

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes:  
primer lustro.  
pág. 5

### Artículo Original

Efecto de la ingesta aguda de vanillina  
sobre la resistencia insulínica en humanos.  
pág. 6

### Caso Clínico

*Myasthenia gravis*, tiroiditis de Hashimoto  
y enfermedad de Addison: APS II.  
Necesidad de un manejo multidisciplinario.  
pág. 12

### Artículo de Revisión

Genética de la Diabetes mellitus tipo 1.  
pág. 15

### Artículo Especial

Certificación y recertificación de especialistas.  
Una mirada desde CONACEM.  
pág. 23

## Summary

### Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes:  
first five years.  
pp. 5

### Original Article

Effect of a single oral dose of vanillin  
on insulin resistance in humans.  
pp. 6

### Case Report

Adrenal failure associated with  
*Myasthenia gravis* and Hashimoto thyroiditis.  
Report of one case  
pp. 12

### Review Article

Genetic of type 1 diabetes mellitus.  
pp. 15

### Special Article

Certification and recertification specialist.  
A look from CONACEM.  
pp. 23



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

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

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

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

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [www.soched.cl](http://www.soched.cl).

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago.

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

### **Valor de las Suscripciones:**

- |                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| - Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.    |           |
| - Valor de la suscripción anual para médicos no socios y profesionales de la Salud: | \$ 41.000 |
| - Valor de número suelto para médicos no socios y profesionales de la Salud         | \$ 11.000 |
| - Valor de la suscripción para médicos becarios y alumnos de medicina               | \$ 31.000 |
| - Valor de número suelto para médicos becarios y alumnos de medicina:               | \$ 8.500  |

*Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.*

- |                                                                   |          |
|-------------------------------------------------------------------|----------|
| - Suscripciones al extranjero (Sudamérica), vía aérea:            | US\$ 120 |
| - Suscripciones al extranjero (Centro y Norteamérica), vía aérea: | US\$ 120 |
| - Suscripciones al extranjero (Europa), vía aérea:                | US\$ 130 |

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

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago, Chile.

**Tel:** (56) - 02 - 223 0386

(56) - 02 - 753 5555

**Fax:** (56) - 02 - 753 5556

**E-mail:** [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

### **Producción**

Editorial IKU Ltda.

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

Tel/Fax (2) 212 63 84

E-mail: [mcristina@editorialiku.cl](mailto:mcristina@editorialiku.cl)

## Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

## Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G

## Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

## Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

## Secretaria

Srta. Katterine Aravena Hernández

## Comité Editorial Asesor

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

## Comité Editorial Asesor Regional

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

## Comité Editorial Asesor Internacional

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



# SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

## **Directorio 2012 - 2014**

### **Presidente**

Dr. Gilberto González V.

### **Past Presidente**

Dr. Néstor Soto I.

### **Vicepresidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

### **Secretario General**

Dr. Francisco Cordero A.

### **Tesorera**

Dra. Francisca Ugarte P.

### **Directores**

|                             |                                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
| Dr. Miguel Arredondo O.     | (Representante Ciencias Fundamentales)                   |
| Dra. Raquel Burrows A.      | (Representante Pediatría)                                |
| Dr. Sergio Brantes G.       | (Representante Área Oriente)                             |
| Dr. Patricio Davidoff G.    | (Representante Clínicas Privadas y Hospitales Privados)  |
| Dra. Beatriz Jiménez R.     | (Representante Área Occidente)                           |
| Dr. Dra. Alejandra Lanús M. | (Representante Área Norte)                               |
| Dra. Victoria Novik A.      | (Representante Provincia No GES)                         |
| Dr. Felipe Pollak C.        | (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile) |
| Dra. Paulina Silva A.       | (Representante Área Centro-Sur)                          |
| Dr. Carlos Stehr G.         | (Representante GES)                                      |

### **Invitado**

Dr. Felipe Valenzuela P. (Representante Becados)

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

### **Comité Científico**

### **Comité de Investigación**

### **Comité de Ética**

### **Comité de Socios**

### **Comité de Docencia**

### **Comité Página Web**

## **Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Contenido

## Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes: primer lustro.  
Francisco Pérez B.

## Artículo Original

Efecto de la ingesta aguda de vanillina sobre la resistencia insulínica en humanos.  
José E. Galgani F., Giannella Leonelli N., Karla Vásquez O., Alejandra Espinosa E. y Fernando Carrasco N.

## Caso Clínico

*Myasthenia gravis*, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison: APS II. Necesidad de un manejo multidisciplinario.  
Héctor Carvallo, Patricio Errea, Soledad Zappa, Jorge Della Penna, Cecilia Vadillo, Sabrina Manzanares, Lucía Pirotta, Lorena De Bernardo y Lorena Aranda.

## Artículo de Revisión

Genética de la Diabetes mellitus tipo 1.  
Francisca Salas P., José Luis Santos M. y Francisco Pérez B.

## Artículo Especial

Certificación y recertificación de especialistas.  
Una mirada desde CONACEM.  
José Manuel López M.

## Ética Humanismo y Sociedad

Counselling y coaching.  
José Carlos Bermejo

## Historia de la Endocrinología

Priscilla White, M.D.  
Francisco Pérez B.

## Comentarios de Bioestadística

Riesgos competitivos en análisis de sobrevida.  
Gabriel Cavada Ch.

## Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

## Obituario

## Instrucciones a los Autores

## Índice de Autores 2012

## Índice de Temas 2012

# Content

## Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes: first five years.  
Francisco Pérez B.

## Original Article

Effect of a single oral dose of vanillin on insulin resistance in humans.  
José E. Galgani F., Giannella Leonelli N., Karla Vásquez O., Alejandra Espinosa E. and Fernando Carrasco N.

## Case Report

Adrenal failure associated with *Myasthenia gravis* and Hashimoto thyroiditis. report of one case.  
Héctor Carvallo, Patricio Errea, Soledad Zappa, Jorge Della Penna, Cecilia Vadillo, Sabrina Manzanares, Lucía Pirotta, Lorena De Bernardo and Lorena Aranda.

## Review Article

Genetic of type 1 Diabetes mellitus.  
Francisca Salas P., José Luis Santos M and Francisco Pérez B.

## Special Article

Certification and recertification specialist.  
A look from CONACEM.  
José Manuel López M.

## Ethics, humanism and society

Counselling and coaching.  
José Carlos Bermejo

## History of Endocrinology

Priscilla White, M.D.  
Francisco Pérez B.

## Comments of Biostatistics

Competing risks in survival analysis.  
Gabriel Cavada Ch.

## Calendar of courses, symposia and meetings

## Obituary

## Instructions to Authors

## Index of Authors 2012

## Topic Index 2012

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes: primer lustro

### *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes: first five years*

**E**stimados amigos, la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes inicia con este número de enero de 2013 su sexto año de publicación. Hoy nos encontramos en un escenario científico altamente competitivo y específico con un total de 92 revistas en Ciencias Biomédicas en Chile, de las cuales 44 se encuentran en versión digital y 48 en versión impresa.

En estos cinco años de elaboración de la Revista, cuyos primeros cuatro años estuvieron a cargo del Dr. José Manuel López Moreno, la revista logró consolidarse y posesionarse como una revista estable en sus contenidos y periódica en su edición. Además, a mediados del año 2010 fue sometida a evaluación en todos los aspectos formales para revistas impresas, donde se cumplieron 26 de los 33 requerimientos para alcanzar el puntaje de incorporación al catálogo de Latindex (sistema regional de información en línea para revistas científicas de América Latina, el Caribe y Portugal).

Hoy, al cumplirse un lustro de nuestra revista surgen nuevas tareas y desafíos mayores. Uno de los más relevantes que debemos abordar tiene relación con los artículos originales y los casos clínicos que en ella se publican. Hoy en día, si bien hemos mejorado en estos aspectos, estamos todavía lejos ya que cubrimos sólo un 50% de lo requerido en originalidad para postular a otros sistemas de indexación electrónica como SciELO.

Por otra parte, en el futuro cercano deberemos afrontar otros desafíos que van en la dirección de las nuevas tecnologías y que se relacionan directamente a la difusión de sus contenidos en el ámbito digital.

Un aspecto muy importante a considerar en el futuro de la revista son las contribuciones regionales, aspecto que también ha mejorado, pero que requiere un impulso mayor aún. Un claro ejemplo de ello lo constituye nuestra participación en nuestro Congreso Anual. De todos los trabajos recibidos, en promedio 130, un 10% de ellos regularmente es publicado en revistas de muy buen impacto internacional y un 15%, suele publicarse en revistas locales. Sin embargo, existe un número importantísimo de muy buenos trabajos y casos clínicos que sólo quedan en el ámbito de nuestro libro de resúmenes. Este aspecto es el eje principal que debemos desarrollar, puesto que incentivando a nuestros socios a materializar en una publicación en la revista todo el trabajo desarrollado por ejemplo en la participación en el congreso pasado, estaremos abordando la sección correspondiente a los temas originales y casos clínicos y mostraremos a la revista como una entidad que representa a todos los participantes de regiones. Hoy en día, las contribuciones a la Revista corresponden aproximadamente en un 80% a los aportes de socios de la Región Metropolitana y es uno de los aspectos esenciales que debemos modificar.

