, se sub diagnosticaban los casos denominados secreción autónoma leve de cortisol (MACS por sus siglas en inglés)²¹. Como veremos más adelante, estos pacientes no presentan signos clínicos característicos de SC pero tienen riesgo aumentado de desarrollar complicaciones metabólicas, hipertensión y osteoporosis. Antes de solicitar el examen se debe descartar el uso de estrógenos orales (anticonceptivos, terapia de reemplazo hormonal) porque inducen la síntesis hepática de CBG (*cortisol binding globulin*), lo que aumenta el cortisol plasmático unido a la globulina. De igual modo, se deben descartar los fármacos que aumentan el metabolismo de la dexametasona (inductores de la CYP3A4). En todo paciente con TSD alterado en que se considere cirugía, se debe confirmar un hipercortisolismo ACTH independiente solicitando ACTH y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS). Si existen elementos clínicos, aunque sean inespecíficos, que hagan sospechar SC, se debe solicitar cortisol libre en orina de 24 horas y/o cortisol salival nocturno. Si esos exámenes resultan normales, se puede confirmar MACS.

Relación aldosterona/actividad de renina plasmática (ARP)

En todo paciente hipertenso con o sin terapia se debe medir potasio, aldosterona y ARP para descartar hiperaldosteronismo. También se debe descartar en paciente normotenso con hipokalemia. La muestra de sangre debe tomarse antes de las 9 AM, después que el paciente haya estado levantado al menos 2 horas y haya permanecido 15 minutos sentado antes de la toma de muestra. En mujeres en edad reproductiva, la muestra debe ser tomada en fase folicular. En pacientes que usan antagonistas del receptor de mineralocorticoides, se deben suspender al menos 4 semanas antes de realizar los exámenes. Cuando se mide la concentración de renina directa, se debe dividir por 12 para obtener la ARP. Aunque aún hay controversia respecto al punto de corte diagnóstico de la relación aldosterona/ARP, una relación aldosterona (en ng/dl) y ARP (en ng/ml/h) >30 confirmaría el diagnóstico y <20 lo descartaría. Valores entre 20-30 se consideran sospechosos y es recomendable repetir la medición, corrigiendo potasio, liberando el sodio de la dieta y suspendiendo antihipertensivos que pueden falsear la relación. Los estrógenos orales aumentan el angiotensinógeno, lo que aumenta la angiotensina II que disminuye la renina directa, dando un falso positivo en la relación. Según los resultados, se debe realizar algún test confirmatorio²². Sin embargo, si hay hipokalemia espontánea, ARP suprimida o concentración de renina en rango normal bajo y concentración de aldosterona >20 ng/dl, no se requiere realizar otro test para confirmar el diagnóstico²². Alrededor del 20% de los pacientes con hiperaldosteronismo

primario y una lesión suprarrenal presentan co-secreción de cortisol y, por lo tanto, TSD alterado.

Metanefrinas

En lesiones con menos de 10UH no es necesario medir metanefrinas dado que la probabilidad de que se trate de un feocromocitoma es cercana a cero²³. Alrededor de 20% de los feocromocitomas pesquizados incidentalmente, no manifiestan hipertensión²⁴. Por lo tanto, en IS con $\geq 10UH$ siempre se debe descartar. También se recomienda excluir un feocromocitoma en pacientes con lesión maligna extra suprarrenal conocida y una masa indeterminada, aunque se sospeche metástasis³.

El examen indicado es la medición de metanefrinas libres en plasma (sensibilidad 90-100% y especificidad 79-80%) o, metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h (sensibilidad 85-97% y especificidad 69-95%). La técnica de determinación recomendada es la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés). El examen nunca debe ser realizado en condición de estrés y se deben considerar fármacos que pueden interferir con la determinación y, por lo tanto, con el resultado²⁵. Se considera diagnóstico un valor aumentado 3 o más veces el límite superior del rango normal para muestra en plasma y 2 o más veces para muestra en orina.

Otras determinaciones

De acuerdo a la clínica y características de la lesión en las imágenes, puede ser necesaria una evaluación bioquímica adicional. En lesiones bilaterales sugerentes de hiperplasia nodular bilateral, se debe solicitar 17-OH progesterona para descartar hiperplasia suprarrenal congénita. En lesiones bilaterales sugerentes de metástasis se debe solicitar cortisol y ACTH matinal para descartar insuficiencia suprarrenal primaria. Frente a la sospecha de un carcinoma o, si existen signos de androgenización o virilización en la mujer o de estrogenización en el hombre, se debe solicitar DHEAS, testosterona total, androstenediona y estradiol. Los carcinomas pueden co-secretar andrógenos, cortisol y mineralocorticoides pero, habitualmente corresponde a metabolitos no detectables por las determinaciones habituales. En estos casos se ha demostrado la utilidad de evaluar el perfil de precursores de esteroides, como describiremos más adelante. En pacientes con hiperplasia bilateral, TSD alterado y signos de hipercortisolismo, se debe solicitar ACTH para descartar un SC ACTH dependiente.

Una vez establecido si el IS es NF, se define la conducta a seguir de acuerdo a las guías vigentes^{3,25}. La figura 1 muestra un algoritmo simplificado de enfrentamiento al IS.

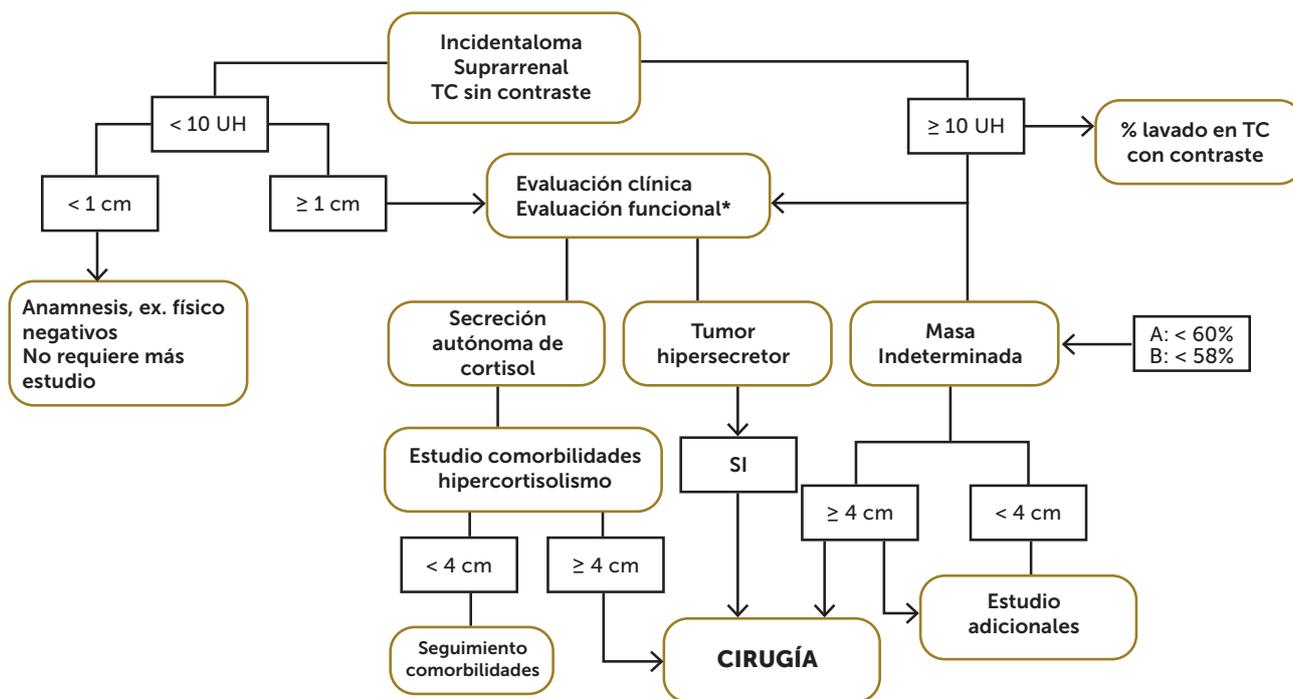
Secreción autónoma leve de cortisol (MACS)

Como ya se mencionó, cuando el TSD es $>1,8 \mu\text{g/dl}$ y no hay elementos clínicos de SC, estamos frente a un caso de MACS, previamente denominado SC subclínico. Este es la causa más frecuente de

IS funcionantes, con una prevalencia de 30-50%^{10,26}. Aunque estos casos no tienen signos de hipercortisolismo clínico, un meta-análisis demostró que IS con MACS tienen mayor frecuencia que los NF de: hipertensión arterial (64% vs. 58%), prediabetes (50% vs. 11,5%), diabetes tipo 2 (28% vs. 14%) y en el seguimiento, mayor proporción de ganancia de peso u obesidad (21% vs. 9%) y de eventos cardiovasculares (15,5% vs. 6%)²⁶. Pacientes que previamente tenían diabetes o hipertensión, presentan deterioro del control. Desde el punto de vista óseo, se asocia a una disminución de la densidad mineral ósea y calidad del hueso, con mayor prevalencia de osteoporosis y fracturas vertebrales comparado con IS no funcionantes²⁷. La causa más frecuente de muerte es cardiovascular pero no hay diferencia entre IS funcionantes y NF (alrededor 4%). Se ha sugerido que serían factores de riesgo, mayor edad y un valor de cortisol más alto en el TSD²⁸⁻³⁰. Sin embargo, a pesar de ser funcionantes no todos los IS $<4 \text{ cm}$ con MACS tienen indicación quirúrgica. Se sugiere en estos casos mantener un seguimiento extendido, evaluando la aparición o deterioro de complicaciones metabólicas al menos cada 6 meses y la disminución de la densidad mineral ósea cada 18 meses, independiente de la edad³¹. La indicación quirúrgica debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario considerando las características de la lesión en la imagen, si es uni o bilateral, la edad del paciente, valor de cortisol post dexametasona, el número y severidad de comorbilidades presentes y también las preferencias del paciente^{3,10}. Por otra parte, existe evidencia que en mayores de 65 años el riesgo de mortalidad por esta causa disminuye significativamente por lo que en estos casos, el manejo debería ser menos agresivo^{3,30}.

Metabólica de esteroides urinarios

Desde hace más de una década se investiga la utilidad de la determinación de precursores de esteroides suprarrenales en muestra de orina de 24 horas para discriminar entre diferentes patologías. La mayor utilidad sería para diferenciar entre adenomas y carcinomas. Se ha observado que alrededor de 2/3 de los carcinomas aparentemente NF detectados como IS, secretan precursores de esteroides³². Esto se debe a una falla en la expresión enzimática. Utilizando técnicas de espectrometría de masa (MS, por sus siglas en inglés) se ha demostrado que los carcinomas secretan significativamente más precursores de metabolitos de andrógenos, de andrógenos activos, precursores de metabolitos de glucocorticoides y metabolitos de glucocorticoides que adenomas. Por otra parte, los adenomas secretan significativamente más metabolitos de glucocorticoides vs. controles, sin diferencia significativa para precursores de mineralocorticoides entre los 3 grupos^{32,33}. Un estudio más reciente sugiere que su uso combinado con las UH y el tamaño de la lesión en la TC sin contraste mejora la detección de carcinomas suprarrenales, lo que disminuye costos en exámenes de imágenes adicionales, favorece una cirugía precoz en verdaderos positivos y evita cirugías innecesarias en falsos positivos de lesiones benignas con más de 10UH¹². La última guía clínica sobre manejo de IS sugiere que, ante la sospecha



* En los IS con <10UH en TC sin contraste no se deben medir metanefrinas. En todas los IS se debe realizar TSD y en casos con hipertensión arterial se debe medir aldosterona, ARP o concentración de renina directa y potasio. Estudios adicionales: RM con desplazamiento químico, PET/CT-FDG o, biopsia ante sospecha de lesión metastásica de tumor primario de otro origen.

A: porcentaje lavado absoluto.

B: porcentaje lavado relativo.

Abreviaciones: IS: incidentaloma suprarrenal; UH: unidades Hounsfield; TC: tomografía computada; TSD: test de supresión con 1 mg de dexametasona; ARP: actividad de renina plasmática; RM: resonancia magnética; MACS: secreción leve autónoma de cortisol.

Figura 1. Diagrama de flujo para el enfrentamiento de un paciente con incidentaloma suprarrenal.

de carcinoma, se debe medir los precursores de esteroidogénesis por MS en tándem³. Sin embargo, para esta determinación, aún no existe un punto de corte estandarizado para todas las poblaciones y no está disponible en nuestro medio.

Incidentalomas bilaterales

Un 10-15% de los IS pueden ser bilaterales. La mayoría de estos corresponde a metástasis de un tumor primario de otro origen. Entre las etiologías suprarrenales de origen cortical están la hiperplasia macronodular bilateral (HMNB) y los adenomas bilaterales. Otras causas corresponden a: feocromocitomas, hiperplasia secundaria a síndrome de Cushing ACTH dependiente, hiperplasia suprarrenal congénita e hiperaldosteronismo primario por hiperplasia bilateral. Otras lesiones pueden corresponder a mielolipomas, linfoma, infecciones (tuberculosis), infiltración (amiloidosis) y hemorragia bilateral³⁴. Es importante recalcar que siempre se debe analizar cada lesión por separado.

Con respecto a la hipersecreción, se ha reportado que MACS es más frecuente en IS bilaterales que en unilaterales, con una prevalencia entre 35-42% vs. 12-18%^{35,36}.

La hiperplasia cortical suprarrenal puede ser macronodular (nódulos >1cm) o micronodular (nódulos <1cm). Esta última habitualmente corresponde a la enfermedad nodular pigmentada (PPNAD, por sus siglas en inglés) que, excepcionalmente se presenta como IS a diferencia de HMNB. La HMNB en la TC sin contraste se presenta habitualmente con nódulos con <10UH pero, también puede aparecer como un aumento de tamaño difuso de la suprarrenal, sin nódulos evidentes, lo que lleva a que se diagnostique erróneamente como IS unilateral. Por esto, se han propuesto métodos de análisis de imágenes que ayuden en la caracterización de las suprarrenales, que además puedan correlacionarse con hipersecreción³⁷.

La HMNB puede presentarse en forma asintomática, como MACS o como SC clínico. Respecto a la etiología, se ha demostrado que en algunos adenomas e HMNB, la esteroidogénesis puede ser estimulada vía adenilato ciclasa por otras hormonas además de ACTH. Esto se debería a la expresión en los nódulos, de receptores aberrantes acoplados a proteína G, los que pueden ser estimulados por: catecolaminas, GIP, angiotensina II, vasopresina, LH o serotonina. Lacroix diseñó un protocolo para la identificación de

estos receptores en pacientes con hipercortisolismo. La relevancia de la búsqueda sistemática de receptores aberrantes en pacientes con HMNB radica en la posibilidad de una terapia médica³⁸.

Estudio genético

La gran mayoría de los IS son esporádicos, pero se debe sospechar la posibilidad de un síndrome genético por mutación germinal cuando se presentan a edad temprana, hay historia familiar o, en lesiones bilaterales como feocromocitomas o HMNB. Alrededor de 10% de los pacientes con carcinomas y 40% de los que presentan feocromocitomas/paragangliomas son portadores de una mutación¹⁰. Los feocromocitomas bilaterales pueden asociarse con alta probabilidad a síndromes genéticos como: neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2 o Von Hippel-Lindau (VHL), entre otros. Más recientemente se ha publicado que portadores de mutaciones en genes supresores de tumor: *MAX* y *TMEM127*, pueden desarrollar feocromocitomas bilaterales³⁹. La HMNB puede asociarse, aunque con baja frecuencia, a síndromes genéticos como NEM tipo 1, poliposis adenomatosa familiar o leiomiomatosis hereditaria. La mutación en el gen supresor de tumor *ARMC5*, se ha descrito en 25% de los casos de HMNB y, en alrededor del 50% de los casos que manifiestan hipercortisolismo más severo⁴⁰. La mutación en el gen *PRKAR1A*, habitualmente asociado al complejo de Carney con PPNAD y SC, también se ha encontrado en formas esporádicas de adenomas productores de cortisol y carcinomas⁷.

Los carcinomas suprarrenales bilaterales son muy poco frecuentes y se debe sospechar en casos con componentes de algún síndrome genético. La tabla 2 resume algunos de los síndromes genéticos que pueden presentar como una de sus manifestaciones un tumor suprarrenal y para los cuales se puede realizar la búsqueda dirigida de la mutación.

Consideraciones en incidentalomas no funcionantes <4 cm

De acuerdo a evidencia reciente, no se recomienda el control periódico de imágenes en IS NF. En seguimiento a 4 años, solo 2,5-3% de estos nódulos aumenta >0,5-1 cm/año, pero no evolucionan a carcinoma. Un 4-28% desarrolla MACS pero la probabilidad de desarrollar exceso hormonal clínico es <0,1%^{13,29}.

Por lo tanto, la indicación en nódulos NF sería: nódulos <1 cm, sin evidencias clínicas de hipersecreción, no requieren estudio ni seguimiento con imágenes. Nódulos de 1-3,9 cm, con <10UH, solo requieren seguimiento clínico y si aparecen signos de hipersecreción, realizar estudio bioquímico. No requieren control de imágenes salvo que el estudio funcional resulte alterado. En nódulos homogéneos, con 11-20UH, evaluar TC con contraste o RM para descartar lesión potencialmente maligna y luego controlar imagen a los 12 meses.