Desde esta tribuna de la editorial, les invito cordialmente a todos los socios a enviar sus contribuciones científicas, las cuales le otorgarán a la Revista la “mayoría de edad” para el siguiente lustro.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
**Editor**

## Artículo Original

# Efecto de la ingesta aguda de vanillina sobre la resistencia insulínica en humanos

José E. Galgani <sup>1,2,3,a</sup>, Giannella Leonelli N. <sup>1,b</sup>, Karla Vásquez O. <sup>1,c</sup>,  
Alejandra Espinosa E. <sup>4,d</sup> y Fernando Carrasco N. <sup>1</sup>

## Effect of a single oral dose of vanillin on insulin resistance in humans

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago. Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.

<sup>3</sup>Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina.

Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

<sup>4</sup>Escuela de Tecnología Médica. Facultad de Medicina.

Universidad de Chile. Santiago. Chile.

<sup>a</sup>Nutricionista, PhD.

<sup>b</sup>Nutricionista, MSc.

<sup>c</sup>Bioquímico.

<sup>d</sup>Tecnólogo Médico, PhD.

Financiamiento: Proyecto SOCHED  
2011-03 (JEG), Fondecyt 11090007 (JEG) y Fondecyt  
11090301 (AE).

Conflictos de interés: Los autores declaran  
la ausencia de conflictos de interés.

Correspondencia:

José E. Galgani, PhD.

Departamento de Nutrición,

Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina. Pontificia

Universidad Católica de Chile.

Alameda 340. Santiago, Chile.

Teléfono: 354 6389. Fax: 633 8298.

E-mail: jgalgani@uc.cl

Recibido: 07 de diciembre de 2012

Aceptado: 02 de enero de 2013

**Background:** NADPH oxidase is a source of reactive oxygen species that may contribute to insulin resistance (IR). **Aim:** To assess the effect of a single oral dose of vanillin (a putative inhibitor of the enzyme) on IR in humans. **Material and Methods:** Using a crossover, random, double-blind design, eight lean and 10 obese males ingested 600 mg of vanillin or placebo followed by the ingestion of 75 g of glucose. Serum/plasma glucose, free-fatty acids, insulin, glutathione, C reactive protein concentrations and red blood cell glutathione concentration were determined. Insulin resistance was estimated by the Matsuda index. **Results:** Under fasting conditions, obese individuals had higher glucose and insulin and lower red blood cell glutathione levels than their lean counterparts ( $p < 0.01$ ). Serum free-fatty acids, total and oxidized plasma glutathione concentrations were similar in both groups. After glucose ingestion, obese individuals had a lower red blood cell total glutathione concentration and increased plasma oxidized glutathione concentration than their lean counterparts ( $p < 0.05$ ). In addition, obese participants had a higher level of IR ( $p < 0.001$ ) and impaired serum free-fatty acid suppression ( $p < 0.001$ ) than their lean counterparts. Ingestion of vanillin did not modify any of these variables when compared with placebo in obese individuals. In lean volunteers a reduction in Matsuda index was detected when vanillin was administered, compared to placebo ( $4.3 \pm 0.6$  and  $3.6 \pm 0.6$  respectively;  $p < 0.05$ ). **Conclusions:** IR was ameliorated after vanillin ingestion among lean but not obese participants.

**Key words:** insulin sensitivity, oxidative stress, apocynin, NOX2, inflammation, obesity.

## Introducción

La obesidad está usualmente asociada a resistencia insulínica (RI), en la cual la menor acción insulínica es parcialmente compensada por una hipersecreción de la hormona<sup>1,2</sup>. Tanto la obesidad como la RI se caracterizan por ser estados pro-oxidantes y pro-inflamatorios<sup>3-5</sup>. En efecto, el exceso de producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) relativo a su neutralización (i.e., estrés oxidativo) ha demostrado ser un factor causal de la RI<sup>6</sup>.

Las EROs poseen diverso origen sub-celular, siendo la mitocondria la principal fuente de estas moléculas<sup>7</sup>. La oxidación de NADPH (catalizado por la NADPH oxidasa) es

otra fuente relevante de EROs<sup>8,9</sup>. Esta enzima puede ser activada por glucosa<sup>10,11</sup>, insulina<sup>12</sup> y ácidos grasos<sup>10,13,14</sup>. Todas estas moléculas usualmente circulan en mayor concentración en obesidad. Al respecto, ratones obesos vs no obesos muestran mayor expresión de algunas subunidades de NADPH oxidasa (gp91phox y p47phox) en tejido adiposo<sup>15</sup>. En la misma línea, individuos con síndrome metabólico muestran mayor actividad de NADPH oxidasa en células mononucleares sanguíneas<sup>16</sup>.

Esta enzima también desempeña un papel central en las alteraciones inducidas por lípidos en el metabolismo hepático de glucosa. En este sentido, la exposición de una línea celular de hepatocitos a palmitato redujo la capacidad de la

## Artículo Original

insulina por suprimir la liberación de glucosa. Sin embargo, este fenotipo se revirtió cuando la actividad de la NADPH oxidasa fue bloqueada de manera farmacológica o molecular<sup>13</sup>. Basado en lo anterior se ha propuesto que esta enzima puede mediar las alteraciones metabólicas derivadas de la obesidad<sup>16</sup>, lo cual ha incentivado la búsqueda de inhibidores de esta enzima.

Existen diversos inhibidores de la NADPH oxidasa<sup>17,18</sup>, entre los que destaca la apocinina<sup>19</sup>. Esta molécula bloquea la translocación de p47<sup>phox</sup> desde el citosol a la membrana celular, previniendo su unión a gp91<sup>phox</sup>, y de esta forma la activación del complejo enzimático. Una molécula con alto grado de homología estructural a la apocinina es la vanillina (Figura 1), este último un ingrediente alimentario de amplio uso en humanos<sup>20</sup>. La vanillina posee actividad inhibitoria de NADPH oxidasa *in vitro* similar a la apocinina<sup>18</sup>. Por otra parte, recientemente demostramos que la vanillina inhibe *ex vivo* el “estallido respiratorio” en hígado de rata<sup>21</sup>, una respuesta mediada por la activación de la NADPH oxidasa presente en las células de Kupffer<sup>22</sup>. Finalmente, el efecto *in vivo* de un extracto vegetal rico en vanillina fue estudiado en ratas alimentadas con una dieta alta en grasa por 8 semanas. El grupo que recibió el extracto tuvo un perfil metabólico más favorable, caracterizado por una menor concentración circulante de glucosa, triglicéridos e insulina<sup>23</sup>.

La evidencia anterior sugiere que la vanillina podría ser una potencial estrategia para inhibir esta enzima y eventualmente prevenir las alteraciones metabólicas asociadas al estrés oxidativo. En humanos, el estudio de la acción *in vivo* de la ingesta de vanillina sobre parámetros metabólicos, inflamatorios y oxidantes permanece inexplorado. Este es nuestro primer estudio evaluando el efecto de una ingesta aguda y elevada de vanillina en individuos con y sin obesidad sobre la RI.

## Sujetos y Métodos

### Voluntarios

Ocho hombres delgados y 10 hombres obesos sanos (según examen físico y de laboratorio), no fumadores fueron reclutados por avisaje público (Tabla 1). Ninguno de ellos practicaba actividad física regularmente (> 60 min/semana), estaba sometido a dieta para modificar la masa corporal, o consumía fármacos y/o suplementos nutricionales. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, y los voluntarios firmaron el consentimiento informado previo a su participación.