CONCLUSIÓN

En la actualidad, la mejor resolución de los equipos de tomografía, nuevos métodos de análisis de imágenes, implementación de técnicas de laboratorio y estudios genéticos han optimizado el diagnóstico etiológico y la orientación sobre el potencial maligno o base genética de los IS.

El seguimiento con imágenes y los tiempos dependen de las características del IS.

Una condición que requiere un análisis multidisciplinario por sus implicancias es el MACS, evaluando en cada caso la indicación quirúrgica o seguimiento.

El enfrentamiento al IS es un tema en evolución y, probablemente habrá cambios en algunas recomendaciones en un futuro próximo.

Síndrome	Gen involucrado	Modo de herencia	Lesión suprarrenal	Otras manifestaciones
NEM 1	<i>MEN1</i>	Autosómica dominante	Adenomas Adenomas múltiples Hiperplasia nodular Quistes Carcinomas (90% lesiones no funcionantes)	Hiperparatiroidismo Tu enteropancreáticos Adenoma hipofisiario Carcinoma bronquial Angiofibroma Colagenoma Tu tiroideos, de mama Meningioma
NEM 2	<i>RET</i>	Autosómica dominante	Feocromocitoma en 50% de los casos 60% bilaterales	NEM2A Ca medular Hiperparatiroidismo Amiloidosis cutánea NEM2B Ca medular Neuromas mucocutáneos Hiperlaxitud Hábito marfanoide Ganglioneuomas intestinales
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	Autosómica dominante	~25% lesiones bilaterales. HMNB	Pólipos adenomatosos de colon y recto



Síndrome	Gen involucrado	Modo de herencia	Lesión suprarrenal	Otras manifestaciones
Leiomiomatosis y cáncer renal	<i>FH</i>	Autosómica dominante	15% lesiones bilaterales. HMNB (poco frecuente). Síndrome de Cushing, Feocromocitomas bilaterales poco frecuentes pero, con riesgo de malignidad.	Leiomiomas cutáneos y uterinos
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	Autosómica dominante	Feocromocitoma en 20% de los casos. 40% bilaterales	Hemangioblastomas cerebrales Hemangioblastomas espinales Ca células renales Tu neuroendocrino de páncreas Angiomas retinales
Paragangliomas 1, 4, 5	<i>SDHA, SDHB, SDHD</i>	Autosómica dominante	SDHB y SDHD: 25% presenta feocromocitomas Pueden ser bilaterales. En SDHB >40% malignos. SDHA: Feocromocitomas son muy poco frecuente.	Paragangliomas Ca células renales Adenoma hipofisiario GIST
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF1</i>	Autosómica dominante	6% de los casos presentan feocromocitoma. 15% bilaterales. Pueden ser malignos. Carcinoma infrecuente	Manchas café con leche en piel. Gliomas de SNC Neurofibromas Nódulos de Lisch Rabdomiosarcoma GIST Leucemia mielomonocítica juvenil Ca de mama Cardiopatía congénita
Mutación MAX	<i>MAX</i>	Autosómica dominante	~70% tiene feocromocitomas bilaterales. Hasta 25% son malignos	Paragangliomas
Mutación TMEM127	<i>TMEM127</i>	Autosómica dominante	~40% presenta feocromocitomas bilaterales ~10% malignos	Ca de células renales
HMNB	<i>ARMC5</i>	Autosómica dominante	HMNB y MACS/síndrome de Cushing	Meningioma
Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Autosómica dominante	80% de los carcinomas en niños. Hasta 7% en adultos.	Tu cerebrales Ca de mama Ca pulmonar Sarcoma Leucemia
Complejo de Carney	<i>PRKAR1A</i>	Autosómica dominante	Hiperplasia nodular pigmentada y Síndrome de Cushing. Carcinoma poco frecuente	Mixomas cutáneos y cardiacos. Schwanomas Léntigos cutáneos Nódulos/Ca tiroides Acromegalia (adenoma/hiperplasia hipofisiaria) Tu benignos de mama Tu ováricos Tu células de Sertoli
Síndrome de Lynch	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM</i>	Autosómica dominante	3% de los carcinomas en adultos	Tumores malignos de: Estómago Colon Páncreas Vía biliar Endometrio Ovario Genitourinario Próstata Cerebro

Abreviaciones: MEN: multiple endocrine neoplasia; RET: receptor tirosin quinasa; FH: fumarato hidratasa; SDH: succinato dehidrogenasa; MAX: MYC-associated factor X; TMEM127: proteína transmembrane 127; ARMC5: armadillo repeat containing 5; TP53: tumor protein 53; PRKAR1A: subunidad reguladora de la proteína quinasa tipo 1-alfa dependiente de AMPc; MLH1: MutL homolog 1; MSH: MutS homolog; PMS2: Postmeiotic segregation increased 2; EPCAM: molécula de adhesión de célula epitelial; NEM: neoplasia endocrina múltiple; HMNB: hiperplasia macronodular bilateral; MACS: secreción autónoma leve de cortisol; GIST: tumor estromal gastrointestinal; Ca: cáncer; Tu: tumor(es); SNC: sistema nervioso central.

Tabla 2. Algunos síndromes genéticos asociados con tumores suprarrenales.

Conflictos de interés:

La autora declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

La autora declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. P62. Araya-Quintanilla V, Ávila-Osores D, Escandar-Rivano V, Espinoza-Vargas D, Valdés-Alvear C, Casas JS, et al. Incidentalomas suprarrenales como hallazgo tomográfico en un centro universitario. Frecuencia en el período 2015-2016 y caracterización de paciente. [Resumen]. XXIX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes 2018. Disponible en: https://revistasoched.cl/1_2019/11.html
2. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25.
3. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):G1-G42. doi: 10.1093/ajeendo/lvad066.
4. Bancos I, Tamhane S, Shah M, Delivanis DA, Alahdab F, Arlt W, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R65-R80. doi: 10.1530/EJE-16-0297.
5. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):871-877. doi: 10.1210/jc.2004-1627.
6. Marty M, Gaye D, Perez P, Auder C, Nunes ML, Ferriere A, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography to identify adenomas among adrenal incidentalomas in an endocrinological population. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):439-446. doi: 10.1530/EJE-17-1056.
7. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, Fraser S, Limumpornpetch P, Dineen R, et al. Adrenal Incidentaloma. *Endocr Rev.* 2020;41(6):775-820. doi: 10.1210/edrv/bnaa008.
8. Schloetelburg W, Ebert I, Petricsch B, Weng AM, Dischinger U, Kircher S, et al. Adrenal wash-out CT: moderate diagnostic value in distinguishing benign from malignant adrenal masses. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(2):183-193. doi: 10.1530/EJE-21-0650.
9. Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):R51-64. doi: 10.1530/EJE-16-0461.
10. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(11):3331-3353. doi: 10.1210/clinem/dgab512.
11. Kirsch MJ, Kohli MW, Long KL, Pitt SC, Schneider DF, Sippel RS, et al. Utility of the 10 Hounsfield unit threshold for identifying adrenal adenomas: Can we improve? *Am J Surg.* 2020;220(4):920-924. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.04.021.
12. Bancos I, Taylor AE, Chortis V, Sitth AJ, Jenkinson C, Davidge-Pitts CJ, et al; ENSAT EURINE-ACT Investigators. Urine steroid metabolomics for the differential diagnosis of adrenal incidentalomas in the EURINE-ACT study: a prospective test validation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(9):773-781. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30218-7.
13. Hong AR, Kim JH, Park KS, Kim KY, Lee JH, Kong SH, et al. Optimal follow-up strategies for adrenal incidentalomas: reappraisal of the 2016 ESE-ENSAT guidelines in real clinical practice. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):475-483. doi: 10.1530/EJE-17-0372.
14. Kahramangil B, Kose E, Remer EM, Reynolds JP, Stein R, Rini B, et al. A Modern Assessment of Cancer Risk in Adrenal Incidentalomas: Analysis of 2219 Patients. *Ann Surg.* 2022;275(1):e238-e244. doi: 10.1097/SLA.0000000000004048.
15. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-644. doi: 10.1210/jcem.85.2.6372.
16. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):423-430. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.005.
17. Ballian N, Adler JT, Sippel RS, Chen H. Revisiting adrenal mass size as an indication for adrenalectomy. *J Surg Res.* 2009;156(1):16-20. doi: 10.1016/j.jss.2009.03.071.
18. Hu J, Kassar R, Titanji B, Kebebew E. Evaluation of Adrenal Incidentaloma. *Surg Clin North Am.* 2024;104(4):837-849. doi: 10.1016/j.suc.2024.02.012.
19. Platzek I, Sieron D, Plodeck V, Borkowetz A, Laniado M, Hoffmann RT. Chemical shift imaging for evaluation of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2019;29(2):806-817. doi: 10.1007/s00330-018-5626-5.
20. Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, Goehler AG, Blake MA, Hahn PF, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. *Radiology.* 2011;259(1):117-126. doi: 10.1148/radiol.11100569.
21. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiya M, Nomura M, et al. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocr J.* 2013;60(7):903-912. doi: 10.1507/endocrj.12-0458.
22. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: 10.1210/jc.2015-4061.
23. Buitenwerf E, Korteweg T, Visser A, Haag CMSC, Feelders RA, Timmers HJLM, et al. Unenhanced CT imaging is highly sensitive to exclude pheochromocytoma: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):431-437. doi: 10.1530/EJE-18-0006.
24. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4346-4354. doi: 10.1210/jc.2013-1844.
25. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):e200. doi: 10.1210/clinem/dgad064.

26. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):396-405. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70211-0.
27. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3207-3214. doi: 10.1210/jc.2009-0468.
28. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1223-1236. doi: 10.1210/jc.2010-2722.
29. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al. Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019;171(2):107-116. doi: 10.7326/M18-3630.
30. Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al. Age-dependent and sex-dependent disparity in mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10:499-508. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00100-0.
31. Chiodini I, Vainicher CE, Morelli V, Palmieri S, Cairoli E, Salcuni AS, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Endogenous subclinical hypercortisolism and bone: a clinical review. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):R265-R282. doi: 10.1530/EJE-16-0289.
32. Arlt W, Biehl M, Taylor AE, Hahner S, Libé R, Hughes BA, et al. Urine steroid metabolomics as a biomarker tool for detecting malignancy in adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3775-3784. doi: 10.1210/jc.2011-1565.
33. Hines JM, Bancos I, Bancos C, Singh RD, Avula AV, Young WF, et al. High-Resolution, Accurate-Mass (HRAM) Mass Spectrometry Urine Steroid Profiling in the Diagnosis of Adrenal Disorders. *Clin Chem.* 2017;63(12):1824-1835. doi: 10.1373/clinchem.2017.271106.
34. Bourdeau I, El Ghorayeb N, Gagnon N, Lacroix A. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):R57-R67. doi: 10.1530/EJE-18-0296.
35. Vassiliadi DA, Ntali G, Stratigou T, Adali M, Tsagarakis S. Aberrant cortisol responses to physiological stimuli in patients presenting with bilateral adrenal incidentalomas. *Endocrine.* 2011;40(3):437-444. doi: 10.1007/s12020-011-9490-1.
36. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(1):37-45. doi: 10.1530/EJE-13-0848.
37. Wurth R, Tirosch A, Kamilaris CDC, Camacho J, Faucz FR, Maria AG, et al. Volumetric Modeling of Adrenal Gland Size in Primary Bilateral Macronodular Adrenocortical Hyperplasia. *J Endocr Soc.* 2020 Oct 29;5(1):bvaa162. doi: 10.1210/endo/bvaa162.
38. Bertherat J, Bourdeau I, Bouys L, Chasseloup F, Kamenický P, Lacroix A. Clinical, Pathophysiologic, Genetic, and Therapeutic Progress in Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Endocr Rev.* 2023;44(4):567-628. doi: 10.1210/endo/bnac034.
39. Bausch B, Schiavi F, Ni Y, Welander J, Patocs A, Ngeow J, et al; European-American-Asian Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry Study Group. Clinical Characterization of the Pheochromocytoma and Paraganglioma Susceptibility Genes *SDHA*, *TMEM127*, *MAX*, and *SDHAF2* for Gene-Informed Prevention. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1204-1212. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0223.
40. Espiard S, Drougat L, Libé R, Assié G, Perlempoine K, Guignat L, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):E926-E935. doi: 10.1210/jc.2014-4204.



REVISIÓN / REVIEW

Insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides: tratamiento y seguimiento clínico

Glucocorticoid-Induced Adrenal Insufficiency: Clinical Management and Follow-Up

Enrique Ramos Maurell, MD^a✉

^a Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 22/04/2025

Aceptado: 11/08/2025

Keywords:

Secondary Adrenal Insufficiency; Glucocorticoids; Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis; Steroid Withdrawal; Adrenal Crisis; Replacement Therapy.

Palabras clave:

Insuficiencia Adrenal Secundaria; Glucocorticoides; Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal; Retiro de Corticoides; Crisis Adrenal; Terapia Sustitutiva.

RESUMEN

La insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides es una complicación frecuente del uso crónico de corticoides exógenos, causada por la supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS), que conduce a una producción endógena insuficiente de cortisol. Dada la amplia utilización de estos fármacos, un número significativo de pacientes está en riesgo. De no ser reconocida y tratada, esta condición puede ser potencialmente mortal, especialmente en situaciones de estrés fisiológico agudo, donde la ausencia de una respuesta adecuada de cortisol puede desencadenar una crisis adrenal. Aunque infrecuentes, estas crisis tienen alto impacto clínico y justifican una vigilancia estrecha. Las guías recomiendan evaluaciones periódicas del eje HHS mediante cortisol basal y pruebas de estimulación con ACTH, sobre todo en pacientes sintomáticos o sin recuperación documentada. La evidencia indica que muchos logran restaurar la función suprarrenal incluso 12-24 meses después de suspender los corticoides. El seguimiento debe ser integral, incluir educación del paciente, prevención de crisis, detección de síntomas de abstinencia y ajustes personalizados de terapia, con dosis de estrés en casos necesarios. En 2024, la European Society of Endocrinology y la Endocrine Society publicaron la guía más actualizada, base de este trabajo, que sintetiza las recomendaciones y propone un enfoque práctico y basado en la evidencia para el seguimiento de adultos con esta condición.

ABSTRACT

Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency is a common complication of prolonged exogenous corticosteroid use, caused by suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and resulting in insufficient endogenous cortisol production. Given the widespread use of glucocorticoids across multiple medical fields, a substantial proportion of the population is at risk. Although adrenal crises are rare, they can be severe or life-threatening if not promptly recognized and treated, particularly during acute physiological stress. This underscores the need for close and long-term monitoring. Recent guidelines and clinical studies recommend periodic assessment of the HPA axis using basal cortisol measurements and ACTH stimulation tests, especially in patients

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: eramosm@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.08.008>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



with persistent symptoms or without documented hormonal recovery. A significant proportion of patients may regain adrenal function even 12–24 months after discontinuing corticosteroids. Management should include patient education, crisis prevention strategies, recognition of withdrawal symptoms, and individualized adjustment of replacement therapy, including stress-dose steroids if required. In 2024, the European Society of Endocrinology and the Endocrine Society published the most up-to-date guideline, which serves as the basis for this work. This review synthesizes current recommendations and proposes a practical, evidence-based approach for the follow-up of adults with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides es una complicación endocrina frecuente del uso crónico de glucocorticoides exógenos. Se produce por la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HSS) debido a la administración prolongada de glucocorticoides, lo que resulta en una producción endógena inadecuada de cortisol. Dado que los glucocorticoides son ampliamente utilizados en prácticamente todas las áreas de la medicina, un porcentaje notable de la población está en riesgo de desarrollar esta forma adquirida de insuficiencia suprarrenal¹.

La importancia clínica radica en que la insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides puede ser potencialmente mortal si no se reconoce y trata adecuadamente, especialmente en situaciones de estrés fisiológico agudo, en las cuales la incapacidad de montar una respuesta de cortisol adecuada puede precipitar una crisis adrenal. Aunque las crisis adrenales son relativamente infrecuentes en esta población, cuando ocurren requieren diagnósticos y tratamientos inmediatos². Por otro lado, la supresión del eje HSS generada por los glucocorticoides exógenos es reversible en muchos casos, pero la recuperación de la función adrenal es variable y puede tardar semanas o incluso años tras suspender la medicación. Esto plantea la necesidad de un manejo cuidadoso al retirar la terapia corticoidea para evitar tanto la reactivación de la enfermedad subyacente como los síntomas de insuficiencia adrenal o del síndrome de abstinencia de glucocorticoides³.

En 2024, la European Society of Endocrinology (ESE) y la Endocrine Society publicaron una guía clínica conjunta sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides⁴. Dicho documento, junto con evidencia reciente publicada, sirve de base para esta revisión. El objetivo de este artículo es brindar a los endocrinólogos y otros especialistas, una síntesis de las recomendaciones actuales, para la prevención, tratamiento y seguimiento clínico de pacientes adultos que han desarrollado insuficiencia adrenal secundaria por el uso crónico de corticoides.

Epidemiología y factores de riesgo

El uso de glucocorticoides exógenos es extremadamente común en la práctica médica. Desde su introducción en la década de 1940, los glucocorticoides se han convertido en piedra angular

para el tratamiento de numerosas condiciones, incluyendo enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios crónicos, alergias graves, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, prevención del rechazo de trasplantes e incluso como coadyuvantes en neoplasias hematológicas y enfermedades musculoesqueléticas. Estudios epidemiológicos han cuantificado esta utilización; datos más recientes de EE.UU. muestran que en un período de 3 años, aproximadamente 21% de 1,5 millones de adultos asegurados recibió al menos un ciclo corto de glucocorticoides orales, con una dosis mediana equivalente a 20 mg de prednisona por 6 días^{1,5}.

La frecuencia de supresión del eje HSS e insuficiencia adrenal inducida varía ampliamente dependiendo de factores como la dosis, duración, vía de administración y la enfermedad subyacente⁴. Un metaanálisis reportó que el riesgo global de desarrollar insuficiencia adrenal bioquímica (definida por pruebas hormonales anormales) tras el uso de glucocorticoides es de 4% con vía nasal, 20% por inhalación, 49% con uso oral crónico y 52% con administración intraarticular recurrente⁶. Whelan et al., en su metaanálisis, observaron que, a los siete días de la administración de corticosteroides por vía intraespinal, el cortisol sérico matutino promedio mostraba una disminución significativa, con valores compatibles con supresión del eje HSS, lo que sugiere que la insuficiencia suprarrenal secundaria era un desenlace posible en este contexto. En contraste, cuando los glucocorticoides se administraron mediante inyección intraarticular en el esqueleto apendicular, el cortisol promedio no mostró cambios relevantes, lo que indica que la función del eje HSS probablemente se mantenía intacta⁷. Esto resalta que incluso las vías teóricamente "locales" (p. ej., infiltraciones articulares recurrentes o glucocorticoides intranasales para rinitis) pueden tener absorción sistémica suficiente para causar supresión adrenal significativa.

Henzen et al. reportaron que 45% de los pacientes tratados con glucocorticoides sistémicos por solo 5–30 días (dosis ≥ 25 mg/día de prednisona o equivalente) presentaron una respuesta adrenal suprimida al estímulo con hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Si bien la mayoría de esos pacientes recuperó la función adrenal dentro de aproximadamente 14 días tras suspender el glucocorticoide, algunos casos persistieron con supresión por varios meses.

En general, la probabilidad de insuficiencia adrenal clínicamente relevante aumenta con dosis más altas, tratamientos más prolongados y glucocorticoides de acción más prolongada⁸.

FISIOPATOLOGÍA

Bajo condiciones normales, la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal mediante un circuito de retroalimentación negativa. El hipotálamo libera hormona liberadora de corticotropina (CRH), que estimula la secreción de ACTH por la adenohipófisis; a su vez, la ACTH promueve la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. Niveles adecuados de cortisol inhiben la liberación de CRH y ACTH, manteniendo el equilibrio. La administración de glucocorticoides exógenos en dosis supra fisiológicas imita los niveles de cortisol endógeno, ejerciendo una fuerte retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. Como consecuencia, ocurre una disminución en la secreción de CRH y ACTH, lo que induce un hipocortisolismo central. Con el tiempo, la baja estimulación por ACTH provoca atrofia de las células corticotropas hipofisarias y de las células de la corteza suprarrenal productoras de cortisol. El resultado final es la insuficiencia adrenal central que provoca síntomas como astenia, náuseas, vómitos, y crisis adrenal como evento final. Es importante destacar que en esta forma de insuficiencia adrenal el eje renina-angiotensina-aldosterona permanece intacto, debido a que la corteza suprarrenal tiene tres zonas diferenciadas que secretan diversas hormonas bajo el control directo de mecanismos de retroalimentación bien conocidos. La aldosterona se sintetiza en la zona más externa, la zona glomerulosa. Su secreción está regulada predominantemente por el sistema renina-angiotensina y las concentraciones extracelulares de potasio; por lo tanto, no se ve afectada en la insuficiencia suprarrenal central⁹⁻¹¹.

Al retirar el corticoide, el hipotálamo y la hipófisis comienzan a reactivar la producción de CRH/ACTH, pero la glándula suprarrenal atrofica puede tardar un tiempo en restaurar su capacidad funcional. Muchos pacientes recuperan niveles normales de cortisol en aproximadamente 14 días tras la suspensión, pero en algunos casos la supresión persiste por más de 3 meses. Un principio clave, mencionado por Broersen et al., es que no hay una fórmula que con certeza pronostique la presencia o ausencia de supresión del eje HHS en base a la dosis, vía o duración de tratamiento; por ello, todos los pacientes que reciben glucocorticoides crónicamente deben ser considerados potencialmente "supresos" y manejados con precaución al retirar la terapia⁶. La guía publicada por la Endocrine Society and The European Society of Endocrinology sugiere que una duración de entre 3 y 4 semanas de glucocorticoides ya posee riesgo de causar insuficiencia adrenal. En cuanto a las dosis y el riesgo de causar insuficiencia adrenal, va a depender del corticoide utilizado y su dosis supra fisiológica (por ej. hidrocortisona más

de 15 mg/día, prednisona más de 6 mg/día, metilprednisolona 5 mg/día, dexametasona 0,75 mg/día).

Durante la fase de supresión y recuperación del eje pueden aparecer dos situaciones clínicas relacionadas pero distinguibles: la insuficiencia adrenal propiamente tal y el síndrome de abstinencia de glucocorticoides. En la práctica, ambos cuadros a menudo coexisten, y el manejo consiste en disminuir la velocidad de la reducción de dosis para permitir que el eje se adapte gradualmente¹².

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides debe plantearse en todo paciente adulto que haya estado bajo tratamiento crónico con glucocorticoides. Dado que los signos y síntomas pueden ser sutiles o inespecíficos (fatiga, debilidad, anorexia, pérdida de peso, hipotensión ortostática, depresión, náuseas, dolor abdominal), es fundamental mantener la sospecha clínica. Los síntomas de abstinencia de glucocorticoides pueden solaparse con los del trastorno subyacente, así como con los de la insuficiencia adrenal por glucocorticoides¹. En muchos casos, la apariencia cushingoide del paciente puede ser una alerta importante, las guías sugieren que un paciente con antecedentes de uso prolongado de glucocorticoides y signos de síndrome de Cushing exógeno debe asumirse como portador de insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides hasta que se demuestre lo contrario, dado que la presencia de dichas características denota que ha estado expuesto a dosis supra fisiológicas sostenidas y con alta probabilidad de supresión del eje⁴.

El contexto clínico también orienta la evaluación diagnóstica. Si el paciente aún requiere dosis supra fisiológicas de corticoide para controlar su enfermedad de base, o si continúa en tratamiento activo, en general no está indicada la búsqueda rutinaria de insuficiencia adrenal en ese momento. Mientras el paciente siga recibiendo dosis farmacológicas de glucocorticoides, cualquier prueba de función adrenal resultará suprimida (falso positiva), y además el manejo no cambiaría (no se puede retirar el corticoide porque se necesita para la enfermedad principal). Por ello, las recomendaciones actuales indican que la evaluación del eje HHS se debe realizar una vez que los glucocorticoides hayan sido reducidos a niveles cercanos a la dosis fisiológica o se planee su suspensión. En pacientes en los que ya no es necesario el corticoide para la patología subyacente, se sugiere bajar la dosis gradualmente hasta ~5 mg de prednisona (o dosis equivalente fisiológica) antes de realizar pruebas diagnósticas formales. De este modo, se evita hacer exámenes prematuros cuando el eje seguramente sigue suprimido por dosis altas⁵.

Se recomienda emplear como prueba inicial un cortisol sérico matutino, después de haber suspendido la dosis de glucocorticoide exógeno por al menos 24 horas (en caso de que el paciente

aún estuviera con dosis bajas). Idealmente, esta medición debe hacerse cuando el paciente ya esté con una dosis de mantenimiento baja, puesto que antes de llegar a ese punto la probabilidad de insuficiencia adrenal es alta y la prueba solo confirmará lo obvio. El nivel de cortisol plasmático basal se interpreta de forma graduada más que dicotómica: valores altos prácticamente descartan insuficiencia adrenal, mientras que valores muy bajos la hacen altamente probable⁵.

En la literatura clásica, un cortisol sérico a las 8 am ≥ 18 $\mu\text{g/dl}$ (~ 500 nmol/l) se considera suficiente para excluir insuficiencia adrenal, y un valor ≤ 5 $\mu\text{g/dl}$ (~ 138 nmol/l) es fuertemente sugestivo de insuficiencia adrenal, requiriendo confirmación o tratamiento¹². Beuschlein et al. (2024) y Hansen et al. (2025), proponen utilizar 10 $\mu\text{g/dl}$ (300 nmol/l) como una referencia orientativa dentro de un continuo: por encima de ~ 10 $\mu\text{g/dl}$ la probabilidad de que el eje HHS haya recuperado función es alta, especialmente si el paciente estaba en dosis fisiológicas o "off" terapia. En cambio, con cortisol basal claramente bajo (< 5 $\mu\text{g/dl}$ o 150 nmol/l), es muy probable que persista la insuficiencia adrenal; en esos casos la recomendación es no demorar y mantener al paciente con cobertura de glucocorticoide (dosis de reemplazo) sin realizar pruebas dinámicas adicionales en ese momento. Valores intermedios (ej. 5-10 $\mu\text{g/dl}$) representan una "zona gris" donde podría considerarse una prueba dinámica para definir mejor la situación, aunque la guía sugiere que en la práctica una estrategia razonable es continuar con dosis bajas de reemplazo y repetir el cortisol basal tras algunas semanas o meses, dado que muchos de esos pacientes terminarán recuperando el eje con el tiempo^{4,13}.

Para saber si las glándulas suprarrenales están funcionando correctamente, usamos una prueba llamada "test de estímulo con ACTH" (también conocido como Synacthen® 250 μg). Esta prueba es la mejor opción si las mediciones iniciales de cortisol son inciertas o si necesitamos confirmar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal, específicamente para resultados de cortisol entre 5 y 10 $\mu\text{g/dl}$ o 150 nmol/l y 300 nmol/l⁴.

En el caso de una insuficiencia suprarrenal central por uso crónico de glucocorticoides, por lo general la prueba de ACTH muestra una respuesta débil. Esto sucede porque las glándulas suprarrenales, al no haber sido estimuladas por el cerebro durante mucho tiempo, se han vuelto más pequeñas o "se han atrofiado". Sin embargo, es crucial entender que tener resultados de laboratorio que sugieren insuficiencia suprarrenal (por ejemplo, un cortisol bajo en la prueba de ACTH) no siempre significa que el paciente esté en riesgo de sufrir una crisis suprarrenal grave. Es bastante común ver a personas que han usado glucocorticoides durante mucho tiempo con estos resultados de laboratorio, pero que nunca desarrollan síntomas graves. Por eso, los expertos recomiendan siempre analizar el re-

sultado de la prueba junto con la situación clínica del paciente y su historial de uso de glucocorticoides. Es decir, aunque los resultados de laboratorio alterados son un requisito para diagnosticar una insuficiencia suprarrenal, no todas las personas con estos resultados desarrollarán síntomas importantes o una crisis. En el día a día, si vemos a un paciente que tiene una respuesta un poco baja en la prueba de ACTH, pero se siente bien y está en el proceso de dejar de tomar glucocorticoides, lo más sensato es ser precavidos: le mantenemos una dosis baja de glucocorticoide y volvemos a evaluar más adelante, en lugar de diagnosticar inmediatamente una insuficiencia suprarrenal^{4,14}.

TRATAMIENTO

El manejo comprende dos aspectos estrechamente ligados: 1.- la retirada adecuada y segura de la terapia glucocorticoide exógena, y 2.- el tratamiento sustitutivo con glucocorticoides en pacientes con insuficiencia adrenal establecida o en riesgo, incluyendo las consideraciones de dosis de estrés y prevención de crisis. Además, debe atenderse el manejo de los síntomas del síndrome de retirada de glucocorticoides cuando ocurran. Las guías de tratamiento sugieren que independiente de la dosis que haya usado el paciente, si no superó las 3-4 semanas de tratamiento no hay que realizar retirada gradual.

Retirada gradual (*tapering*) de glucocorticoides: En pacientes que han recibido glucocorticoides por tiempo prolongado, (más de 3-4 semanas con dosis supra fisiológicas) la suspensión abrupta del tratamiento está contraindicada debido al alto riesgo de precipitar insuficiencia adrenal aguda y síndrome de abstinencia. El *taper* o reducción gradual de la dosis permite que el eje HHS comience a recuperarse mientras se minimiza recaída de la enfermedad original y se atenúan los síntomas por privación de esteroide⁴.

En términos prácticos, se sugieren las siguientes medidas para la retirada de glucocorticoides sistémicos utilizados por más de 4 semanas:

- Asegurar el control de la enfermedad subyacente: Antes de iniciar la reducción, el trastorno por el cual se indicó el corticoide debe estar en remisión o adecuadamente controlado. No se debe intentar suspender o bajar la dosis si, por ejemplo, la artritis reumatoide o el asma del paciente siguen activos, ya que el riesgo de rebrote es alto. Cuando el proceso inflamatorio aún requiere glucocorticoides, es preferible mantener la dosis mínima eficaz y diferir el taper hasta que otras terapias de fondo hagan efecto o la enfermedad esté estable⁴.
- Reducción inicial más rápida ("terapéutica"): Desde dosis altas de glucocorticoides, se pueden hacer descensos significativos en pasos semanales o quincenales, vigilando que la enfermedad de base no recrudezca.

- Reducción lenta (“endocrina”) al acercarse a dosis fisiológicas: Al aproximarse a la dosis equivalente fisiológica, los decrementos deben ser más pequeños y espaciados. Esto da oportunidad a que el eje HHS se recupere^{4,8}.
- Cambio a glucocorticoide de acción corta, si es necesario: En pacientes que han estado con glucocorticoides de acción prolongada (p. ej., dexametasona) o en dosis únicas nocturnas, puede ser útil convertir a un glucocorticoide de acción intermedia (p. ej., prednisona, o hidrocortisona) administrado preferentemente por la mañana, conforme se llega a dosis bajas. Esto imita mejor el ritmo circadiano normal (*peak* matutino de cortisol) y permite que haya un período de niveles más bajos en la tarde-noche que facilite la reactivación de la secreción endógena de ACTH^{1,4,8}.
- El seguimiento se realiza mediante monitoreo clínico durante el *taper*: Durante toda la retirada, es crucial educar al paciente acerca de los síntomas de alerta de insuficiencia adrenal (mareos, ortostatismo, náuseas, debilidad marcada, empeoramiento del malestar) y de síndrome de retirada (dolores musculares/articulares, fatiga, decaimiento anímico). Se debe instruir que informe a su médico si estos síntomas aparecen. El médico debe evaluarlos cuidadosamente: síntomas leves y transitorios se pueden manejar con apoyo y continuación del *taper*, pero síntomas graves o persistentes pueden indicar la necesidad de detener la reducción temporalmente. Las guías recomiendan que, si aparece un síndrome de retirada intenso, se aumente nuevamente la dosis de glucocorticoide al último nivel bien tolerado y se reintente la reducción más lentamente *a posteriori*⁴. Este enfoque evita sufrimiento innecesario y previene crisis adrenal.
- Suspensión final del corticoide exógeno: Idealmente, la suspensión completa solo debe realizarse una vez que se ha evidenciado la recuperación del eje adrenal (por pruebas normales) o al menos se haya llegado a una dosis muy baja en la cual se puede mantener al paciente con reemplazo fisiológico⁴.
- Terapia de reemplazo glucocorticoide: Si un paciente en proceso de reducción de glucocorticoides alcanza un nivel de dosis en el cual se confirma o es muy probable la insuficiencia adrenal, se debe instituir tratamiento sustitutivo con glucocorticoides exógenos en dosis fisiológicas. El objetivo es proveer la cantidad de cortisol necesaria para las funciones basales del cuerpo, sin excederse tanto que se siga suprimiendo el eje innecesariamente. Generalmente, el fármaco de elección es la hidrocortisona (químicamente idéntica al cortisol) por su perfil de acción corto/intermedio que se asemeja al ritmo circadiano. Las dosis usuales de reemplazo en adultos con insuficiencia adrenal secundaria son de 15 a 25 mg de hidrocortisona al día, repartidos en 2 a 3 tomas (por ejemplo, 10 mg al despertar, 5 mg a las 4-6 horas, y opcionalmente 5 mg adicionales a las 4-6 horas). Alternativamente, algunos esquemas utilizan prednisona oral 5 mg cada mañana (o prednisolona 5 mg) como monodosis diaria. Ambos enfoques son

válidos: la prednisona tiene la ventaja de una administración única diaria, mientras que la hidrocortisona permite un ajuste más fino y, teóricamente, menor sobreexposición nocturna⁴.

- Un punto particular en estos pacientes es que el objetivo a largo plazo no siempre es mantenerlos de por vida en reemplazo (como ocurre en la insuficiencia primaria), sino facilitar su eventual independencia de los esteroides si el eje adrenal logra recuperarse⁴.

Como ya se nombró, es fundamental recalcar que en la insuficiencia adrenal central no se requiere fludrocortisona (mineralocorticoide) como parte del reemplazo, a menos que haya una deficiencia concomitante inusual de aldosterona. Por lo tanto, no debe utilizarse fludrocortisona^{4,12}.