### Diseño experimental

Mediante un ensayo cruzado, aleatorio y de doble ciego se determinó el efecto de la vanillina sobre la RI. Después de la visita inicial, los voluntarios acudieron al Departamento de Nutrición (Universidad de Chile) en dos ocasiones en condiciones de ayuno nocturno de 10-12 h. Los voluntarios fueron instruidos a mantener su dieta usual, evitar la actividad

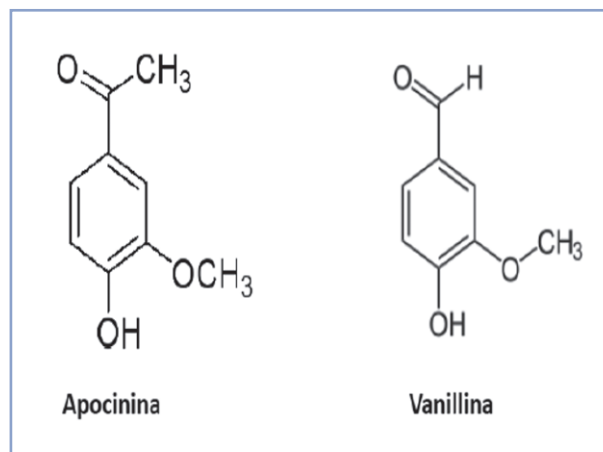


Figura 1. Estructura química de la apocinina y vanillina.

física intensa y consumo de alcohol por dos días previos a cada visita. En cada visita se determinó la masa y temperatura corporal. Posteriormente, se aplicó un cuestionario estándar para evaluar la presencia/ausencia de síntomas durante las últimas 12 h. Luego, se instaló una vía para la extracción de sangre venosa antes (-10 min) y después (30, 60, 90 y 120 min) de la ingesta de glucosa más placebo o vanillina. Al tiempo cero, los voluntarios ingirieron 75 g de glucosa disuelta en 290 ml de agua más dos cápsulas de vanillina (600 mg en total) o placebo. Una vez terminada la extracción de sangre, se aplicó el mismo cuestionario estándar, y esta vez se consultó por la presencia/ausencia de síntomas durante las últimas 2 h. Finalmente, se determinó la composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA; Lunar DPX-L, Lunar Radiation Corp. Madison, WI). La misma secuencia de procedimientos (excepto medición por DXA) se repitió 7 ± 1 días después.

Tabla 1. Características de los individuos

|                                              | Delgados    | Obesos      | p        |
|----------------------------------------------|-------------|-------------|----------|
| n                                            | 8           | 10          |          |
| Edad (años)                                  | 22,2 ± 2,9  | 30,4 ± 10,4 | 0,05     |
| Peso (kg)                                    | 65,6 ± 7,4  | 91,7 ± 10,8 | < 0,0001 |
| Talla (m)                                    | 1,71 ± 0,06 | 1,70 ± 0,08 | 0,96     |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 22,5 ± 1,7  | 31,7 ± 1,9  | < 0,0001 |
| Perímetro de cintura (cm)                    | 85 ± 5      | 105 ± 9     | < 0,0001 |
| Masa grasa corporal (%)                      | 16,4 ± 3,4  | 22,3 ± 4,7  | < 0,01   |
| Colesterol total (mg/dl)                     | 154 ± 34    | 183 ± 34    | 0,09     |
| Colesterol HDL (mg/dl)                       | 49 ± 11     | 46 ± 11     | 0,56     |
| Colesterol LDL (mg/dl)                       | 86 ± 28     | 113 ± 28    | 0,06     |
| Triglicéridos (mg/dl)                        | 96 ± 47     | 121 ± 38    | 0,23     |

Datos expresados en promedio y desviación estándar.

# Artículo Original

## Cápsulas

Cada cápsula contenía 300 mg de vanillina o placebo (dextrosa monohidratada grado alimenticio). Ambos tipos de cápsula estaban recubiertas por gelatina y fueron elaboradas por Alfa Chilena S.A. (Santiago, Chile).

## Glucosa, ácidos grasos libres e insulina en suero

La glucosa fue determinada mediante el método de glucosa oxidasa (error intra- e inter-ensayo < 1% y 1,5%, respectivamente). Los ácidos grasos libres mediante un método colorimétrico (WAKO Chemicals, NEFA-HR2; error intra- e inter-ensayo < 1%, respectivamente). La insulina mediante un ensayo de quimioluminiscencia directa e inmunoensayo de sandwich de dos sitios (ADVIA Centaur; Bayer®; error intra- e inter-ensayo < 4,5% y 5%, respectivamente). Estos análisis se realizaron a los tiempos -10, 30, 60, 90 y 120 min. La respuesta integrada postprandial para cada metabolito u hormona se determinó calculando el área bajo la curva (AUC) mediante el método del trapecioide. Por su parte, el grado de RI se estimó a partir de las mediciones de glicemia e insulínemia de ayuno y postprandial utilizando el índice de Matsuda<sup>24</sup>.

## Glutación total y oxidado en eritrocitos y plasma

La concentración de glutación total (GSH) y oxidado (GSSG) se determinó mediante un ensayo de reciclaje enzimático basado en la acción de la glutación reductasa<sup>25,26</sup>. Este ensayo tiene un error intra- e inter-ensayo < 1% y 2%, respectivamente. La medición de GSH y GSSG se realizó de forma paralela en las muestras sanguíneas extraídas en los tiempos -10, 30, 60 y 120 min. A partir de estos valores se determinó el área bajo la curva (AUC) mediante el método del trapecioide.

## Proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible en suero

La concentración sérica de PCR se determinó a través de un kit ELISA ultrasensible (human hsCRP ELISA, Biovendor, Czech Republic), el cual tiene un coeficiente de variación intra-ensayo de 2,9% e inter-ensayo de 4,1%. La medi-

ción se realizó a partir de muestras extraídas a los tiempos -10 y 120 min.

## Síntomas y efectos adversos

La presencia de síntomas y efectos adversos se realizó mediante un cuestionario estándar<sup>27</sup>, el cual consulta por la presencia de 34 síntomas (ej. cansancio, hambre, somnolencia, etc.) a 4 intensidades (ausencia, ligera, moderada o intensa presencia).

## Análisis estadístico

Los datos se presentan como promedio  $\pm$  desviación o error estándar. Para el análisis se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). Los datos se analizaron mediante análisis de covarianza (PROC MIXED) con medidas repetidas. El tratamiento (placebo vs vanillina), grupo (delgados vs obesos) y su interacción (tratamiento  $\times$  tiempo) fueron los efectos determinantes. La significancia estadística entre comparaciones múltiples fue ajustada mediante el test de Tukey-Kramer. La frecuencia de síntomas y efectos adversos se evaluó mediante análisis de  $\chi^2$ . El nivel de significancia fue de 5%.

## Resultados

Todos los voluntarios completaron satisfactoriamente el protocolo de estudio. No hubo cambios de masa corporal durante el estudio en delgados ( $0,03 \pm 0,35$  kg;  $p = 0,85$ ) y obesos ( $0,09 \pm 1,23$  kg;  $p = 0,82$ ). Las cápsulas fueron bien toleradas y la presencia o ausencia de síntomas y eventos adversos fue similar entre el placebo y la vanillina ( $p > 0,05$ ).

## Proteína C-reactiva en suero y concentración de glutación total y oxidado en plasma

La concentración de PCR en individuos obesos respecto a delgados fue mayor cualquiera sea la condición evaluada (Tabla 2). No se observó cambios en la concentración de PCR en la transición ayuno-postprandial ( $p = 0,50$ ) o en respuesta a la vanillina ( $p = 0,66$ ).

**Tabla 2.** Concentración de proteína-C reactiva y glutación plasmático en delgados y obesos

|                                                                  | Delgados        |                  | Obesos          |                  | Grupo (G) | Trat (T) | G $\times$ T |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------|----------|--------------|
|                                                                  | Placebo         | Vanillina        | Placebo         | Vanillina        |           |          |              |
| Proteína-C reactiva [ayuno] (mg/l)                               | 1,74 $\pm$ 1,50 | 0,73 $\pm$ 0,26  | 3,38 $\pm$ 0,90 | 4,83 $\pm$ 1,28  | 0,03      | 0,81     | 0,18         |
| Proteína-C reactiva [120 min] (mg/l)                             | 1,29 $\pm$ 1,04 | 0,61 $\pm$ 0,23  | 3,13 $\pm$ 0,74 | 5,06 $\pm$ 1,53  | < 0,01    | 0,52     | 0,19         |
| GSH plasma [ayuno] (mmol/l)                                      | 2,47 $\pm$ 0,35 | 3,29 $\pm$ 0,42* | 2,98 $\pm$ 0,76 | 1,77 $\pm$ 0,40* | 0,34      | 0,75     | 0,03         |
| GSSG plasma [ayuno] (mmol/l)                                     | 0,73 $\pm$ 0,18 | 0,35 $\pm$ 0,09  | 0,79 $\pm$ 0,13 | 0,87 $\pm$ 0,29  | 0,16      | 0,32     | 0,14         |
| GSH/GSSG plasma [ayuno]                                          | 6,3 $\pm$ 2,7   | 21,4 $\pm$ 12,1  | 4,5 $\pm$ 0,6   | 6,8 $\pm$ 2,8    | 0,11      | 0,04     | 0,10         |
| GSH plasma [0 - 2 h] (mmol·min <sup>-1</sup> ·l <sup>-1</sup> )  | 7,25 $\pm$ 0,88 | 8,87 $\pm$ 1,10  | 7,75 $\pm$ 1,68 | 5,80 $\pm$ 1,57  | 0,45      | 0,76     | 0,17         |
| GSSG plasma [0 - 2 h] (mmol·min <sup>-1</sup> ·l <sup>-1</sup> ) | 1,25 $\pm$ 0,16 | 1,10 $\pm$ 0,24  | 2,91 $\pm$ 0,17 | 2,50 $\pm$ 0,55  | < 0,01    | 0,22     | 0,58         |
| GSH/GSSG [0 - 2 h] (mmol·min <sup>-1</sup> ·l <sup>-1</sup> )    | 52 $\pm$ 21     | 47 $\pm$ 18      | 25 $\pm$ 11     | 16 $\pm$ 4       | 0,04      | 0,59     | 0,91         |

GSH, glutación total; GSSG, glutación oxidado; [0-2 h] corresponde al área total bajo la curva en respuesta a la ingesta de glucosa; Trat, tratamiento (placebo vs vanillina). \* $p < 0,05$ .