Vale la pena mencionar que se están desarrollando nuevas formulas de hidrocortisona de liberación prolongada, como por ejemplo DuoCort® y Chronocort®. Estas formulaciones podrían proporcionar una farmacocinética más fisiológica con niveles más elevados de cortisol al despertar, y se esperan estudios a largo plazo sobre sus efectos en la calidad de vida y otros parámetros¹⁵.

Cobertura en situaciones de estrés (“dosis de estrés”): Todos los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria o en proceso de retirada de glucocorticoides deben recibir educación acerca del ajuste de dosis de glucocorticoide durante situaciones de estrés físico, de forma similar a lo recomendado en la insuficiencia adrenal primaria¹⁰. Esto es crucial porque durante el estrés físico un eje suprimido no podrá aumentar la producción de cortisol, y las dosis de mantenimiento pueden ser insuficientes para los requerimientos incrementados, con el consiguiente riesgo de precipitar una crisis adrenal. Las recomendaciones prácticas, de acuerdo con guías recientes, son:

- Estrés leve o moderado (por ejemplo, una enfermedad febril leve, gastroenteritis leve sin vómitos significativos, procedimientos odontológicos menores, ejercicio físico inusual intenso): aumentar la dosis oral de glucocorticoide 2 a 3 veces la dosis habitual durante el periodo de estrés. Una vez superado el episodio, se retorna a la dosis de mantenimiento previa.
- Estrés mayor o situaciones de alto riesgo (cirugía con anestesia general, procedimientos invasivos mayores, trauma significativo, infecciones graves con fiebre alta, vómitos persistentes que impiden la vía oral, sepsis, COVID-19 severo, etc.): está indicada la administración de glucocorticoides por vía parenteral, dado que la absorción oral puede ser incierta o insuficiente en estas situaciones. El régimen estándar para cirugía mayor o crisis consiste en hidrocortisona 100 mg IV inmediatamente antes del evento estresante (p.ej., inducción anestésica), seguida de 50 mg IV cada 6 horas durante el periodo crítico (o una infusión continua equivalente ~200 mg/24 h). En

emergencias extrahospitalarias, si el paciente dispone de una ampolla de hidrocortisona sódica 100 mg, se le instruye a él o a un familiar para administrarla intramuscularmente y buscar atención urgente¹⁵.

- Procedimientos menores con ayuno o estrés (p. ej., colonoscopia, cirugía menor con anestesia local + sedación): aunque de menor envergadura, se individualizará cada caso. Una regla simple es: si el paciente no puede tomar su dosis oral, se debe administrar la dosis por vía parenteral¹⁶.

Manejo de la crisis adrenal: Si a pesar de todas las precauciones un paciente desarrolla una crisis adrenal (hipotensión, *shock*, trastorno de consciencia, vómitos, etc.), el manejo agudo debe seguir los principios aplicados en la insuficiencia adrenal primaria. Esto incluye administrar rápidamente glucocorticoides parenterales (hidrocortisona 100 mg IV inicial, seguida de 50 mg IV cada 6 horas) junto con reposición agresiva de fluidos intravenosos y tratamiento de la causa precipitante. En la mayoría de los casos, estas medidas logran estabilizar al paciente⁹.

SEGUIMIENTO Y EDUCACIÓN DEL PACIENTE

El seguimiento a largo plazo es crucial debido a que en algunos casos, lamentablemente, la supresión puede tornarse muy prolongada o incluso permanente. Si después de 18-24 meses no hay indicios de recuperación, es posible que ese paciente requiera cobertura sustitutiva crónica de cortisol de forma similar a un Addison. No obstante, cada vez hay más datos que sugieren que una proporción importante sí recupera el eje en el largo plazo. Se debe evitar mantener a un paciente innecesariamente con glucocorticoides si su organismo ya es capaz de producirlos; por eso el seguimiento hormonal periódico es esencial¹³.

Educación y medidas de autocuidado: Al egreso de un tratamiento prolongado con glucocorticoides, el paciente debe comprender que puede haber quedado con un "déficit" temporal y que necesitará tomar precauciones. Las guías internacionales enfatizan la educación del paciente como un componente central del mane-

jo¹⁰. Esto incluye explicar los síntomas de insuficiencia adrenal para que pueda reconocerlos, instruirlo en el ajuste de la dosis en caso de enfermedad intercurrente, y remarcar la importancia de nunca suspender súbitamente la medicación. Además, es recomendable involucrar en este proceso educativo a por lo menos un familiar o cuidador principal del paciente. Una herramienta muy útil es proveer al paciente con una identificación médica de su condición. Esto puede tomar la forma de una tarjeta, brazaletes o colgante que indique "Insuficiencia Adrenal - requiere hidrocortisona".

Finalmente, el paciente debe tener un plan claro de seguimiento con su endocrinólogo. Esto incluye visitas periódicas para evaluar síntomas, ajustar la dosis de reemplazo según necesidad, y realizar pruebas de función adrenal en intervalos apropiados para determinar si el eje HHS se ha recuperado (por ejemplo, repetir un cortisol basal o un test de ACTH cada 6-12 meses mientras esté en dosis bajas). El manejo a largo plazo debe ser dinámico: si hay evidencia de recuperación del eje, se puede intentar retirar el corticoide de reemplazo; si no la hay, continuar con la dosis de reemplazo mínima eficaz de por vida.

CONCLUSIÓN

La insuficiencia adrenal inducida por glucocorticoides es una complicación seria y prevalente del uso de glucocorticoides, que exige una vigilancia clínica y un manejo cuidadoso. El diagnóstico se basa en una alta sospecha clínica, especialmente en pacientes con antecedentes de uso prolongado de glucocorticoides y signos de Cushing, y se confirma con la medición de cortisol basal y pruebas dinámicas. El manejo se centra en una retirada gradual y segura del glucocorticoide, un tratamiento sustitutivo apropiado, y una exhaustiva educación del paciente sobre la prevención de crisis y el ajuste de dosis en situaciones de estrés. Es fundamental un seguimiento a largo plazo para evaluar la recuperación del eje HHS, que puede tardar hasta 24 meses o más. El objetivo principal es la eventual independencia del paciente de los esteroides, siempre y cuando su función suprarrenal se haya restablecido, evitando así la exposición crónica innecesaria a glucocorticoides.

Conflictos de interés:

El autor no declara ningún conflicto de interés en relación a este manuscrito.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial:

En cuanto a la utilización de IA, se ha utilizado el modelo de lenguaje de Google, Gemini, como herramienta de apoyo para la revisión y corrección gramatical y de estilo, lo que contribuyó a mejorar la claridad y fluidez del texto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380. Erratum in: *BMJ*. 2021;374:n1936. doi: 10.1136/bmj.n1936.
2. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med*. 2019;381(9):852-861. doi: 10.1056/NEJMra1807486.
3. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):4027-4036. doi: 10.1210/jc.2014-2476. Res.2022;480(6):10611074. doi:10.1097/CORR.0000000000002145.
4. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(7):1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250.
5. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, et al. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):19. doi: 10.1038/s41572-021-00252-7.
6. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-2180. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
7. Whelan G, Sim J, Smith B, Moffatt M, Littlewood C. Are Corticosteroid Injections Associated With Secondary Adrenal Insufficiency in Adults With Musculoskeletal Pain? A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies. *Clin Orthop Relat*
8. Henzen C, Suter A, Lerch E, Urbinelli R, Schorno XH, Briner VA. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000;355(9203):542-545. doi: 10.1016/S0140-6736(99)06290-X.
9. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):133-141. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001.
10. Simpson H, Tomlinson J, Wass J, Dean J, Arlt W. Guidance for the prevention and emergency management of adult patients with adrenal insufficiency. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(4):371-378. doi: 10.7861/clinmed.2019-0324.
11. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152-2167. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61684-0.
12. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710.
13. Hansen SB, Dreyer AF, Jørgensen NT, Al-Jorani H, Bislev LS, Boesen VB, et al. Changes in Adrenal Function and Insufficiency Symptoms After Cessation of Prednisolone. *JAMA Netw Open*. 2025;8(3):e251029. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.1029.
14. Pofi R, Feliciano C, Sbardella E, Argese N, Woods CP, Grossman AB, et al. The Short Synacthen (Corticotropin) Test Can Be Used to Predict Recovery of Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(8):3050-3059. doi: 10.1210/jc.2018-00529.
15. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(3):217-223. doi: 10.1097/MED.0b013e328338f608.
16. Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*. 2020;75(5):654-663. doi: 10.1111/anae.14963. Erratum in: *Anaesthesia*. 2020;75(9):1252. doi: 10.1111/anae.15210.



REVISIÓN / REVIEW

Hacia un sistema de salud sustentable en Chile: el papel de los hospitales verdes

Towards a Sustainable Healthcare System in Chile: The Role of Green Hospitals

Fernanda Olivé C, RN^{a,b}✉; María Bernardita Sanhueza, RN^{a,b}.

^a Centro de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26/02/2025

Aceptado: 12/08/2025

Keywords:

Thyroid; Thyroid Nodule;
Waste Management;
Planetary Health; Green
Hospitals; Green Teams; Green
ICU; Carbon Footprint.

Palabras clave:

Manejo de Residuos; Salud
Planetaria; Hospitales
Verdes; Huella de Carbono.

RESUMEN

El sector salud desempeña un papel crucial en la protección de la población, pero su impacto ambiental es innegable. La atención sanitaria global es responsable del 4,4% de las emisiones de gases de efecto invernadero. En Chile, la gestión sostenible de residuos hospitalarios es deficiente, con solo un 2% de los desechos reciclados. Las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) presentan una huella ambiental alta, generando tres veces más CO₂ por cama que otras áreas hospitalarias.

El objetivo de este artículo es analizar el impacto ambiental del sistema de salud en Chile y destacar el rol estratégico de los hospitales, especialmente de sus equipos clínicos, en la transición hacia modelos de atención más sostenibles.

En este contexto, se hace necesario que el sistema de salud chileno viva una transición a un eje más verde, abordando problemáticas como la generación de residuos, uso excesivo de elementos plásticos y generación de emisiones de CO₂.

Los equipos de salud juegan un rol clave al liderar iniciativas de sostenibilidad, capacitación y promoción de mejores prácticas, existiendo varios casos de éxito que demuestran la viabilidad y beneficios asociados. Existe la necesidad de cambios regulatorios y compromisos institucionales para alinear la atención sanitaria con los objetivos globales de sostenibilidad ambiental, garantizando un futuro más saludable para las personas y el planeta.

ABSTRACT

The healthcare sector plays a crucial role in protecting the population, but its environmental impact is undeniable. Globally, healthcare is responsible for 4.4% of greenhouse gas emissions. In Chile, sustainable hospital waste management is inadequate, with only 2% of waste being recycled. Intensive Care Units (ICUs) have a particularly high environmental footprint, generating three times more CO₂ per bed than other hospital areas.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: fbolive@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.08.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



The objective of this article is to analyze the environmental impact of the healthcare system in Chile and to highlight the strategic role of hospitals—particularly their clinical teams—in the transition toward more sustainable models of care.

In this context, it is essential for the Chilean healthcare system to shift toward a greener approach, addressing challenges such as waste generation, overuse of plastic materials, and CO₂ emissions. Healthcare teams play a key role in leading sustainability initiatives, providing training, and promoting best practices. Several successful cases demonstrate the feasibility and associated benefits of such efforts. However, regulatory changes and institutional commitments are needed to align healthcare with global environmental sustainability goals, ensuring a healthier future for both people and the planet.

INTRODUCCIÓN

Los efectos combinados del cambio climático, la contaminación química y el uso no sustentable de los recursos, exacerbando la incidencia de enfermedades en todo el mundo¹. Por lo tanto, el sistema de salud como conjunto de actores que responden a las necesidades sanitarias de la población, debe alinearse con estos aspectos, por medio de los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de Naciones Unidas². Entre los cuales destacan: salud y bienestar, consumo y producción responsables, acción por el clima y comunidades sostenibles³. En el caso de Chile, esta transición se alinea con la hoja de ruta del Ministerio del Medio Ambiente, que establece 7 metas a largo plazo, en las cuales el sistema de salud puede aportar en su alcance. Algunos son aumentar la tasa de reciclaje nacional al 75% para el año 2040⁴, y otro es el plan nacional de adaptación al cambio climático, contribuyendo así a la protección de la salud de las generaciones presentes y futuras⁵.

Dentro del ecosistema de prestaciones para la población, el sector juega un rol fundamental en la protección y el bienestar de las personas, alineándose con el ODS número 3 de Naciones Unidas³ que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las edades para el año 2030. No obstante, el impacto ambiental del sector salud es significativo, lo que exige una integración con el ODS número 13, enfocado en la acción climática y la necesidad de medidas urgentes para mitigar el cambio climático y sus efectos³.

Existen varias aristas de importancia en el accionar climático, siendo las principales, las emisiones de gases con efecto invernadero (GEI) y la gestión de residuos. GEI se definen como “gases presentes en la atmósfera que capturan energía y calientan la superficie del planeta”⁶. Distintas acciones humanas liberan estos gases en forma de contaminación aumentando su presencia en la atmósfera provocando el aumento de la temperatura media del planeta⁶. A nivel global, el sector salud es responsable del 4,4% de las emisiones de gases de efecto invernadero, lo que lo situaría como el quinto mayor emisor si se considerara como un país⁷, y desde el 2016 el sector en sí mismo ha aumentado la emisión de estos gases en un 16%⁸.

A nivel global, las mayores contribuciones del sector salud a la huella climática provienen de Estados Unidos, con 546 millones de toneladas métricas de CO equivalente; seguido por China, con 342 millones; y la Unión Europea, con 248 millones. Estas cifras son comparables a las emisiones totales de sectores industriales completos⁹. Al evaluar los datos también se observan aspectos relacionados con la desigualdad; por ejemplo, India es el séptimo país con mayor emisión de CO₂ en salud, pero al mirar el índice per cápita se comporta como un país con bajas emisiones⁷. Según “Salud sin Daño” en Chile, en el año 2015 se estimó que cerca del 3,4% de los GEI nacionales son consecuencia del sector salud¹⁰.

El uso de sistemas de aire acondicionado es una de las principales fuentes de emisiones del sector salud, especialmente en países con un alto índice de desarrollo humano, se estima que 365 Mt CO₂ anuales provienen de la refrigeración de hospitales¹¹. Aunque ha contribuido a reducir las muertes relacionadas con el calor en mayores de 65 años, su uso global aumentó un 35,3% en 2021 y generó un incremento del 8% en las emisiones de gases de efecto invernadero desde 2016 hasta 2021⁸. Esta tecnología, aunque efectiva para disminuir la exposición al calor, acarrea elevados costos energéticos y económicos, además de potenciar la contaminación y las islas de calor urbanas, particularmente si no se combina con soluciones pasivas y energías renovables⁸. Por otro lado, la contaminación por insumos médicos de un solo uso también representa un desafío considerable. A nivel mundial, los residuos médicos representan el 4% del total de residuos plásticos, y antes de la pandemia de COVID-19, los plásticos representaban el 23% del total de residuos del NHS^{12,13}, incrementando significativamente los residuos generados por el sector salud, según análisis recientes^{14,15}.

Esta realidad nos lleva al dilema ético planteado por el Dr. Thomas Bein, quien enfatiza la necesidad de equilibrar los beneficios inmediatos de la atención sanitaria con los impactos ambientales negativos a largo plazo, que influyen sobre los determinantes ecológicos y sociales de la salud¹⁶. Bajo el enfoque de “Una Salud” o “One Health”, fundamentado en principios como justicia, equidad y sostenibilidad, se resalta la interdependencia entre los sistemas biológicos y la salud humana, con una visión que

considera el planeta como un ente con derechos intrínsecos que demanda una administración responsable para garantizar la conservación de los recursos naturales y la biodiversidad¹⁷. Este paradigma fomenta la búsqueda de un equilibrio ecológico y sistémico, abordando aspectos críticos como la resistencia antimicrobiana y las zoonosis, mientras subraya que el bienestar humano está inexorablemente ligado al equilibrio del ecosistema en su conjunto¹⁷.

Los centros hospitalarios son el ejemplo por antonomasia de esta realidad. Donde conviven la atención de pacientes gravemente enfermos, los desafíos éticos y ambientales de su atención y el impacto al entorno global. Estos presentan elevados impactos ambientales, dado su alto consumo energético y generación de residuos. Esta realidad varía según las áreas clínicas, teniendo una relación directa con la complejidad del servicio¹⁶.

Frente a esta realidad, se propone avanzar hacia un modelo de "Hospital Verde", centrado en la reducción de la huella ambiental asociada a su funcionamiento⁷. Este tipo de instituciones incorpora el cuidado del medio ambiente como parte integral de la calidad asistencial, promoviendo edificaciones sostenibles y operaciones responsables. Entre sus principales características se incluyen: ubicación estratégica, uso eficiente del agua y la energía, adecuada calidad del aire interior y empleo de materiales con menor impacto ambiental. Esta transformación no solo podría fortalecer el sistema de salud nacional, sino también generar ahorros significativos a pesar de requerir una inversión inicial, posicionar a los hospitales como líderes en sostenibilidad dentro del país y mejorar la calidad de los entornos.