## Artículo Original

La concentración de glutatión total y oxidado plasmático en ayuno fue similar entre grupos (Tabla 2). La razón glutatión total/oxidado fue diferente entre los días de estudio ( $p = 0,04$ , Tabla 2), lo cual no puede ser atribuido a la ingestión de la vanillina dado que la medición se realizó en ayuno. En respuesta a la ingesta de glucosa, se calculó el área bajo la curva para el glutatión total, oxidado y la razón entre ambos. En relación al glutatión total, no hubo diferencias en función del grupo o la vanillina. Sin embargo, el área bajo la curva para el glutatión oxidado fue mayor, y consecuentemente, la razón glutatión total/oxidado fue menor en obesos respecto a delgados (Tabla 2). Ninguna de estas variables fue influenciada por la ingesta de vanillina (Tabla 2).

### Concentración de glutatión en eritrocitos

La concentración de glutatión total en eritrocitos evaluada en ayuno ( $p = 0,04$ ) o la respuesta integrada postprandial ( $p = 0,02$ ) fue mayor en delgados vs obesos (Figura 2). Respecto al glutatión oxidado no se observaron diferencias entre grupos tanto en ayuno ( $p = 0,75$ ) como postprandial ( $p = 0,89$ ) (Figura 2). De igual forma, no se observaron diferencias entre grupos para la razón glutatión total/oxidado. Respecto al efecto de la ingesta de la vanillina, la concentración de glutatión total u oxidado no fue modificada ( $p = 0,37-0,93$ ; Figura 2).

### Respuesta glicémica

Los obesos respecto a los delgados tuvieron mayor glicemia en ayuno ( $p < 0,0001$ ) y postprandial ( $p < 0,001$ ) (Figura 3). En respuesta a la ingestión de glucosa, la glicemia alcanzó el valor máximo a los 30 y 60 min en delgados y obesos, respectivamente. A los 120 min, la glicemia fue similar a la observada en ayuno en delgados ( $p = 0,78-0,95$ ) y obesos ( $p = 0,13-0,15$ ). Respecto al tratamiento, la respuesta integrada postprandial no fue modificada por la ingesta de vanillina en delgados ( $p = 0,97$ ) y obesos ( $p = 0,97$ ) (Figura 3).

### Respuesta insulínica y grado de resistencia insulínica

Los obesos respecto a los delgados tuvieron mayor insulinemia en ayuno ( $p < 0,01$ ) y postprandial ( $p = 0,02$ ) (Figura 3). En respuesta a la ingestión de glucosa, la insulinemia alcanzó el valor máximo entre los 30 y 60 min en ambos grupos (Figura 3). A los 120 min, la insulinemia fue similar a la observada en ayuno en delgados ( $p = 0,67-0,99$ ), pero no en obesos ( $p < 0,05$ ) (Figura 3). La respuesta integrada postprandial no fue modificada por la ingesta de vanillina vs placebo en delgados ( $p = 0,77$ ) y obesos ( $p = 0,99$ ) (Figura 3).

El grado de RI fue mayor en obesos vs delgados (menor valor de índice de Matsuda, Figura 4). El tratamiento con vanillina no modificó la RI en obesos, con una diferencia relativa  $[(\text{vanillina-placebo})/\text{placebo} \times 100]$  de  $-3,7 \pm 9,0\%$  (rango:  $-47,0-48,2\%$ ;  $p = 0,69$ ). Sin embargo, la vanillina vs placebo mostró una diferencia relativa de  $27,6 \pm 11,8\%$  (rango:  $0,2-98,4\%$ ;  $p = 0,05$ ), es decir, el grado de RI fue menor posterior a la ingesta de vanillina vs placebo.

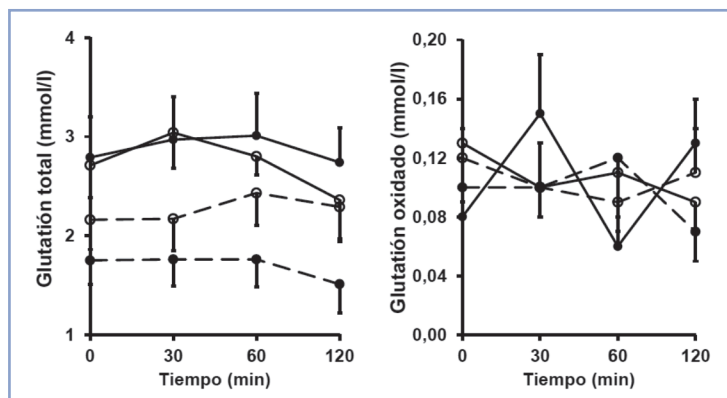


Figura 2. Concentración de glutatión total y oxidado en eritrocitos antes y después de la ingesta de glucosa en delgados y obesos. Línea continua: Delgados; Línea discontinua: Obesos. Círculo abierto: Placebo; Círculo cerrado: Vanillina. Datos expresados en promedio y error estándar.

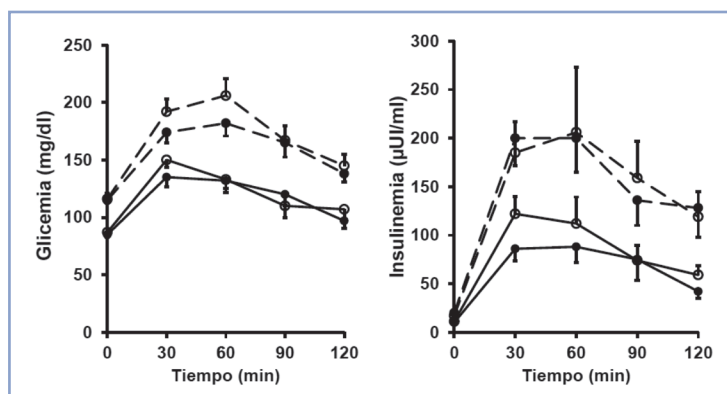


Figura 3. Concentración de glucosa e insulinemia en suero antes y después de la ingesta de glucosa. Línea continua: Delgados; Línea discontinua: Obesos. Círculo abierto: Placebo; Círculo cerrado: Vanillina. Datos expresados en promedio y error estándar.

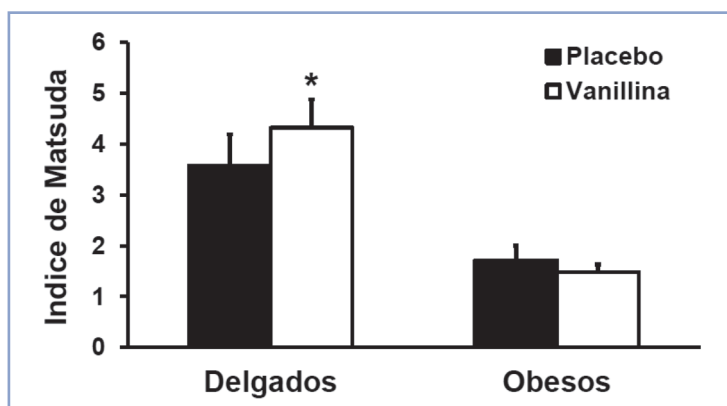


Figura 4. Índice de resistencia insulínica en obesos y delgados después de la ingesta de placebo y vanillina. Datos expresados en promedio y error estándar. \*Placebo vs Vanillina:  $p < 0,05$ .

## Artículo Original

### Ácidos grasos libres

La concentración de ácidos grasos libres en ayuno fue similar en delgados respecto a obesos ( $385 \pm 45$  vs  $484 \pm 55$   $\mu\text{moles/l}$ , respectivamente;  $p = 0,91$ ). En respuesta a la ingestión de glucosa, la concentración de ácidos grasos libres disminuyó en ambos grupos, sin embargo, se observó una tendencia a una mayor supresión en delgados vs obesos ( $-84 \pm 4$  vs  $-42 \pm 17\%$ , respectivamente;  $p = 0,09$ ). Tal patrón se hizo evidente una vez calculado el área bajo la curva, existiendo un menor valor en delgados vs obesos ( $216 \pm 23$  vs  $581 \pm 105$   $\mu\text{moles} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ). El tratamiento con vanillina no modificó el grado de supresión ( $p = 0,59$ ) o respuesta integrada ( $p = 0,31$ ) de ácidos grasos libres séricos.