Este artículo tiene como objetivo analizar el impacto ambiental del sector de salud en Chile, enfocándose específicamente en los GEI y la gestión de residuos. Además, destaca el rol estratégico que los hospitales pueden desempeñar para impulsar una transición hacia un modelo más sostenible en el contexto nacional. Para ello, se analizará el contexto nacional en términos de residuos hospitalarios y emisiones, se explorarán sus implicancias éticas y sanitarias, y se presentarán estrategias concretas que han sido implementadas tanto en Chile como en el extranjero. Finalmente, se destacará el papel de los equipos de salud en el liderazgo de este cambio.

DIAGNÓSTICO AMBIENTAL DEL SISTEMA DE SALUD EN CHILE

Existen ejemplos a nivel nacional con relación a reducción de GEI. Dos instituciones privadas en Chile han declarado disminución de sus emisiones, una de ellas ha logrado disminuir sus emisiones en un 35,4% entre el 2019 al 2023¹⁷ y la segunda, declaró que logró disminuir sus emisiones directas en un 5,8% durante el año 2024¹⁸.

En el ámbito de residuos, el análisis de datos nacionales sobre la generación de residuos en hospitales chilenos evidencia un serio problema de gestión y reciclaje. Un estudio reciente realizado por nuestro grupo, basado en datos del Sistema Nacional de Declaración de Residuos (SINADER) reveló que las 4 586 instituciones de salud registradas en el país, solo el 3,6% reportaron su manejo de residuos, con un promedio de toneladas eliminadas a nivel nacional cercano a 59 000 toneladas anuales en promedio¹⁹. De estos, la institución que reporta más porcentaje de reciclaje y eliminación en relleno sanitario logra menos de un 14%, logrando el 25% de los estándares internacionales, que oscilan el 40% y el 60% de los residuos hospitalarios generados por una UCI podrían ser reciclados²⁰.

Sin embargo, hablar de reciclaje es sólo una de las estrategias que se pueden utilizar en la gestión de residuos, para pasar de una economía lineal a una circular^{4,21}. Esto requiere un desarrollo acelerado del sector de reciclaje, uno de los objetivos del Ministerio del Medio Ambiente de Chile⁴. Este proceso es el séptimo paso en este tipo de estrategias y existen otras acciones previas en los procesos de diseño, manufacturación, distribución y recolección²¹.

En el ámbito hospitalario las unidades de cuidados intensivos generan el doble de residuos y emisiones de carbono por cama en comparación con otras áreas del hospital¹⁶, contribuyendo significativamente al problema ambiental del sector. Un estudio publicado por Ghersin evidencia la pérdida de grandes cantidades de insumos médicos sin uso en una UCI pediátrica, donde se recolectaron cerca de 76 kilos de insumos médicos que se desecharon sin ser utilizados por un periodo de 3 semanas, debido a pérdida de la esterilidad o por considerarse contaminados al entrar en habitaciones con precauciones adicionales poniendo en evidencia que la carencia de estrategias de reutilización y reducción del uso de insumos desechables agravaría aún más la situación²².

Esto plantea que existen otras formas de gestionar los materiales que se utilizan en los hospitales para disminuir los residuos y los costos al gestionar de manera óptima los procesos clínicos desde una mirada ambiental. Otro ejemplo, esta vez desde el ámbito farmacéutico es dado por Sánchez VLC et al. quienes proponen cerca de 28 ideas en este ámbito para reducir los residuos secundarios al proceso farmacéutico entre los cuales destaca limitar los tratamientos siempre que sea posible, favorecer la implantación de la entrada de órdenes de prescripción vía digital, favorecer el uso de la vía oral frente a la parenteral e implantar computadores en las áreas de preparación para evitar el uso de guías en papel²³.

En el quirófano existe la política cultural de preparar los fármacos de uso habitual, previo al inicio de la cirugía, a modo de an-

ticipación ante un caso de emergencia. Luego muchos de estos fármacos son eliminados sin ser utilizados, aumentando costos y residuos peligrosos²⁴. Por lo tanto, plantear un cambio cultural en los profesionales, con un enfoque en disminuir los residuos, pero manteniendo la seguridad del paciente, se podría mejorar la gestión de residuos y fármacos.

RIESGOS SANITARIOS ASOCIADOS A LA DEFICIENTE GESTIÓN AMBIENTAL

El problema de los residuos hospitalarios no solo afecta al medio ambiente, sino que también tiene un impacto directo en la salud de la población. Estos residuos incluyen plásticos que pueden convertirse en micro plásticos presentes en el cuerpo humano^{25,26}. Se ha demostrado la existencia de micro plásticos en sangre humana²⁶, tejidos cerebrales²⁷ y fluidos, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares²⁸, cáncer²⁹ tumores de próstata³⁰ y afecciones respiratorias³¹. Por otro lado, el uso indiscriminado de antibióticos y su inadecuada disposición pueden afectar gravemente la calidad del agua, incrementando la resistencia antimicrobiana³², lo cual representa una amenaza creciente para la salud pública.

Por este motivo, se han propuesto estrategias y han abordado esta temática solicitando colaboración a otros sectores industriales y políticos para reducir la contaminación. Existen múltiples iniciativas que pueden ser implementadas. El artículo de Levett-Jones muestra algunos ejemplos implementados por enfermeras:

- Reciclaje de maderas en una neonatología. En este caso se identificó una empresa de reciclaje que podía reutilizar el plástico de grado hospitalario en productos como materiales de jardinería y muebles de exterior. Hasta la fecha, han reciclado más de 200 000 botellas y 2 500 jeringas de alimentación³³.
- Reciclaje de vendas de compresión neumática: Se lideró una iniciativa de recolección y reciclaje de este artículo usadas en una UCI. Desde el inicio del ensayo, se han recolectado más de 200 mangas y se han desviado más de 50 kilogramos de residuos del vertedero³³.
- "Salva nuestros insumos": Este equipo liderado por una enfermera recolecta suministros médicos limpios y utilizables de hospitales en Queensland, que de otro modo se considerarían "residuos". Estos suministros se redistribuyen a áreas necesitadas, como zonas afectadas por desastres y países de baja renta, contribuyendo a la economía circular y reduciendo el desvío de residuos a vertederos o rellenos sanitarios³³.

A su vez existen organizaciones como Salud sin Daño³⁴ y la Red Global de Hospitales Verdes³⁵ que colaboran con más de 11 000 centros de salud a nivel mundial para implementar estrategias

que reduzcan el impacto ambiental de cada centro. Estas organizaciones traducen experiencias globales a contextos locales, promoviendo prácticas más sostenibles y saludables. La Red Global de Hospitales Verdes enfoca sus esfuerzos en áreas como liderazgo, manejo de sustancias químicas, gestión de residuos, energía, agua, transporte, alimentos, productos farmacéuticos, edificios y compras sostenibles.

PRÁCTICAS CLÍNICAS CON ALTO IMPACTO AMBIENTAL

Ningún área del sistema sanitario está exenta de generar impacto ambiental. No obstante, el uso de agentes anestésicos inhalados, como el sevoflurano, destaca por su significativa contribución a los GEI, especialmente cuando se compara con agentes intravenosos como el propofol²⁴. Un análisis de ciclo de vida de los sedantes utilizados en UCI y quirófanos determinó que el propofol, junto con el fentanilo, presentan una huella de carbono considerablemente menor³⁶.

Otro aspecto importante es la preparación de drogas para su potencial uso en una emergencia durante el proceso quirúrgico. En 12 hospitales italianos pesquió un desperdicio significativo de medicamentos, estimando que se desechan anualmente 139 531 jeringas preparadas, sin ser utilizadas, lo que resulta en un costo financiero de € 78 060 y 4 968 kg de desechos médicos de clasificación peligrosa. La mayor parte del desperdicio se atribuyó a medicamentos como epinefrina, atropina y efedrina, que representaron el 54,3% del costo del desperdicio. En este contexto existe la necesidad de mejorar las prácticas de preparación de medicamentos, de focalizar la educación entre los profesionales para minimizar el desperdicio y mejorar la sostenibilidad en los entornos de atención médica, tanto por razones ambientales como económicas³⁷.

EL LIDERAZGO DE LOS EQUIPOS DE SALUD EN LA SOSTENIBILIDAD

Todos los profesionales de la salud desempeñan un rol fundamental en sus respectivas áreas de especialidad, proporcionando los conocimientos prácticos en los diversos procesos. En el caso de los *Green Teams* de las UCI, este equipo debería conformarse con enfermeras, médicos, farmacéuticos, personal de servicios ambientales, personal encargado de compras y cadena de suministro, infecciones asociadas a la atención de salud, comunicaciones, asesoría legal, finanzas, nutrición, laboratorio e incluso familiares de las personas hospitalizadas para que se genere un enfoque colaborativo desde su área de experticia. Estos equipos deben ser liderados por profesionales apasionados por la sustentabilidad, a menudo estos equipos son liderados por enfermeras y son clave en el éxito de estos programas en la atención al paciente^{38,39}.

Algunas acciones clave que los profesionales de la salud pueden implementar para promover la sostenibilidad incluyen:

- Fomentar la segregación adecuada de residuos en sus unidades, asegurando que los desechos reciclables sean manejados correctamente³⁸.
- Liderar procesos de educación y capacitación tanto del personal sanitario como de la comunidad en prácticas sostenibles³⁹.
- Reducir el uso de insumos desechables, promoviendo alternativas reutilizables siempre que sea seguro hacerlo⁴⁰.
- Encabezar iniciativas como los "Green Teams" o comités de sustentabilidad dentro de las instituciones de salud³⁹.
- Incorporar criterios de impacto ambiental en las decisiones clínicas, como optimizar el uso de medicamentos y priorizar terapias con menor huella de carbono³⁸.
- Integrar indicadores ambientales en los criterios de acreditación, incluyendo la eficiencia energética, la gestión sostenible de residuos y el uso responsable del agua³⁸.

PROPUESTAS PARA AVANZAR HACIA HOSPITALES SUSTENTABLES

Diversos hospitales alrededor del mundo han implementado exitosamente estrategias para reducir su impacto ambiental sin afectar la calidad de la atención.

En Australia, un hospital logró diagnosticar un potencial de reciclaje de un 60% de los residuos generados en su UCI²⁰ mientras que, en Brasil, un programa de reciclaje redujo los residuos domiciliarios hospitalarios en más de cinco toneladas mensuales⁴¹. En Chile, algunas instituciones han dado pasos hacia la sustentabilidad. Nuestra institución ha implementado un programa de reciclaje en las unidades de tratamiento intensivo, maternidad y servicio de alimentación, permitiendo la valorización de toneladas de residuos⁴². Otra institución privada reemplazó todas las luminarias por tecnología LED y cambió las calderas tradicionales por una bomba de frío-calor, lo que le llevo a ser reconocida por el programa HuellaChile⁴³. Las instituciones demuestran que es posible reducir el impacto ambiental. Todo el personal en estas áreas debería reconsiderar los procesos clínicos con un enfoque en la huella medioambiental.

Estas acciones son aisladas y no cuentan con una política nacional que incentive su adopción masiva. Es crucial tener normativas en salud enfocadas en el impacto climático, entre las cuales destaca la Norma de Residuos de Establecimientos de Atención de Salud (REAS). Esta norma menciona de manera limitada la reducción y reciclaje de residuos similares a los domiciliarios, que constituyen el 80% de los residuos generados por un centro asistencial⁴⁴.

Todo lo anterior nos invita a reflexionar sobre diversas interrogantes clave: ¿Qué factores hacen que algunas instituciones se conviertan en líderes en sostenibilidad? ¿Qué incentivos son necesarios para que los centros de salud integren el cuidado del medioambiente como un eje central en sus estrategias de prevención y promoción de la salud? ¿Es imprescindible un estímulo económico o una reducción de costos operacionales para facilitar esta transición?

Para responder a estos desafíos, es fundamental generar instancias intersectoriales dentro del sistema de salud que permitan el intercambio de experiencias y buenas prácticas. Esto podría facilitar la implementación de estrategias efectivas para reducir la huella ambiental del sector, haciendo posible su réplica en distintos contextos, tanto públicos como privados.

En este sentido, uno de los principales pendientes a nivel nacional es contar con una medición actualizada de la huella ambiental del sistema de salud. Disponer de un diagnóstico basal permitiría evaluar objetivamente el impacto de las estrategias implementadas y orientar futuras acciones basadas en evidencia.

Para avanzar hacia un sistema de salud sustentable, se deben implementar estrategias basadas en las "5Rs": rechazar, reducir, reutilizar, reciclar y reparar.

Este slogan nace inicialmente con "3R" (reducir, reutilizar y reciclar) en la década de los 70 y fue popularizado posterior al congreso "the Resource Conservation and Recovery Act"⁴⁵, con el fin de fomentar estas prácticas en la vida diaria de las personas disminuyendo su impacto ambiental.

Algunas medidas clave incluyen:

-Segregación efectiva de residuos en hospitales, con contenedores diferenciados en cada área y cerca de su generación. Por ejemplo, en las estaciones de enfermería, habitaciones, salas de descanso del personal y salas de espera.

-Capacitación del personal de salud en prácticas sostenibles: Generando un ambiente laboral que fomente el cuidado del entorno y que fomente el pensamiento crítico de los protocolos previamente establecidos con un enfoque en disminuir el impacto.

-Uso racional de insumos desechables y fomento de materiales biodegradables: Realizar el análisis de ciclo de vida de los elementos que se usan en la atención clínica, buscando alternativas que sean más amigables con el medio ambiente, desafiando así a la industria para que fomenten la creación de productos con menor impacto.



Figura 1. Aplicación de las "5R" en el contexto sanitario.

IMPLEMENTACIÓN DE "GREEN TEAMS"

Equipos multidisciplinares encargados de evaluar y optimizar los procesos hospitalarios desde un enfoque sustentable. Estos equipos se encargan de considerar el impacto medioambiental que tienen las distintas prácticas clínicas para la toma de decisiones en el centro hospitalario. De esta manera, se pretende generar cambios pequeños en la atención de salud que tienen un gran impacto en el medioambiente. Por ejemplo, el uso de la terapia secuencial (traspaso de fármacos endovenosos a vía oral), optimizar el uso de ventilación/calefacción, optimizar la segregación de residuos en los servicios clínicos^{39,46,47} y fomentar el uso correcto de guantes⁴⁸.

Incorporación de energías renovables y eficiencia energética en la infraestructura hospitalaria. En Chile, en octubre del 2024 la generación de energía renovable alcanzó cerca de un 79,6% mensual, siendo un líder mundial⁴⁹. Las instituciones de salud también pueden generar su energía con estrategias renovables, teniendo como ejemplo el uso de paneles solares, recibiendo incluso potenciales incentivos económicos por ello⁵⁰.

IMPLEMENTACIÓN LOCAL DE UN GREEN TEAM A NIVEL INSTITUCIONAL

Trabajar en sostenibilidad dentro del entorno clínico ha sido un proceso largo, pero profundamente transformador. Lograr un cambio cultural en los procesos diarios de una UCI requiere cuestionar prácticas arraigadas y atreverse a proponer nuevas formas de actuar. Desde nuestro rol como profesionales clínicos, hemos podido aportar una mirada que no solo protege al paciente, sino también al entorno, bajo la consigna que es posible mantener la calidad asistencial minimizando el impacto ambiental.

Aunque muchas de estas acciones pueden parecer pequeñas, como apagar luces innecesarias, segregar correctamente los residuos, elegir insumos reutilizables o priorizar la vía oral o enteral sobre la endovenosa cuando es seguro hacerlo; son pequeños ajustes que disminuyen el impacto ambiental. A largo plazo, estas decisiones cotidianas se convierten en una poderosa herramienta de transformación en el actuar de los equipos de salud.

El desafío ha evolucionado desde una intervención local hacia un modelo exportable. Hemos acompañado a equipos en la creación de "Green ICU", organizado simposios y talleres interactivos, e involucrado tanto al personal sanitario como a la sociedad civil. Nuestro objetivo es demostrar que la sostenibilidad no solo es necesaria, sino completamente factible desde el quehacer clínico. Porque cada gesto cuenta, cada decisión suma, y cada profesional tiene el poder de liderar el cambio.

La capacidad para detectar problemas, estructurar diagnósticos y definir planes de intervención —habilidades propias del ejercicio clínico— constituyen los pilares de una estrategia efectiva de sostenibilidad. La confianza que nos brinda la población a los equipos de salud⁵¹, coloca a estos profesionales en una posición estratégica para impulsar un cambio cultural real. Una intervención sostenible debe ser multiestamental, interservicios y multidisciplinaria. La colaboración entre los distintos actores del sistema sanitario es esencial para hacer posible una transformación profunda, duradera y justa.

Nuestra preocupación por el impacto ambiental de las prácticas sanitarias nació de observaciones cotidianas: residuos que podrían gestionarse de forma más eficiente, oportunidades para optimizar el uso de recursos y la posibilidad de fomentar una mayor conciencia ambiental en el entorno hospitalario. Esta inquietud se transformó en una línea de trabajo concreta, comenzando con un diagnóstico para luego construir un proceso de intervención escalonado, que hoy ha sido replicado en otras unidades hospitalarias. Nos enfocamos en identificar oportunidades reales para implementar prácticas sostenibles, sin comprometer la seguridad del paciente ni aumentar la carga laboral del equipo clínico.