### Discusión

La ingesta aguda de 600 mg de vanillina mostró un modesto aunque significativo efecto atenuador de la RI. Esto fue evidente sólo en delgados, mientras que en obesos, a pesar de su mayor grado de RI, estrés oxidativo e inflamación no hubo modificaciones en este parámetro. Los cambios en el grado de RI inducidos por la vanillina no fueron acompañados por cambios en el estado oxidativo e inflamatorio, al menos en los indicadores utilizados en este estudio.

Un aspecto a considerar en la interpretación de estos resultados es la exposición a la vanillina que tuvieron delgados y obesos. En humanos, la ingesta máxima permitida de vanillina es de 10 mg/kg/día<sup>28</sup>, por lo que la dosis suministrada en este estudio debiera ser inocua en la mayor parte de la población adulta. Considerando la diferencia en masa corporal entre grupos, la dosis suministrada por kg de masa corporal fue en promedio 1,4 veces mayor en delgados vs obesos. Esto puede haber determinado el menor potencial de detectar diferencias en individuos con obesidad. Un modelo a explorar es la administración crónica de vanillina (ej. semanas o meses). No optamos por tal intervención por razones presupuestarias y de seguridad de la dosis administrada, en parte por ser este el primer estudio en humanos utilizando una dosis oral elevada de vanillina.

La falta de resultados más consistentes puede estar determinada por una pérdida de actividad de esta molécula al ser administrada por vía oral. La vanillina puede ser oxidada en presencia del pH ácido del estómago como también convertida en el hígado a ácido vanilínico. Este último posee menor actividad como inhibidor de NADPH oxidasa<sup>29,30</sup>. Adicionalmente, la vanillina podría tener una baja tasa de absorción intestinal, previniendo su llegada a los órganos blancos. El hallazgo que la infusión directa de vanillina al hígado inhibió el estallido respiratorio demuestra que esta molécula puede efectivamente inducir cambios hepáticos<sup>21</sup>. Aun así, en el presente estudio observamos una reducción de la RI en todos los individuos delgados posterior a la administración oral de vanillina vs placebo.

El indicador de RI utilizado en este estudio<sup>24</sup> no permite dilucidar si la diferencia en RI está atribuida a una menor absorción intestinal de glucosa, mayor utilización tisular de

glucosa o mayor capacidad supresora de la producción hepática de glucosa.

Considerando que el intestino delgado seguido por el hígado serán los órganos de mayor exposición a un agente administrado por vía oral, el efecto de la vanillina sobre tales procesos puede ser un blanco interesante de estudio. Dado que la respuesta glicémica fue similar entre el placebo y la vanillina, sugiere que la absorción intestinal de glucosa no resultó afectada por la vanillina, aunque mediciones específicas permitirán confirmar este aspecto. De esta forma, si el cambio en la RI no está atribuido a diferencias en la absorción intestinal de vanillina, y tomando en cuenta la relevancia de este órgano en la regulación de la tolerancia oral a la glucosa y la RI<sup>31</sup>, el potencial efecto atenuador de la vanillina sobre la actividad de NADPH oxidasa, estrés oxidativo y RI en hígado parece una hipótesis atractiva.

En este estudio confirmamos el hallazgo que marcadores de estrés oxidativo e inflamación están aumentados en obesos vs delgados<sup>3,5,15</sup>. Sin embargo, fracasamos en observar el aumento en marcadores de estrés oxidativo e inflamación reportados en respuesta a la ingesta de una solución oral de glucosa, los cuales incluyen mayor expresión génica de IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, p47 $phox$  como también en el contenido proteico de p47 $phox$  en membrana celular de células mononucleares circulantes<sup>32-35</sup>. Algunos de estos cambios muestran ser atenuados cuando sustancias anti-oxidantes naturales se consumen de manera conjunta con la glucosa<sup>34</sup>. Los indicadores de estrés oxidativo e inflamación usados en este estudio pueden no ser suficientemente sensibles para detectar cambios agudos en el estado inflamatorio y oxidante.

En conclusión, la ingesta de 600 mg de vanillina fue bien tolerada por los individuos de este estudio. Su ingesta se acompañó de una reducción de la RI de manera consistente en todos los sujetos delgados. Estos antecedentes estimulan el estudio del efecto de dosis crónicas de vanillina incluyendo un número de individuos que permita mayor poder para detectar diferencias en los parámetros estudiados.

### Agradecimientos

Un especial agradecimiento a Juana Codoceo, Jorge Inostroza, Paula Ibarra y Dr. Francisco Pérez por su colaboración en la ejecución de este estudio. Agradecemos a todos los voluntarios que gentilmente accedieron a participar.

### Referencias bibliográficas

1. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. 1985. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 248(3 Pt 1): E286-91.
2. Galgani JE, Ravussin E. 2012. Postprandial whole-body glycolysis is similar in insulin-resistant and insulin-sensitive non-diabetic humans. *Diabetologia* 55 (3): 737-742.
3. Brown LA, Kerr CJ, Whiting P, Finer N, McEneny J, Ashton T. 2009. Oxidant stress in healthy normal-weight, overweight, and obese individuals. *Obesity (Silver Spring)* 17 (3): 460-466.

4. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. 2003. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (10): 4673-4676.
5. Gregor MF, Hotamisligil GS. 2011. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 29: 415-445.
6. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 440 (7086): 944-948.
7. Barja G. 1999. Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, and relation to aging and longevity. *J Bioenerg Biomembr* 31 (4): 347-366.
8. Bedard K, Krause KH. 2007. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 87 (1): 245-313.
9. Lambeth JD. 2004. NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 4 (3): 181-189.
10. Morgan D, Oliveira-Emilio HR, Keane D, Hirata AE, Santos da Rocha M, Bordin S, et al. 2007. Glucose, palmitate and pro-inflammatory cytokines modulate production and activity of a phagocyte-like NADPH oxidase in rat pancreatic islets and a clonal beta cell line. *Diabetologia* 50 (2): 359-369.
11. Morgan D, Rebelato E, Abdulkader F, Graciano MF, Oliveira-Emilio HR, Hirata AE, et al. 2009. Association of NAD (P) H oxidase with glucose-induced insulin secretion by pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 150 (5): 2197-2201.
12. Espinosa A, Garcia A, Hartel S, Hidalgo C, Jaimovich E. 2009. NADPH oxidase and hydrogen peroxide mediate insulin-induced calcium increase in skeletal muscle cells. *J Biol Chem* 284 (4): 2568-2575.
13. Gao D, Nong S, Huang X, Lu Y, Zhao H, Lin Y, et al. 2010. The effects of palmitate on hepatic insulin resistance are mediated by NADPH Oxidase 3-derived reactive oxygen species through JNK and p38MAPK pathways. *J Biol Chem* 285 (39): 29965-29973.
14. Graciano MF, Santos LR, Curi R, Carpinelli AR. 2011. NAD(P) H oxidase participates in the palmitate-induced superoxide production and insulin secretion by rat pancreatic islets. *J Cell Physiol* 226 (4): 1110-1117.
15. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114 (12): 1752-1761.
16. Fortuno A, San Jose G, Moreno MU, Bellocqui O, Diez J, Zalba G. 2006. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes* 55 (1): 209-215.
17. Johnson DK, Schillinger KJ, Kwait DM, Hughes CV, McNamara EJ, Ishmael F, et al. 2002. Inhibition of NADPH oxidase activation in endothelial cells by ortho-methoxy-substituted catechols. *Endothelium* 9 (3): 191-203.
18. Kanegae MP, da Fonseca LM, Brunetti IL, Silva SO, Ximenes VF. 2007. The reactivity of ortho-methoxy-substituted catechol radicals with sulfhydryl groups: contribution for the comprehension of the mechanism of inhibition of NADPH oxidase by apocynin. *Biochem Pharmacol* 74 (3): 457-464.
19. Stefanska J, Pawliczak R. 2008. Apocynin: molecular aptitudes. *Mediators Inflamm* 2008: 106-507.
20. Walton NJ, Mayer MJ, Narbad A. 2003. Vanillin. *Phytochemistry* 63 (5): 505-515.
21. Galgani JE, Nunez B, Videla LA. 2012. Vanillin suppresses Kupffer cell-related colloidal carbon-induced respiratory burst activity in isolated perfused rat liver: anti-inflammatory implications. *Food Funct*. Sep 24.
22. Decker K. 1990. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 192 (2): 245-261.
23. Park S, Kim da S, Kang S. 2011. *Gastrodia elata* Blume water extracts improve insulin resistance by decreasing body fat in diet-induced obese rats: vanillin and 4-hydroxybenzaldehyde are the bioactive candidates. *Eur J Nutr* 50 (2): 107-118.
24. Matsuda M, DeFronzo RA. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22 (9): 1462-1470.
25. Galgani JE, Vásquez K, Leonelli G, Espinosa A, Araya H, Pérez-Bravo F. 2012. Assessment of red blood cell glutathione status in insulin resistance. *Appl Physiol Nutr Metab* 37 (5): 997-1002.
26. Rahman I, Kode A, Biswas SK. 2006. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat Protoc* 1 (6): 3159-3165.
27. Wadden TA, Stunkard AJ, Day SC, Gould RA, Rubin CJ. 1987. Less food, less hunger: reports of appetite and symptoms in a controlled study of a protein-sparing modified fast. *Int J Obes* 11 (3): 239-249.
28. SIDS O. Vanillin. <http://www.winchemorg/documents/sids/sids/121335pdf>. 1996.
29. Farthing D, Sica D, Abernathy C, Fakhry I, Roberts JD, Abraham DJ, et al. 1999. High-performance liquid chromatographic method for determination of vanillin and vanillic acid in human plasma, red blood cells and urine. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 726 (1-2): 303-307.
30. Castor LR, Locatelli KA, Ximenes VF. Pro-oxidant activity of apocynin radical. 2010. *Free Radic Biol Med* 48 (12): 1636-1643.
31. Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA, Jr., Pilo A, Olsson M, Wahren J, et al. 1985. The disposal of an oral glucose load in healthy subjects. A quantitative study. *Diabetes* 34 (6): 580-588.
32. Aljada A, Friedman J, Ghanim H, Mohanty P, Hofmeyer D, Chaudhuri A, et al. 2006. Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism* 55 (9): 1177-1185.
33. Deepurkar R, Ghanim H, Friedman J, Abuaysheh S, Sia CL, Mohanty P, et al. 2010. Differential effects of cream, glucose, and orange juice on inflammation, endotoxin, and the expression of Toll-like receptor-4 and suppressor of cytokine signaling-3. *Diabetes Care* 33 (5): 991-997.
34. Ghanim H, Sia CL, Upadhyay M, Korzeniewski K, Viswanathan P, Abuaysheh S, et al. 2010. Orange juice neutralizes the proinflammatory effect of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. *Am J Clin Nutr* 91 (4): 940-949.
35. Sage AT, Holtby-Ottendorf S, Shi Y, Damjanovic S, Sharma AM, Werstuck GH. 2012. Metabolic syndrome and acute hyperglycemia are associated with endoplasmic reticulum stress in human mononuclear cells. *Obesity (Silver Spring)* 20 (4): 748-755.