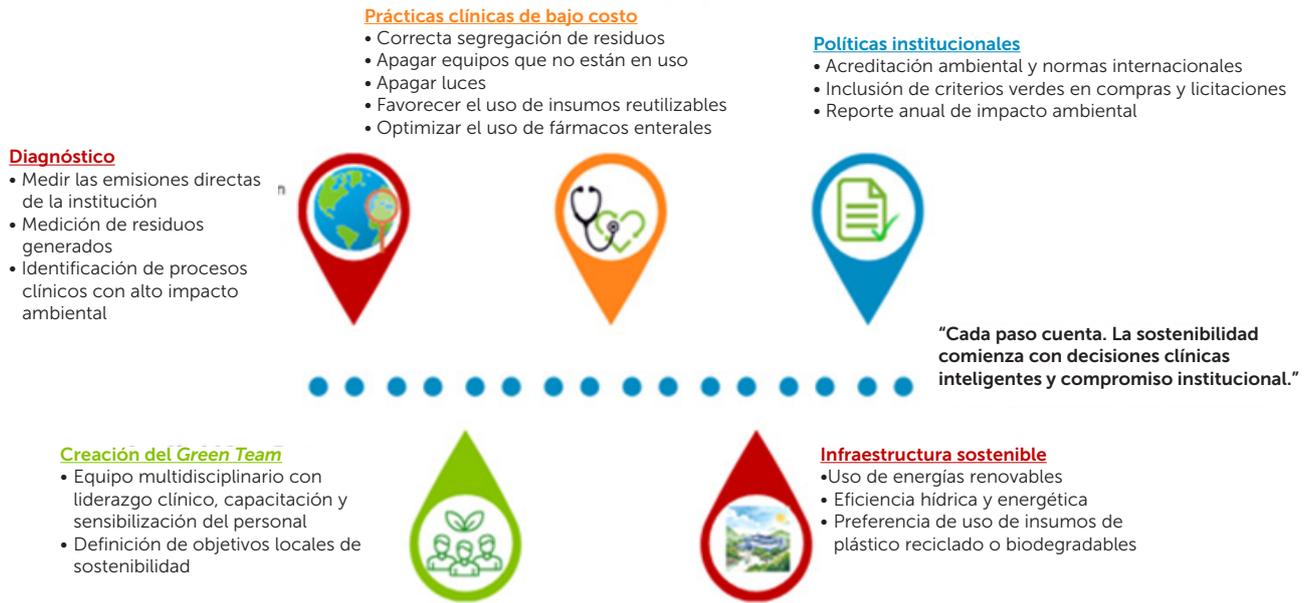


Figura 2. "Del Hospital Convencional al Hospital Verde" Una hoja de ruta hacia la sostenibilidad.

CONCLUSIÓN

El sector salud tiene un rol clave en el cuidado de la población, pero no puede seguir ignorando su impacto ambiental. Avanzar hacia un modelo hospitalario sostenible en Chile es una necesidad urgente y requiere acción desde las políticas públicas hasta la práctica clínica diaria. Integrar la sostenibilidad en la atención sanitaria permite reducir la huella ecológica del sistema y pro-

teger la salud pública a largo plazo, en línea con los Objetivos de Desarrollo Sostenible. Los hospitales, liderados por sus equipos, pueden ser agentes de cambio real. La sostenibilidad no es una carga, sino una oportunidad para transformar el cuidado en beneficio de las personas y del planeta. El futuro de la salud —y de la vida misma— depende de ello.

Conflictos de interés:

Las autoras no declaran ningún conflicto de interés en relación a este manuscrito.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial: Este artículo tuvo colaboración de ChatGPT en la redacción y revisión ortográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Salud Sin Daño. Un marco integral de salud ambiental para los hospitales y los sistemas de salud de todo el mundo [Internet]. Available from: www.hospitalesporlasaludambiental.net
2. Musgrove P, Creese A, Preker A, Baeza C, Anell A, Prentice T, et al. The World Health Report [Internet]. The World Health Report. 2000 [cited 2025 Jun 29]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/health-financing/whr-2000.pdf?sfvrsn=95d8b803_1&download=true
3. Naciones Unidas. Objetivos y metas de desarrollo sostenible - Desarrollo Sostenible [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
4. MMA. Ministerio del Medio Ambiente. HOJA DE RUTA PARA UN CHILE CIRCULAR AL 2040. Santiago; 2021. Available from: <https://economiecirculaire.mma.gob.cl/wp-content/uploads/2021/07/HOJA-DE-RUTA-PARA-UN-CHILE-CIRCULAR-AL-2040-ES-VERSION-ABREVIADA.pdf>
5. MMA. Ministerio del Medio Ambiente. Cambio Climático - [Internet]. [cited 2025 Jun 30]. Available from: <https://cambioclimatico.mma.gob.cl/>
6. MMA. Ministerio de Medio Ambiente. Emisiones de Gases de Efecto Invernadero - Cambio Climático [Internet]. [cited 2025 May 3]. Available from: <https://cambioclimatico.mma.gob.cl/emisiones/>

7. Karliner J, Slotterback S, Boyd R, Ashby B, Steele K. HEALTH CARE'S CLIMATE FOOTPRINT. HOW THE HEALTH SECTOR CONTRIBUTES TO THE GLOBAL CLIMATE CRISIS AND OPPORTUNITIES FOR ACTION. *Health Care Without Harm Climate-smart health care series Green Paper Number One Produced in collaboration with Arup*. 2019. [cited 2025 May 3]. Available from: https://global.noharm.org/sites/default/files/documents-files/5961/HealthCaresClimateFootprint_092319.pdf
8. Romanello M, Walawender M, Hsu SC, Moskeland A, Palmeiro-Silva Y, Scamman D, et al. The 2024 report of the Lancet Countdown on health and climate change: facing record-breaking threats from delayed action. *Lancet*. 2024;404(10465):1847-1896. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01822-1.
9. Gonzalez-Pizarro P, Brazzi L, Koch S, Trinks A, Muret J, Sperna Weiland N, et al.; Sustainability National Representatives. European Society of Anaesthesiology and Intensive Care consensus document on sustainability: 4 scopes to achieve a more sustainable practice. *Eur J Anaesthesiol*. 2024;41(4):260-277. doi: 10.1097/EJA.0000000000001942.
10. Global Road Map for Health Care Decarbonization [Internet]. 2021 [cited 2025 Jun 29]. Available from: <https://healthcareclimateaction.org/fact-sheets/en/English%20-%20Chile>
11. Salud Sin Daño. Proyectos demostrativos de eficiencia energética con enfoque en refrigeración en establecimientos de salud de Argentina, China y Filipinas [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://lac.saludindanio.org/media/4612/download?inline=1>
12. Health Care Without Harm. MEDICIÓN Y REDUCCIÓN DE PLÁSTICOS EN EL SECTOR SANITARIO. 2021. Available from: https://europe.noharm.org/sites/default/files/documents-files/6926/2021-10-28-Measuring-and-reducing-plastics-in-healthcare_ES.pdf
13. Grand Review Research. Medical Plastics Market Size, Share & trend analysis report by application (medical device packing, medical components, orthopedic implant packing),and segment forecast, 2021-2028. [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/medical-plastics-market#>
14. Fang L, Hixson R, Shelton C. Sustainability in anaesthesia and critical care: beyond carbon. *BJA Educ*. 2022;22(12):456-465. doi: 10.1016/j.bjae.2022.08.005.
15. Statista 2025. Raw materials demand for medical disposables globally by type 2025| Statista [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/689249/demand-of-raw-materials-for-medical-disposables-product-type-worldwide/>
16. Prasad PA, Joshi D, Lighter J, Agins J, Allen R, Collins M, et al. Environmental footprint of regular and intensive inpatient care in a large US hospital. *International Journal of Life Cycle Assessment*. 2022;27(1):38-49. doi: 10.1007/s11367-021-01998-8.
17. Clínica BUPA. Nuestra estrategia de Sostenibilidad | Bupa Chile [Internet]. [cited 2025 Feb 10]. Available from: <https://www.bupa.cl/sostenibilidad>
18. Clínica Alemana. Estrategia de Sustentabilidad: gestión responsable de residuos [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://www.clinicaalemana.cl/articulos/detalle/2019/estrategia-de-sustentabilidad-gestion-responsable-de-residuos>
19. Olive F, Sanhueza MB, Giglio A, Ferre A. Analysis of Household-like Waste Discarded by Health Institutions in Chile: A Descriptive Study. *J. Clim. Change Health*. 2025;22 (March-April):100437 [Internet]. [cited 2025 Apr 2]. doi: 10.1016/j.joclim.2025.100437. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1724013/analysis-of-household-like-waste-discarded-by-heal>
20. McGain F, Story D, Hendel S. An audit of intensive care unit recyclable waste. *Anaesthesia*. 2009;64(12):1299-1302. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06102.x. Erratum in: *Anaesthesia*. 2010;65(9):969.
21. Kalmykova Y, Sadagopan M, Rosado L. Circular economy - From review of theories and practices to development of implementation tools. *Resour Conserv Recycl*. 2018;135:190-201. doi: 10.1016/j.resconrec.2017.10.034.
22. Ghersin ZJ, Flaherty MR, Yager P, Cummings BM. Going green: decreasing medical waste in a paediatric intensive care unit in the United States. *New Bioeth*. 2020;26(2):98-110. doi: 10.1080/20502877.2020.1767916.
23. Sánchez VLC, Bueno EV, Morales MA, Encinar MR, Jimenez CS, Catedra CL, et al. Green hospital pharmacy: A sustainable approach to the medication use process in a tertiary hospital. *Farm Hosp*. 2023;47(5):196-200. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2023.05.008.
24. McGain F, Muret J, Lawson C, Sherman JD. Environmental sustainability in anaesthesia and critical care. *Br J Anaesth*. 2020;125(5):680-692. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.055.
25. Zhao B, Rehati P, Yang Z, Cai Z, Guo C, Li Y. The potential toxicity of microplastics on human health. *Sci Total Environ*. 2024;912:168946. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.168946.
26. Leslie HA, van Velzen MJM, Brandsma SH, Vethaak AD, Garcia-Vallejo JJ, Lamoree MH. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environ Int*. 2022;163:107199. doi: 10.1016/j.envint.2022.107199.
27. Amato-Lourenço LF, Dantas KC, Júnior GR, Paes VR, Ando RA, de Oliveira Freitas R, et al. Microplastics in the Olfactory Bulb of the Human Brain. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2440018. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.40018.
28. Marfella R, Prattichizzo F, Sardu C, Fulgenzi G, Graciotti L, Spadoni T, et al. Microplastics and Nanoplastics in Atheromas and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*. 2024;390(10):900-910. doi: 10.1056/NEJMoa2309822.
29. Roje Ž, Ilić K, Galić E, Pavičić I, Turčić P, Stanec Z, et al. Synergistic effects of parabens and plastic nanoparticles on proliferation of human breast cancer cells. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2019;70(4):310-314. doi: 10.2478/aiht-2019-70-3372.
30. Deng C, Zhu J, Fang Z, Yang Y, Zhao Q, Zhang Z, et al. Identification and analysis of microplastics in para-tumor and tumor of human prostate. *EBioMedicine*. 2024;108:105360. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105360.
31. Vasse GF, Melgert BN. Microplastic and plastic pollution: impact on respiratory disease and health. *Eur Respir Rev*. 2024;33(172):230226. doi: 10.1183/16000617.0226-2023.
32. Hunfeld N, Salinas Gabiña I, Weinbren M. Five sustainable tips about water in the ICU: reduction of water use and decrease of the amount of antibiotics in wastewater. *Intensive Care Med*. 2024;50(3):446-448. doi: 10.1007/s00134-023-07317-z.
33. Levett-Jones T, Bonnamy J, Cornish J, Correia Moll E, Fields L, Moroney Oam T, et al. Celebrating Australian nurses who are pioneering the response to climate change: a compilation of case studies. *Contemp Nurse*. 2024;60(3):234-246. doi: 10.1080/10376178.2024.2336230.
34. Salud Sin Daño [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: <https://saludindanio.org/>
35. GGHH. Red Global de Hospitales Verdes y Saludable [Internet]. [cited 2025 Jun 29]. Available from: <https://hospitalesporlasaludambiental.org/>
36. Soong JL, Ho PL, Neo VSH, Lie SA. Evaluating the carbon footprint of sedation practices in intensive care. *Nurs Crit Care*. 2025;30(1):19-26. doi: 10.1111/nicc.13092.
37. Barbariol F, Deana C, Lucchese F, Cataldi G, Bassi F, Bove T, et al. Evaluation of Drug Wastage in the Operating Rooms and Intensive Care Units of a Regional Health Service. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1450-1456. doi: 10.1213/ANE.0000000000005457.

38. De Waele JJ, Hunfeld N, Baid H, Ferrer R, Iliopoulou K, Ioan AM, et al. Environmental sustainability in intensive care: the path forward. *An ESICM Green Paper. Intensive Care Med.* 2024;50(11):1729-1739. doi: 10.1007/s00134-024-07662-7.
39. Trent L, Law J, Grimaldi D. Create intensive care green teams, there is no time to waste. *Intensive Care Med.* 2023;49(4):440-443. doi: 10.1007/s00134-023-07015-w.
40. McGain F, McAlister S. Reusable versus single-use ICU equipment: what's the environmental footprint? *Intensive Care Med.* 2023;49(12):1523-1525. doi: 10.1007/s00134-023-07256-9. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2024 Jan;50(1):156. doi: 10.1007/s00134-023-07292-5.
41. De Oliveira Furukawa P, Kowal IC, Cunha O, Da M, Gonçalves Pedreira L, Marck PB. Environmental sustainability in medication processes performed in hospital nursing care. [Sustentabilidade ambiental nos processos de medicação realizados na assistência de enfermagem hospitalar]. *Acta Paul Enferm [Internet].* 2016 [cited 2024 Aug 30];29(3):316-340. doi: 10.1590/1982-0194201600043.
42. Medioambiente. Clínica Las Condes [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: <https://www.clinicalascondes.cl/QUIENES-SOMOS/Conozca-CLC/Por-ti-vamos-mas-alla/Medio-Ambiente>
43. Clínica Alemana. Programa HuellaChile: somos la primera clínica reconocida por reducir su huella de carbono [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 28]. Available from: <https://www.clinicaalemana.cl/articulos/detalle/2024/programa-huella-chile-somos-la-primera-clinica-reconocida-por-reducir-su-huella-de-carbono>
44. MINSAL. Ministerio de Salud de Chile. Manejo de residuos de establecimientos de atención de salud. 2 ed. 2010. Available from: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/manual%20reas.pdf>
45. Pantheon Enterprises. The Story Behind "Reduce, Reuse, Recycle" - Pantheon Enterprises [Internet]. [cited 2025 Apr 21]. Available from: <https://pantheonchemical.com/reduce-reuse-recycle/>
46. Bhonagiri D, Grimes Cassandra, Damm Eleanor, Winson Elizabeth, Johnton-Walker L, Trent L, et al. A Beginners Guide to: Green Teams in the ICU. 2024 Sep. Available from: <https://ics.ac.uk/resource/green-teams.html>
47. Polley H, Wilson D, Trent L, McGain F, Galler D, Bennett H, et al. Sustainability toolkit evolved from the ANZICS 2020 NZ ASM and Australian Quality and Safety committee sustainability e-conference. ANZICS 2020 NZ ASM. Practical sustainability in the ICU and beyond Workshop. FASTHUGS for sustainability [Internet]. 2020. Available from: <https://anzics.org/wp-content/uploads/2022/04/A-beginners-guide-to-Sustainability-in-the-ICU.pdf>
48. The gloves are off! | Great Ormond Street Hospital [Internet]. [cited 2024 Oct 26]. Available from: <https://www.gosh.nhs.uk/news/gloves-are-off/>
49. Boletín Generadoras de Chile OCTUBRE 2024. Available from: <https://generadoras.cl/boletin-generadoras-de-chile-octubre-2024/>
50. Grandel M. Guía de evaluación inicial de edificios para la instalación de sistemas fotovoltaicos programa techos solares públicos [Internet]. 16AD Jun [cited 2025 Jun 30]. Available from: https://energia.gob.cl/sites/default/files/documentos/guia_evaluacion_sistema_fv.pdf
51. IPSOS GLOBAL TRUSTWORTHINESS INDEX 2024 A 32-country Ipsos Global Advisor Survey. October 2024. Available from: <https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2024-11/ipsos-global-trustworthiness-index-2024.pdf>

"Sun and Life"

1947



Frida Kahlo

Para presentar el tema central de este volumen, escogimos la obra "Sol y vida", de la artista mexicana Frida Kahlo, creada en 1947 y que se encuentra en el museo Dolores Olmedo en Ciudad de México, porque su composición nos evocó al sistema endocrino.

El sistema endocrino es complejo y determina una serie de interacciones que llevan a una respuesta, la que es mediada por estímulos, receptores, efectores y activación de señales intracelulares. La respuesta final es como una obra de arte perfectamente terminada.

Aunque lo que inspiró a Frida a pintar esta obra no fue el sistema endocrino sino que el problema de infertilidad que la aquejaba, nuestra interpretación de este cuadro va más allá del hecho concreto. El sol que ilumina y da la energía que permite el desarrollo de la vida, representaría a la hipófisis, glándula ubicada en el sistema nervioso central y que a través de sus

ejes hormonales, envía las señales que regulan importantes funciones relacionadas con el metabolismo, respuesta a estresores, reproducción, desarrollo y crecimiento.

El viaje de estas señales lo podemos imaginar representado en los tallos de las plantas, los nervios de las hojas y las raíces. Los cálices y flores en distintos estados de desarrollo nos hablan de los constantes cambios que experimentan los niveles de las distintas hormonas y también sería la demostración de la respuesta final al estímulo hormonal.

En el fondo del cuadro, observamos un feto en crecimiento, lo que hace más significativa la idea de la participación del sistema endocrino en la generación y mantención de la vida.

El ojo en la frente del sol nos estaría indicando que en Endocrinología a veces, hay que mirar más allá de lo evidente.

Dra. A. Verónica Araya Quintanilla

GUÍA DE PUBLICACIÓN PARA AUTORES

INTRODUCCIÓN

Revista Médica Clínica Las Condes (RMCLC) publica revisiones bibliográficas de la literatura biomédica, actualizaciones, experiencias clínicas derivadas de la práctica médica, artículos originales y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud.

Cada número se estructura en torno a un tema central, el cual se organiza por un editor invitado especialista en ese ámbito de la medicina. Los artículos desarrollan este tema central en detalle, considerando sus diferentes perspectivas y son escritos por autores altamente calificados, provenientes de diferentes instituciones de salud, tanto chilenas como extranjeras. Todos los manuscritos son sometidos a un proceso doble ciego de revisión por pares. El objetivo de RMCLC es ofrecer una instancia de actualización de primer nivel para los profesionales de la salud, además de constituir una herramienta de apoyo para la docencia y de servir como material de estudio para los alumnos de medicina y de las distintas carreras de la salud de pre y postgrado.

Tipos de artículo

Revisiones

Se trata de artículos de revisión relacionados con el tema monográfico central propuesto para cada número de la revista. Los autores aportarán una visión actualizada y objetiva, basada en las publicaciones más relevantes y actuales sobre el tema a revisar. No se trata de que los autores den una visión personal del problema, sino que sepan resumir de forma organizada, estructurada y adecuada el estado del arte. Como norma general, las revisiones serán siempre encargadas a autores expertos, con publicaciones originales previas en el tema a revisar, por los miembros del Comité Editorial de la RMCLC basada en la mejor evidencia disponible.

El artículo será sometido a evaluación por pares y se tomará una decisión final de acuerdo con los comentarios de los revisores expertos y de los miembros del Comité Editorial. Primera página: Título en español e inglés. El autor y coautores, con sus filiaciones, resumen de no más de 200 palabras, en español e inglés. Palabras clave en español e inglés, entre 3 y 6 palabras clave (según data Mesh Pubmed). Declaración de los conflictos de interés por el autor y coautores.

Manuscrito: Se aceptará una extensión máxima del manuscrito de 3500 palabras. Debe contener el texto con no más de 50 referencias bibliográficas, con sistema Vancouver. Figuras y tablas: Se aceptará un número máximo total de 6 figuras y/o tablas. Las figuras que sean imágenes que provengan de personas, de cualquier tipo (fotos, radiológicas), deberán tener la autorización de éstas para ser publicadas. Todas las figuras y tablas deben estar numeradas, citadas en el texto y contener título y leyenda.

Originales

Se trata de estudios originales que aporten información novedosa, de claro interés general para la comunidad científica de ámbito nacional e internacional, cuyos datos no se hayan publicado previamente en ninguna otra revista. Los trabajos deberán mostrar los resultados de proyectos de investigación o bien diseños de proyectos aún en desarrollo. Toda la información que contenga el artículo deberá ser completamente original y no se aceptará en modo alguno artículos cuyos contenidos se hayan reproducido total o parcialmente en publicaciones previas. En la carta de presentación (ver más abajo) del manuscrito se indicará explícitamente la originalidad de sus contenidos, cuya responsabilidad residirá siempre en los autores del mismo. Todos los manuscritos serán siempre sometidos a un proceso de revisión por pares, y se tomará la decisión final de acuerdo con los comentarios de los revisores expertos y de los Editores del Comité Editorial. En la redacción de los artículos se recomienda a los autores la utilización de las guías internacionales para la exposición de resultados de investigación en salud:

Ensayos clínicos: CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Además todos los ensayos deberán estar registrados en alguna de las bases de datos internacionales, y siempre se deberá indicar el número de registro correspondiente.

Estudios observacionales: STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Artículos sobre pruebas diagnósticas: STARD (<http://www.stard-statement.org/>).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis: PRISMA (<http://www.pris-ma-statement.org/>).

Para otro tipo de estudios, consultar las guías en la iniciativa EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>).

La extensión recomendada del texto será de 3.000 palabras. En el caso de superar esta extensión los autores deberán justificarlo adecuadamente en su carta de presentación. Se admitirá hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas. Se podrán incluir un máximo de 40 referencias bibliográficas. No existirán limitaciones en cuanto al número de autores, si bien éstos deberán haber contribuido de forma substancial a la obtención de los resultados y en la elaboración del manuscrito. En la carta de presentación del manuscrito, en un documento independiente, se deberá detallar la contribución específica de cada uno de los autores. Los manuscritos deberán estructurarse en los apartados: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión, así como un resumen en español y en inglés de un máximo de 250 palabras estructurado en los apartados: Introducción, Métodos, Resultados y conclusiones, y entre 3 y 6 palabras clave.

Comunicaciones cortas

Las comunicaciones cortas son documentos breves que presentan material original y significativo para una rápida difusión. Por ejemplo, una comunicación corta puede enfocar en un aspecto particular de un problema o en un nuevo hallazgo que se quedó con un impacto significativo. Los artículos cortos pueden ser, entre otros: descubri-

miento o teoría de vanguardia, novedad en simulación y modelado, elucidación de mecanismos. Dado que se espera que las comunicaciones tengan un impacto superior al promedio en el campo en lugar de informar sobre la investigación incremental, recibirán una publicación priorizada y rápida. No debe haberse publicado en otra revista.

Las comunicaciones cortas aparecerán al final de las secciones temáticas en la tabla de contenido de la revista. Cada artículo comienza con "Comunicación corta"; seguido del título. Las comunicaciones cortas están limitadas a un máximo de 2500 palabras y no están subdivididas.

Deben contener título en español e inglés, resumen en español e inglés, de no más de 100 palabras, máximo seis palabras claves en español e inglés, cuerpo principal, referencias (no más de 15). Figuras o tablas máximo 4 combinadas, con las autorizaciones para publicación en caso de que corresponda.

CASOS CLÍNICOS / CASOS CLÍNICOS RADIOLÓGICOS

Para esta sección se considerarán los artículos donde se describe un caso sobre un paciente, ya sea en el ámbito clínico o en el ámbito radiológico, porque su publicación se considera que será un aporte a la evidencia sobre una patología en particular y que ayudará a incrementar el conocimiento médico. El texto puede tener, como máximo, 1700 palabras, sin incluir las leyendas de las figuras ni la bibliografía. La bibliografía debe ceñirse a un máximo de 10 referencias. Las tablas y figuras no pueden ser más de 4 en total. El resumen en español y en inglés puede tener un máximo de 200 palabras y debe estar estructurado: Objetivo, Caso clínico, Resultados y Conclusiones. Las tablas y figuras no pueden ser más de 4 en total. El número de palabras clave será entre 3 y 6. Se aceptan hasta 4 autores como máximo.

En el manuscrito se debe incluir una declaración que la publicación del caso contó con el consentimiento informado del paciente, o en el caso que éste no pueda entregarlo, el familiar más cercano, tutor o responsable legal. El consentimiento es para la publicación de la información clínica, imágenes u otro antecedente que necesite el manuscrito.

Envío del manuscrito

Por favor, remita su manuscrito a través de la página web <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202>

Idioma

Esta revista se publica en idioma español e inglés.

Listado de comprobación

Este listado le será útil en la última revisión del artículo previa a su envío a la revista. Consulte las distintas secciones de la presente Guía para autores si desea ampliar detalles de alguno de los puntos.

Compruebe que ha realizado todas las tareas siguientes:

Nombrar un autor de correspondencia e incluir sus datos de contacto (dirección postal, dirección de correo electrónico)

Preparar todos los archivos para su envío:

Manuscrito:

- Contiene la lista de palabras clave en español e inglés.
- Todas las figuras con sus títulos correspondientes y citadas en el texto, y con los permisos de publicación si fuere necesario.
- Todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía
- Resumen en español e inglés
- Archivos suplementarios (si corresponde)

Otros:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical del manuscrito
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa
- **Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, también para el material que proviene de Internet. La autorización del paciente, padre o tutor para la publicación de la imagen.**
- Incluir las declaraciones de conflicto de intereses, incluso cuando no hay conflicto de intereses que declarar
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía
- Proporcionar sugerencias de revisores incluyendo los datos de contacto de los mismos, si la revista lo requiere

CONSIDERACIONES PREVIAS

Ética de la publicación científica

Consulte los enlaces siguientes para obtener información sobre las consideraciones éticas en la publicación científica: Ética de la publicación científica y Guía sobre ética de la publicación en revistas científicas.

Derechos de personas y animales

Si el trabajo descrito conlleva la participación de personas o animales, el autor debe asegurarse de que se llevó a cabo en consonancia con el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos; y los requisitos para manuscritos enviados a revistas biomédicas de la ICMJE. El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado de todos los sujetos estudiados. En todo momento debe respetarse el derecho a la privacidad de las personas.

Los experimentos con animales deben adherirse a las directrices del ARRIVE y realizarse de acuerdo con el Acta de 1986 del Reino Unido sobre Animales (Procedimientos Científicos) y las recomendaciones relacionadas de la Directiva UE 2010/63/UE para experimentos con animales, o la guía sobre el cuidado y utilización de los animales de laboratorio del National Institutes of Health (NIH Publications No. 8023, revised 1978). El autor deberá indicar claramente en el manuscrito que se han seguido estas directrices.

Conflictos de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación personal o financiera con personas u organizaciones que pudieran influenciar inadecuadamente (hacer parcial) su trabajo. Ejemplos de posibles conflictos de interés: estar empleado por la organización, servicios de consultoría, titularidad de acciones, remuneración, testimonio de experto remunerado, solicitudes/registros de patentes y becas u otro tipo de financiación. Los autores deben hacer la declaración de intereses en dos documentos distintos: 1. Un resumen de la misma en la primera página (en el caso de revistas que realizan una evaluación doble ciego) o directamente en el manuscrito (en el caso de revistas que realizan una evaluación de simple ciego). En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: «Conflictos de intereses: ninguno». En caso de aceptación del manuscrito, esta declaración resumida se publicará conjuntamente con el artículo. 2. Declaración detallada en el formulario de declaración de conflicto de intereses, que se almacenará con los documentos de la revista. Es importante que los potenciales intereses se declaren en ambos documentos y que la información de ambos coincida.

Declaraciones inherentes al envío del manuscrito y verificación

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no se ha publicado previamente (excepto en forma de resumen o en el marco de una conferencia publicada o una tesis académica –véase el apartado sobre ‘Publicación múltiple, redundante o concurrente’ de nuestra página sobre ética de la publicación para más información), que no está en evaluación para publicarse en ningún otro medio, que su publicación está autorizada por todos los autores y expresada o tácitamente por las autoridades responsables de la institución en que se llevó a cabo el trabajo, y que, en caso de aceptarse, no se publicará en ningún otro medio con el mismo formato, en inglés ni en ningún otro idioma, ni siquiera en formato electrónico, sin el consentimiento por escrito del titular del copyright. Para verificar su originalidad, el manuscrito podrá ser examinado mediante el servicio Crossref Similarity Check.

Prepublicación

Tenga en cuenta que el preprint de un artículo puede compartirse en cualquier momento y lugar siguiendo las indicaciones de Elsevier sobre cómo compartir. Compartir su manuscrito prepublicado en un servidor de preprints, por ejemplo, no se considera publicación previa (para más información, consulte ‘Publicación múltiple, redundante o concurrente’).

Autoría

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Cambios en la autoría

Se recomienda a los autores que revisen cuidadosamente el listado y el orden de los autores **antes** de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de los nombres de los autores debe hacerse **antes** de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación del Editor de la revista. Para solicitar este cambio, el **autor de correspondencia** enviará a la atención del Editor: a) el motivo que justifica la petición de modificación del listado de autores; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor, debe incluirse también la confirmación del autor afectado. El Editor tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de autores en un manuscrito ya aceptado, solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el Editor evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión online, cualquier petición de cambio aprobada por el Editor daría lugar a una fe de errores (corrigendum).

Resultados de ensayos clínicos

De acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, la revista no considerará publicación previa los resultados presentes en el registro de ensayos clínicos del estudio primario, siempre y cuando aparezcan en forma de tabla o de resumen breve estructurado (menos de 500 palabras). Sin embargo, se desaconseja divulgar los resultados en otras circunstancias (p. ej., en reuniones de inversores) puesto que ello podría poner en riesgo la aceptación del manuscrito. Los autores deben informar sobre todos los registros de resultados que contengan el trabajo remitido o cualquier otro estrechamente relacionado con el mismo.

Descripción de ensayos clínicos aleatorizados

Los ensayos clínicos aleatorizados deben describirse siguiendo las directrices CONSORT.

Durante el envío del manuscrito, los autores deben remitir el listado de comprobación de CONSORT, acompañado de un diagrama de flujos que ilustre el progreso de los pacientes durante el ensayo, es decir, reclutamiento, inscripción, aleatorización, bajas y finalización, así como una descripción detallada del procedimiento de aleatorización. El listado de comprobación y una plantilla del diagrama de flujo están disponibles en la página web de CONSORT.

Registro de ensayos clínicos

Para su publicación en esta revista, los ensayos clínicos tienen que aparecer en un registro público de ensayos, según recomienda el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Los ensayos deben registrarse en el momento del reclutamiento de pacientes o bien antes del mismo. El número de registro del ensayo clínico debe incluirse al final del resumen del artículo. Un ensayo clínico se define como un estudio de investigación que asigna futuros participantes o grupos de participantes a una o más intervenciones de salud con la finalidad de evaluar los efectos de las mismas. Se considera intervención de salud cualquiera que modifique un resultado biomédico o relacionado con la salud (por ejemplo, fármacos, operaciones quirúrgicas, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas y cambios en el proceso de atención sanitaria). Se considera resultado relacionado con la salud cualquier parámetro biomédico o relacionado con la salud que se obtenga en pacientes o participantes, como las mediciones farmacocinéticas y los acontecimientos adversos. Los estudios puramente observacionales (aquellos en los que la asignación de intervenciones médicas no depende del investigador) no requieren registro.

Comparta de forma responsable

Consulte como puede compartir los trabajos publicados en revistas de Elsevier.

Fuente de financiación

Le rogamos que indique los datos de la(s) institución(es) que han proporcionado financiación económica para la realización de la investigación y/o la preparación del artículo, así como que describa brevemente el papel que ha(n) desempeñado dicho(s) patrocinador(es) en el diseño del estudio, la recolección, el análisis y la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de enviar el artículo para su publicación. Si no existió ningún tipo de participación, por favor indíquelo también.

Si no se ha recibido fondo alguno, le rogamos que incluya la siguiente frase: La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Acuerdos y políticas del organismo de financiación

Elsevier ha realizado acuerdos con distintos organismos de financiación para que los autores puedan cumplir con las políticas de libre acceso que estas entidades solicitan. En algún caso, los autores pueden recibir un reembolso por las tasas de publicación asociadas. Más información sobre los acuerdos existentes.

Open access

Ésta es una revista Open Access: los artículos pueden consultarse y descargarse inmediatamente y permanentemente de forma gratuita. La publicación de un artículo tiene un coste (denominado ‘coste de publicación del artículo’ o CPA) que el autor –o alguien que lo represente como por ejemplo su institución o la entidad financiadora del trabajo– debe asumir.

La licencia Creative Commons presente en cada artículo define los usos permitidos para el mismo.

Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada (CC BY-NCND)

No admite fines comerciales. Permite copiar, distribuir e incluir el artículo en un trabajo colectivo (por ejemplo, una antología), siempre y cuando no exista una finalidad comercial, no se altere ni modifique el artículo y se cite apropiadamente el trabajo original.

Esta revista no tiene tarifa por la publicación *open access*. La Clínica Las Condes, propietaria de la revista, financia los costes de publicación.

Researcher Academy de Elsevier

Researcher Academy de Elsevier es una plataforma de e-learning gratuita pensada para ayudar a los investigadores principiantes y a los medianamente expertos durante su trayectoria profesional. El entorno de aprendizaje de Researcher Academy ofrece varios módulos interactivos, webinaros, guías descargables y otros recursos que lo guiarán durante la escritura del artículo de investigación y en el proceso de revisión por pares. Utilice estos recursos gratuitos para mejorar su artículo y profundizar en el proceso de publicación.

Idioma (modalidad y servicios de edición)

Por favor, asegúrese de que utiliza un inglés correcto y de calidad (se acepta tanto la modalidad americana como la británica, pero no una mezcla de ambas). Aquellos autores que tengan dudas sobre el grado de corrección gramatical, calidad y estilo científico de su manuscrito en inglés pueden utilizar los Servicios de edición en idioma inglés de la WebShop de Elsevier.