## Casos Clínicos

# **Miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Addison: APS II. Necesidad de un manejo multidisciplinario**

Héctor Carvallo<sup>1</sup>, Patricio Errea<sup>2</sup>, Soledad Zappa<sup>3</sup>, Jorge Della Penna<sup>3</sup>, Cecilia Vadillo<sup>3</sup>, Sabrina Manzanares<sup>3</sup>, Lucía Pirotta<sup>3</sup>, Lorena De Bernardo<sup>3</sup> y Lorena Aranda<sup>3</sup>

## **Adrenal failure associated with Myasthenia gravis and Hashimoto thyroiditis. Report of one case**

<sup>1</sup>Especialista en Endocrinología Miembro del Consejo de Orientación en Medicina Interna de la Facultad de Medicina (Universidad de Buenos Aires, Argentina). Docente Autorizado de Medicina de la Universidad de Morón y de la Universidad Maimónides (Argentina). Director del Comité de Docencia e Investigación, Hospital Julio de Vedia (Provincia de Buenos Aires, Región Sanitaria II, Argentina).

<sup>2</sup>Especialista en Medicina Interna Jefe del Servicio de Clínica Médica, Hospital Julio de Vedia (Pcia. de Buenos Aires, Región Sanitaria II, Argentina).

<sup>3</sup>Médicos del Servicio de Clínica Médica, Hospital Julio de Vedia (Pcia. de Buenos Aires, Región Sanitaria II, Argentina).

Correspondencia a:

Dr. Héctor E. Carvallo

Hospital Zonal Julio de Vedia. Av. Tomás Cosentino N° 1223, Ciudad de 9 de Julio (C.P.: 6500), Provincia de Buenos Aires, República Argentina. Tel.: 00542317- 422196/501. E-mail: hymcarvallo@hotmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2012

Aceptado: 2 de enero de 2013

*We report a 43 years old female with a history of myasthenia gravis diagnosed five years before and a Hashimoto thyroiditis diagnosed two years before, who was admitted to the hospital due to marked asthenia, hypotension, sustained hypoglycemia and weight loss. Due to the suspicion of an acute adrenal failure, intravenous hydrocortisone was started with a favorable evolution. Results of laboratory tests obtained before starting cortisone showed low cortisol and elevated ACTH levels.*

**Key words:** Myasthenia, Hashimoto, Addison, APS.

### **Caso Clínico**

Paciente de sexo femenino, 43 años, con diagnóstico de Miastenia Gravis (MG), cinco años antes de consultar con nuestro Servicio, y de Tiroiditis de Hashimoto (TH), dos años antes de consultarnos.

La paciente se hallaba tratada simultáneamente con Piridostigmina (60 mg cada 6 h), y Levotiroxina sódica (125 mcg por día), tratamientos que cumplía adecuadamente.

Era controlada periódicamente en Servicios de Neurología y Endocrinología, en otros Centros.

Al ser admitida en nuestro Servicio, la paciente presentaba astenia marcada, hipotensión arterial e hipoglicemia sostenidas, con marcada pérdida de peso.

El cuadro de admisión se interpretó como Insuficiencia Suprarrenal.

Se obtuvieron muestras de sangre para determinación de cortisol y ACTH, iniciándose —empíricamente, y a la espera de dichos resultados— la reposición de fluidos, conjuntamen-

te con 200 mg. de hidrocortisona iniciales, seguidos de 150 mg IV cada 6 h.

La paciente evolucionó favorablemente.

Los estudios solicitados arrojaron muy bajos niveles de cortisol (menos de 3 ug/dl) y elevados niveles de ACTH (80 pg/ ml) plasmáticos.

Después de cuatro días de internación, y tras descenso paulatino del aporte de hidrocortisona, se rotó a vía oral (metilprednisona, 4 mg matutinos y 2 mg vespertinos).

Paralelamente, se investigaron Enfermedad Celíaca (Anticuerpos Antigliadina, Antiendomiso y transglutaminasa) y Artritis Reumatoidea (factor reumatoideo), todos con resultados negativos.

La paciente presentaba anemia leve, normocítica y normocrómica, con niveles de fosfatasa alcalina plasmáticos dentro de valores normales, por lo que no se ahondó en la búsqueda de Anemia Perniciosa.

El estudio de sus familiares en primer grado detectó TH en una hermana, y enfermedad celíaca en una prima hermana.

## Casos Clínicos

## Discusión

Los Síndromes Pluriglandulares Autoinmunes (APS) fueron inicialmente definidos como insuficiencias múltiples de las glándulas de secreción endocrina, asociados a otras enfermedades autoinmunes<sup>1</sup>.

Ya en 1849, Thomas Addison refería, en relación con la anemia perniciosa por él descrita, que la misma tendía a asociarse con otras enfermedades. Seis años después, dio los lineamientos de la insuficiencia adrenal que hoy lleva su nombre.

En 1926, Schmidt describió la asociación entre insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo crónico linfocitario.

En 1980, Neufeld y Blizzard sugirieron una clasificación de los APS, basada en criterios clínicos, que se ha ido modificando y ampliando hasta el presente (Figura 1).

APS I se caracteriza por candidiasis crónica, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison<sup>2-4</sup>. Es un síndrome infrecuente, que afecta a personas muy jóvenes y niños, relacionado con diferentes mutaciones del gen AIRE (Autoimmune Regulator) en el cromosoma 21<sup>5</sup>.

APS II cuenta siempre con la presencia de enfermedad de Addison, al que se suman hipotiroidismo autoinmune y/o diabetes mellitus tipo I. Tiene una prevalencia de 1 a 2 por 100.000 habitantes (en segunda referencia hablan de incidencia de 1-2/100.000/año y prevalencia 1,4-2/100.000), con una edad de comienzo entre 30 y 40 años. El sexo femenino se ve afectado 3 veces más que el masculino. Se lo asocia con un patrón genético de HLA DR3/DR4.

Las asociaciones más frecuentes (4 a 10%) son: vitiligo, enfermedad celiaca<sup>6</sup>, gastritis atrófica crónica (y anemia perniciosa), hipogonadismo (que será hipergonadotrófico si se debe a afectación primaria de las gónadas, o hipogonadotrófico, si es por hipofisitis autoinmune), y hepatitis crónica autoinmune.