Consentimiento informado y datos de los pacientes

Los estudios realizados con pacientes o voluntarios requieren la aprobación del comité ético y el consentimiento informado, que deberá constar en el artículo. Cuando un autor desee incluir datos de los casos u otra información personal, o imágenes de los pacientes y de otras personas en una publicación de Elsevier, deberá obtener los permisos, consentimientos y cesiones apropiados. El autor deberá conservar los

consentimientos por escrito y, si Elsevier lo solicita, tendrá que facilitar copias de estos o las pruebas de que se han obtenido dichos consentimientos. Si desea obtener más información, consulte la Política de Elsevier sobre el uso de imágenes o de información personal de pacientes u otras personas. A menos que tenga la autorización del paciente por escrito (o, cuando sea necesario, de su pariente más cercano), los datos personales del paciente incluidos en cualquier parte del artículo y del material complementario (incluidos vídeos e ilustraciones) deben eliminarse antes de la presentación.

Envío del manuscrito

Nuestro sistema de envío de manuscritos le guiará paso a paso en el proceso de introducir los datos de su artículo y adjuntar los archivos. El sistema creará un único documento pdf con todos los archivos que conforman el manuscrito para realizar el proceso de revisión por pares.

El autor de correspondencia recibirá información sobre el proceso de revisión de su manuscrito a través del email.

Remita su artículo

La dirección de envío de los manuscritos es <http://ees.elsevier.com/rmcl>

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Revisión por pares (peer review)

Esta revista utiliza un sistema de revisión de doble ciego. El editor realiza una primera valoración de los manuscritos para comprobar que encajan con los objetivos de la revista. En caso afirmativo, cada manuscrito se envía por lo general, como mínimo, a dos revisores independientes que evalúan la calidad científica del manuscrito. El editor es el responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo del artículo para su publicación.

Revisión doble ciego

Esta revista utiliza un sistema de revisión doble ciego, lo que significa que tanto autores como revisores son anónimos para el proceso de revisión (Más información). Por este motivo le rogamos que incluya la información siguiente en una página inicial independiente del resto del manuscrito:

Página inicial (con datos de los autores): título, nombre, filiación de todos los autores, agradecimientos, Declaraciones de conflicto de intereses de todos los autores, dirección postal completa y correo electrónico del autor de correspondencia.

Manuscrito cegado (sin autores): el cuerpo del manuscrito (con las figuras, tablas, referencias y agradecimientos) no deberá incluir ningún tipo de identificación de los autores ni tampoco sus filiaciones.

Procesador de textos

Es importante que guarde el manuscrito en el formato nativo del procesador de textos que utilice. El texto debe estar presentado en una sola columna y de la forma más sencilla posible.

Tenga en cuenta que la mayor parte de los códigos de formato serán eliminados y sustituidos durante el proceso de edición del artículo. En concreto, no utilice las opciones de justificación de texto o de partición automática de palabras. Puede utilizar negrita, cursiva, subíndices y superíndices o similares. Si prepara las tablas con la herramienta del procesador, utilice una única cuadrícula para cada tabla individual, pero no para cada una de las filas. Si no utiliza cuadrícula, alinee cada una de las columnas mediante tabulaciones, pero nunca mediante espacios. El texto electrónico debe prepararse de forma similar a la de los manuscritos convencionales (consulte la Guía para publicar en Elsevier). Las imágenes y gráficos deben enviarse siempre de forma separada en el archivo fuente original en el que fueron creadas, independientemente de si se han incrustado en el texto o no. Consulte también el apartado de Imágenes, más adelante. Para evitar errores innecesarios, le recomendamos encarecidamente que utilice las funciones de revisión de ortografía y gramática presentes en el procesador de textos.

Estructura del artículo

Apartados

Organice su artículo mediante apartados y subapartados claramente definidos, precedidos por un encabezado conciso (como Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones) en una línea aparte. Los encabezados deben utilizarse para realizar referencias a apartados concretos del texto.

Introducción

Describa los objetivos del trabajo, basados en los fundamentos apropiados. Evite realizar una revisión detallada de la literatura o resumir los resultados.

Material y métodos

Proporcione detalles suficientes para permitir que un investigador independiente pueda reproducir el trabajo. Si los métodos ya están publicados, se incluirá la referencia y un resumen de los mismos. En caso de realizar citas textuales, el texto se colocará entre comillas e incluirá la referencia a la fuente original. Si se han realizado modificaciones sobre los métodos publicados, deberán describirse claramente.

Resultados

Deben ser claros y concisos

Discusión

Debe analizar el significado de los resultados, pero no repetirlos. A veces es apropiado combinar ambas secciones en una sola. Evite las citas demasiado extensas, así como el comentario de artículos publicados.

Conclusiones

Debe ser una sección corta, independiente de las dos anteriores, que presente las principales conclusiones del estudio.

Apéndices

Si existe más de un apéndice, deberá numerarse como A, B, etc. Si incluyen fórmulas y ecuaciones, se utilizará una numeración independiente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. Eq. (B.1), etc. Del mismo modo para tablas y figuras: Tabla A.1, Fig. A.1, etc.

Declaración de conflictos de interés por el autor y coautores

Primera página

• **Título.** Conciso e informativo. El título se utiliza en los sistemas de recuperación de la información (índices). Evite incluir fórmulas y abreviaturas en el mismo siempre que sea posible. Se incluirá también el título en inglés.

• **Nombres y filiaciones de los autores.** Indique nombre y apellidos de cada uno de los autores y asegúrese de que los proporciona en la forma ortográfica correcta. Detrás de la transliteración inglesa, puede añadir entre paréntesis los nombres en su escritura original. Incluya los datos de filiación de cada uno de los autores (nombre y dirección de la institución en la que se realizó el estudio) debajo de los nombres. Indique todas las filiaciones mediante una letra minúscula en superíndice al final del apellido de cada autor. La misma letra debe preceder los datos de la institución. Indique la dirección postal completa para cada filiación, sin olvidar el país, así como la dirección de correo electrónico de cada autor, si es posible.

• **Autor de correspondencia.** Indique claramente quien se responsabilizará de recibir la correspondencia durante todo el proceso de evaluación y publicación del artículo, así como posteriormente a su publicación. Ello incluirá también la contestación de preguntas sobre el apartado Material y Métodos. **Asegúrese de que la dirección y de correo electrónico que se facilitan son actuales y correctas.**

• **Dirección actual o permanente.** Si un autor ha cambiado de dirección desde que se realizó el trabajo, o la dirección era temporal, puede indicarse una 'Dirección actual' o bien una 'Dirección permanente' como una nota al pie en el nombre del autor (utilizando numeración arábiga en superíndice), mientras que para la filiación se conservará la dirección de realización del estudio.

Resumen estructurado

El resumen estructurado a través de encabezados debe proporcionar el contexto o los antecedentes para la investigación y en él se debe mencionar su propósito, los procedimientos básicos (selección de sujetos para el estudio o animales de laboratorio, métodos observacionales y analíticos), los hallazgos principales (aportando los tamaños de efectos específicos y su importancia estadística, si es posible) y las conclusiones principales. Debe hacerse hincapié en aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones.

La estructura que deberá seguirse es: «Introducción», «Métodos», «Resultados» y «Conclusiones».

Inmediatamente después del resumen, proporcione un máximo de 6 palabras clave, evite los términos generales y plurales y múltiples conceptos (evite, por ejemplo, "y", "de"). Solamente pueden utilizarse abreviaturas como palabras clave en el caso de que estén firmemente establecidas en la especialidad que corresponda al artículo. Las palabras clave se utilizan en la indexación del artículo.

Abreviaturas

Defina las abreviaturas que no son estándar en su especialidad en una nota a pie de página en la primera página del manuscrito. Asegúrese de que utiliza las abreviaturas de forma consistente a lo largo de todo el artículo.

Agradecimientos

Sitúe los agradecimientos en una sección aparte al final del manuscrito y antes de las Referencias bibliográficas. No los mencione en ninguna otra parte del artículo. Incluya aquellas personas que colaboraron en la realización del artículo (por ejemplo, revisando la redacción o la traducción del mismo).

Formato de las fuentes de financiación

Enuncie las fuentes de financiación utilizando el siguiente formato estándar requerido por las entidades financiadoras:

Financiación: El presente trabajo ha sido financiado por los National Institutes of Health [beca número xxxx, yyyy]; la Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [beca número zzzz] y los United States Institutes of Peace [beca número aaaa].

No es necesario incluir descripciones detalladas sobre el programa o el tipo de beca o asignación. Cuando la financiación proceda de una beca a nivel regional o nacional, o de recursos de universidades u otras instituciones dedicadas a la investigación; incluya el nombre de la institución u organización que financió el estudio.

Si no se ha recibido financiación alguna, le rogamos que incluya la siguiente frase:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Unidades

Utilice las reglas y convenciones aceptadas internacionalmente, como el sistema internacional de unidades (SI). Si menciona otro tipo de unidades, por favor, proporcione su equivalente en el SI.

Imágenes

Manipulación de imágenes

Aunque se admite que a veces los autores tienen que retocar las imágenes para hacerlas más claras y comprensibles, no se acepta la manipulación de las mismas con intención fraudulenta.

Esto constituye una infracción de la ética científica y se actuará en consecuencia. La revista aplica la siguiente normativa para las imágenes: no se puede mejorar, oscurecer, desplazar, eliminar ni añadir ningún elemento de las mismas. Se permite realizar ajustes de brillo, contraste o equilibrio de colores siempre y cuando no oscurezcan o eliminen ninguna información visible en la imagen original. Si se realizan ajustes no lineales (como cambios en los parámetros gamma) debe indicarse en el pie de figura.

Formatos electrónicos

Consideraciones generales.

- Asegúrese de que presenta sus ilustraciones originales de forma uniforme en cuanto a tamaño y leyendas.
- Incruste las fuentes en el archivo, si la aplicación que utiliza lo permite.
- Procure utilizar las fuentes: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, u otras que se asemejen en sus ilustraciones.
- Numere las ilustraciones de forma correlativa.
- Elija una nomenclatura lógica para denominar los archivos de imágenes.
- Proporcione los textos para el pie de cada figura en una lista separada.
- Utilice un tamaño similar al que deberían tener las imágenes en la publicación.
- Envíe cada figura en un archivo independiente.

Obtendrá información más detallada sobre cómo preparar las imágenes en la guía sobre ilustraciones electrónicas

Le recomendamos que visite dicha página. A continuación incluimos un pequeño resumen.

Formatos

Si ha utilizado una aplicación de Microsoft Office (Word, PowerPoint o Excel), por favor remita la imagen en el formato propio del archivo.

Si ha utilizado otras aplicaciones, una vez la figura esté terminada, por favor haga un 'Guardar como' o bien exporte o convierta cada uno de los archivos de imágenes a alguno de los formatos siguientes (tenga en cuenta la resolución requerida para dibujos de líneas, medios tonos o combinaciones de ambos que se detalla más abajo):

- EPS (o PDF): imágenes vectoriales. Incruste todas las fuentes que haya utilizado.
 - TIFF (o JPEG): fotografías en color o escala de grises (halftones), con una resolución de 300 dpi/ppp como mínimo.
 - TIFF (o JPEG): bitmap, pixeles en blanco y negro puros, con una resolución de 1.000 dpi/ppp como mínimo.
 - TIFF (o JPEG): combinaciones de líneas bitmap e imágenes halftone (color o escala de grises), con una resolución de 500 dpi/ppp como mínimo.
- Le rogamos que no remita
- Archivos que no son óptimos para su utilización en pantalla (GIF, BMP, PICT o WPG, por ejemplo, suelen tener una baja resolución y un número limitado de colores).
 - Archivos con baja resolución.
 - Gráficos de tamaño desproporcionadamente grande en relación con su contenido.

Imágenes en color

Por favor, compruebe que los archivos de imagen tienen el formato adecuado (TIFF (o JPEG), EPS (o PDF) o archivos de Microsoft Office) y la resolución necesaria. Si ha remitido figuras en color utilizables, Elsevier las publicará en color en la edición electrónica de la revista (por ejemplo, ScienceDirect y otras páginas web) sin cargo adicional, además de reproducirlas en color en la edición impresa. Más información sobre la preparación de ilustraciones digitales.

Pies de figura

En un documento aparte, redacte un pie para cada una de las figuras y compruebe que no falta ninguno. El pie debe contener un título corto (que no debe aparecer en la ilustración) y una descripción de la figura. Intente que la presencia de texto en la figura sea mínima, y no olvide incluir en el pie la definición de todos los símbolos y abreviaturas utilizados en la misma.

Tabla

Remita las tablas como texto editable, y no como imágenes. Puede colocarlas dentro del manuscrito, cerca de la parte del texto donde se mencionan, o también en páginas aparte al final del manuscrito. Numere las tablas de forma consecutiva según su aparición en el texto y coloque las notas correspondientes debajo de cada tabla. Limite la utilización de tablas y compruebe que los datos que presenta en las mismas no duplican resultados ya descritos en el texto. No utilice pautas verticales ni celdas sombreadas.

Referencias bibliográficas

Citación en el texto

Compruebe que cada referencia dada en el texto aparece en la lista de referencias (y viceversa). No se recomienda incluir comunicaciones personales o trabajos no publicados en la lista de referencias (y, en caso de hacerse, deben seguir las convenciones estándar sustituyendo la fecha de publicación con la mención 'Resultados no publicados' o bien 'Comunicación personal'), pero pueden mencionarse en el texto. La mención de una referencia como 'En prensa' implica que el manuscrito ha sido aceptado para su publicación.

Enlaces online a las referencias

Los enlaces online a las referencias favorecen la diseminación de la investigación y el nivel de calidad del sistema de revisión por pares. Para poder crear enlaces a servicios de indexación y consulta como Scopus, CrossRef y PubMed es necesario que los datos proporcionados en la lista de referencias bibliográficas sean correctos. Tenga en cuenta que errores en los nombres de autor, el título de la publicación, el año de publicación y las páginas pueden impedir la creación del enlace al manuscrito citado. Cuando copie una referencia tenga en cuenta que puede contener errores. Recomendamos la utilización del DOI. Puede utilizar el DOI para citar y enlazar artículos electrónicos que todavía no tienen la

información bibliográfica completa (en prensa). El DOI nunca cambia, y por ello puede utilizarse como enlace permanente a un artículo electrónico. Ejemplo de cita mediante DOI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884i>. Tenga en cuenta que estas citas deben tener el mismo estilo y formato descrito en las normas para el resto de referencias bibliográficas.

Referencias a páginas web

Como mínimo, debe proporcionarse la URL completa y la fecha en que se accedió por última vez a la referencia. Deberá añadirse también cualquier otra información conocida (DOI, nombres de los autores, referencia a una publicación fuente, etc). Las referencias a páginas web pueden presentarse en una lista aparte, a continuación de la lista de referencias bibliográficas, o bien pueden incluirse en la misma.

Referencias a un conjunto de datos

Le invitamos a referenciar los conjuntos de datos que ha utilizado o son relevantes para su artículo. Para ello, debe incluir la cita en el texto, así como en el listado de Referencias bibliográficas, al final del artículo. Las referencias a conjuntos de datos constan de los elementos siguientes: nombre(s) del (los) autor(es), nombre del conjunto de datos, nombre del repositorio, versión (si procede), año e identificador global permanente. Añada la etiqueta [dataset] justo antes de la referencia, para que podamos identificarla como una referencia a datos. Esta etiqueta no aparecerá en la versión publicada del artículo.

Referencias en un número extraordinario

Compruebe que añade la mención 'este número' a las referencias de la lista (y a su mención en el texto) que citan artículos del mismo número extraordinario.

Software para la gestión de referencias

La mayoría de revistas de Elsevier cuentan con una plantilla bibliográfica disponible en los programas de gestión de bibliografía más habituales. Nos referimos a cualquier programa compatible con los estilos Citation Style Language, como Mendeley y Zotero, así como EndNote.

Mediante las extensiones para procesadores de texto que ofrecen estos productos, los autores simplemente tienen que seleccionar la plantilla correspondiente a la revista para que el procesador de texto aplique automáticamente el estilo bibliográfico de la revista a las citas y referencias bibliográficas. Si esta revista todavía no dispone de plantilla, le rogamos que consulte la lista de referencias y citas de muestra que se ofrece en esta guía para utilizar el estilo correspondiente a la revista.

Formato de las referencias

Texto: Indique las referencias mediante números en superíndice dentro del texto. El autor puede mencionarse si se desea, pero el número de la referencia es imprescindible.

Lista: Numere las referencias en la lista en el mismo orden en que aparecen en el texto. Ejemplos:

Referencia a un artículo de revista:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51-9.
- Referencia a un libro:
2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.
- Referencia a un capítulo de libro:
3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281-304.

Referencia a una página web:

4. Cancer Research U K. Cancer statistics reports for the U K, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [consultada el 13 de marzo de 2003].
- Referencia a una base de datos: [dataset]
5. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Nótese la forma abreviada para el último número del rango de páginas (por ejemplo, 51-9), así como que, en el caso de más de 6 autores, el séptimo y siguientes se mencionan como "et al".

Encontrará información más detallada en 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' *J Am Med Assoc* 1997;277:927-34) (véase también Ejemplos de formato de referencias).

Abreviaturas de las revistas

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la Lista de abreviaturas de palabras para títulos.

ARTÍCULO ACEPTADO

CONSULTAS

Visite nuestro servicio de Atención al cliente (Elsevier Support Center) si precisa de alguna aclaración. En dicha página encontrará información organizada por temas, Preguntas frecuentes (FAQ) y datos de contacto. También puede realizar un seguimiento del manuscrito aceptado o averiguar la fecha de publicación de un manuscrito aceptado.