Dentro de las asociaciones menos frecuentes (menos del 1%), se encuentran Miastenia gravis<sup>7</sup>, artritis reumatoidea y síndrome de Sjögren<sup>8</sup> (Figura 2).

APS III carece de enfermedad de Addison y/o hipoparatiroidismo, presentando tiroiditis de Hashimoto, más otras enfermedades autoinmunes.

La gran variedad de cuadros combinados, que no puede encuadrarse en lo hasta aquí descrito, configura lo que ha dado en llamarse APS IV.

## Conclusiones

En APS, las manifestaciones endocrinológicas, dermatológicas, hematológicas, neurológicas, reumatológicas y gastroenterológicas pueden ser halladas con mayor frecuencia que lo que se piensa y refiere; es fundamental tenerlas en cuenta y hacer un estudio pormenorizado, a fin de detectar precozmente los casos subclínicos u oligosintomáticos.

Asimismo, el manejo fragmentado a través de las distintas Especialidades también causa demoras diagnósticas

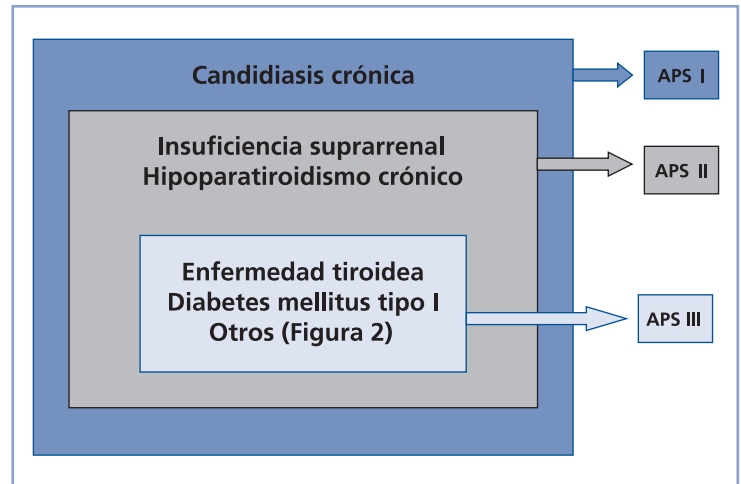


Figura 1. Clasificación clínica de APS.

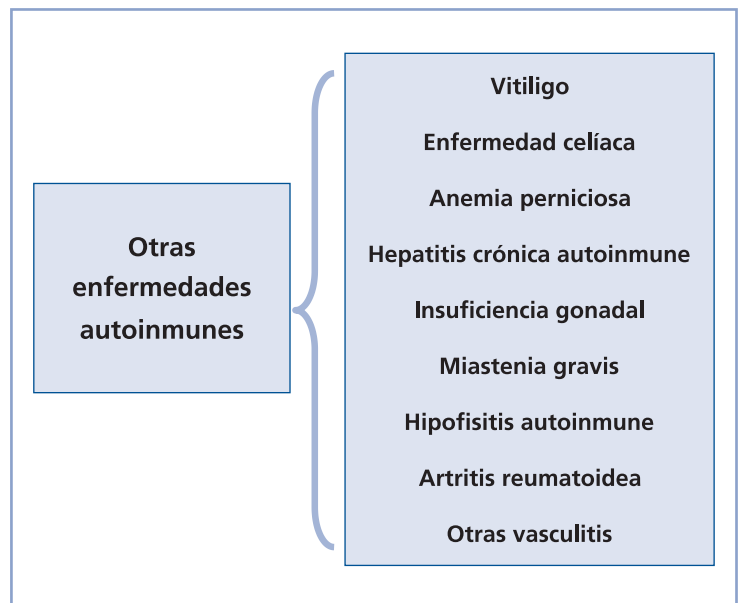


Figura 2. Asociaciones mórbidas en APS.

que —como en el caso de nuestra paciente— pueden incluso poner en riesgo la vida, habida cuenta que cada especialista va viendo (separadamente y en distintos tiempos) lo atinente a su especialidad.

Por todo ello, el manejo de estos síndromes debe ser multidisciplinario pero simultáneo, y su existencia y creciente aparición deberían enfatizarse en los foros de cada una de las especialidades involucradas, ya que el primer paso hacia un correcto diagnóstico es pensar en él. En ese sentido, entendemos que el endocrinólogo es el especialista más familiarizado con estas entidades complejas.

## Casos Clínicos

### Referencias bibliográficas

1. Molina Garrido MJ, Ponce Guillén C, Laughing Guirado M, Mora A, Carrato A. 2007. Pluriglandular autoimmune syndrome. Review Ann Intern Med 24 n. 9.
2. Schatz DA, Winter WE. 2002. Autoimmune polyglandular syndrome II. Clinical syndrome and treatment". Endocrinol Metab Clin N Am 31: 339-352.
3. Betterle C, Zanchetta R. 2003. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS)", Acta Bio Medica 74: 9-33.
4. Michels, AW, Gottlieb PA. 2010. Autoimmune polyglandular Syndromes. Nat Rev Endocrinol 6: 270-277.
5. Misharin AV, Nagayama Y, Aliesky HA, Rapoport B, McLachlan SM. 2009. Studies in Mice Deficient for the Autoimmune Regulator (Aire) and Transgenic for the Thyrotropin Receptor Reveal a Role for Aire in Tolerance for Thyroid Autoantigens". Endocrinology 150: 2948-2956.
6. Carvallo H, Jaques N, Dos Santos N, Yokoyama I, Álvarez M, Farinella M, Abegao E, Castro R. 2009. Enfermedad Celíaca y APS: lo que todo Internista debería saber. Simposio Internacional de Enfermedad Celíaca, Buenos Aires, Argentina.
7. Nancy P, Berrih-Aknin S. 2005. Differential Estrogen Receptor Expression in Autoimmune Myasthenia Gravis. Endocrinology 146: 2345-2353.
8. Majeroni B, Parag P. 2007. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II". Am Fam Physician 1: 75: 667-670.

# Genética de la Diabetes mellitus tipo 1

Francisca Salas P.<sup>1,a</sup>, José Luis Santos M.<sup>2,b</sup> y Francisco Pérez B.<sup>1,b</sup>

## Genetic of type 1 Diabetes mellitus

*Type 1 diabetes (T1D) results from autoimmune-mediated destruction of the pancreatic  $\beta$  cells, a process that is conditioned by multiple genes and environmental factors. The process that destroys the pancreatic  $\beta$  cells in T1D is mediated by T cells and leads to a complex phenotype influenced by multiple factors. It has been more than 30 years since the publication of the first evidence suggesting the involvement of a specific chromosomal region, HLA, in modulating the risk for T1D. HLA locus has been known for decades to contribute strongly with the attributable to genetic risk. In addition to HLA, many proposed candidate loci have been described that are associated with risk of developing the disease, including the insulin gene (INS), PTPN22, CTLA-4, PD-1, IL2-RA and IFIH1 which together do not contribute more than 15% of the risk. This review compiled the data on T1D genes and discusses the major genetic impact of these genetic aspects in T1D etiology.*

**Key words:** Type 1 diabetes, genetic markers, HLA, CTLA-4, PTPN22, INS, IL2-RA, IFIH1.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup>Bioquímico.

<sup>b</sup>Doctor en Ciencias Biológicas.

Proyecto Fondecyt 1100075 (2010-2013).

Correspondencia a:

Dr. Francisco Pérez Bravo

Laboratorio de Genómica Nutricional

Departamento de Nutrición

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Independencia 1027 (3° piso). Santiago, Chile

Teléfono: 56-2-978 62 42

E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 04 de septiembre de 2012

Aceptado: 16 de noviembre de 2012

## Introducción

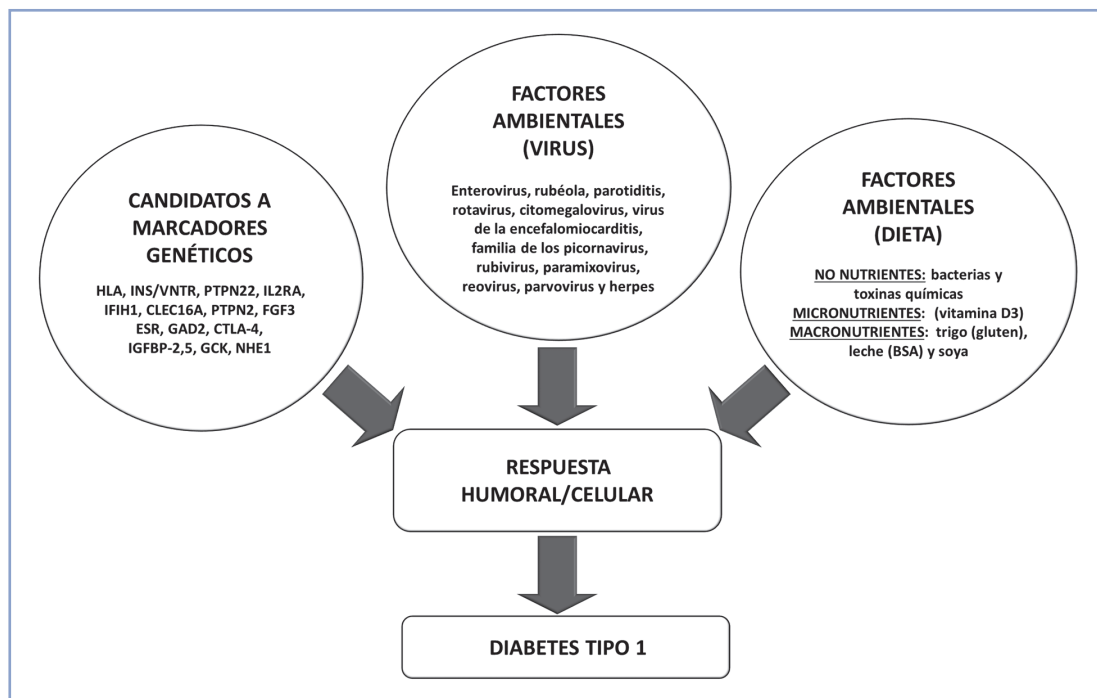
La genética humana ha contribuido de forma relevante en el entendimiento de las diferentes etiologías de la diabetes mellitus. El reconocimiento de la asociación entre marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la diabetes tipo 1 (DM1), sin que existiera relación con la diabetes tipo 2, sugirió que ambas entidades tenían un origen patogénico diferente<sup>1</sup>. Adicionalmente, la mayoría de los diabéticos tipo 1 (dependientes de insulina y diagnosticados clásicamente en la infancia), presentaban autoanticuerpos frente a proteínas de las células beta del páncreas<sup>2</sup>, lo que indica un origen autoinmune en la llamada diabetes tipo 1A<sup>3</sup>. En la etiopatogenia de la DM1 se distinguen diversos factores (genéticos y ambientales) que se ven reflejados en la respuesta autoinmune que se observa en la mayoría de los casos con DM1 (Figura 1). La enfermedad cursa en forma silenciosa y la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra epítopes específicos del islote  $\beta$  pancreático se manifiesta cuando la enfermedad ya está instaurada y cuando la masa de células  $\beta$  ha disminuido notoriamente. En el curso natural de la DM1, los factores genéticos de predisposición se reconocen como el evento primario, seguido del factor gatillador del proceso inmunológico que se hace evidente con la presentación de marcadores de autoinmunidad (Figura 2).

## Genes HLA y diabetes tipo 1

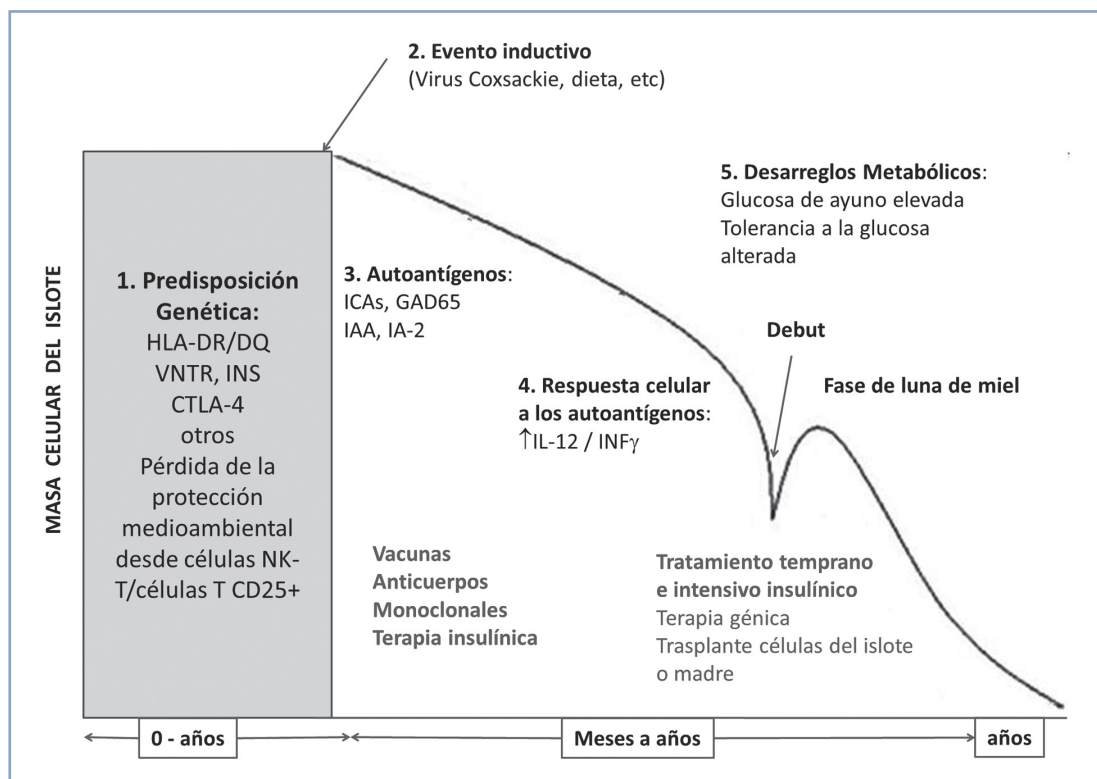
Aunque la diabetes tipo 1 es una enfermedad poligénica, los genes de la región HLA, y en especial los genes HLA clase II (DQA1, DQB1 y DRB1) son los principales factores de susceptibilidad genética frente a la enfermedad. La región HLA se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, en una región que abarca cerca de 4.000 Kbp y que contiene más de 200 genes, de los que el 40% se estima que están relacionados con la función inmune<sup>4,5</sup>.

La región HLA presenta una fuerte tendencia a mantener haplotipos compuestos de marcadores genéticos que muestran un alto desequilibrio de ligamiento, o lo que es lo mismo: los marcadores HLA se presentan en combinaciones de alelos que forman bloques conservados a nivel poblacional. Los haplotipos que confieren mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1A (autoinmune) son DQA1\*0501-DQB1\*0201 (DQ2), que es heredado en muchas ocasiones conjuntamente con el alelo DRB1\*0301 (DR3) y el haplotipo DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8), que es usualmente heredado junto con el alelo DRB1\*0401 (DR4)<sup>4</sup>. Los portadores de estos haplotipos son denominados heterocigotos DQ2/DQ8 o DR3/DR4. La asociación entre serotipos HLA y la DM1 se conoce desde los años 70<sup>1</sup>, siendo esta región genómica responsable de alrededor del 50% de la agrupación familiar de esta enfermedad<sup>6</sup>. Dentro de este grupo de

## Artículo de Revisión



**Figura 1.** Interacción entre factores genéticos y ambientales sobre respuesta inmunológica en la diabetes tipo 1.



**Figura 2.** Curso natural de la diabetes tipo 1, etapas y declinación funcional de la célula beta pancreática.

## Artículo de Revisión

genes, se ha comprobado que el gen DQB1 es el que tiene un mayor poder predictivo frente a la enfermedad en poblaciones de origen europeo, mediado por los alelos de susceptibilidad DQB1\*0201 y DQB1\*03027-8. Específicamente, el odds ratio que relaciona al genotipo DQB1\*0201/302 con DM1 en Chile toma un valor de 26<sup>9</sup>. A pesar de su fuerte asociación con DM1 y debido a su relativa alta frecuencia en la población general, la probabilidad de desarrollar la enfermedad condicionado a ser portador de este genotipo (valor predictivo positivo) escasamente llega al valor de 0,13% en la población chilena<sup>9</sup>, y no llega más allá del 8% en poblaciones con alta frecuencia de la enfermedad como Finlandia<sup>10</sup>. Por otro lado, también se han descrito haplotipos de protección como DQA1\*0102-DQB1\*0602-DRB1\*1501. La protección de este haplotipo parece ser otorgada específicamente por el alelo DQB1\*0602, que se encuentra en una frecuencia aproximada de 20% en poblaciones europeas, pero que sólo tiene una frecuencia inferior al 1% en pacientes con DM1. Otros alelos HLA clase I también han sido relacionados con la DM1 independientemente del efecto de alelos de HLA clase II, tales como HLA-B\*3906 o HLA-A\*2402 (susceptibilidad) y HLA-B\*5701 o HLA-A\*1101 (protección)<sup>11</sup>.

### Marcadores de autoinmunidad y predicción de riesgo genético en la DM1

La mayoría de los pacientes con DM1 muestran signos de autoinmunidad con la presencia detectable de autoanticuerpos anti-islole (ICA), autoanticuerpos frente a insulina (IAA), descarboxilasa de ácido glutámico (GAD65), antígeno 2 de insulinooma (IA-2) y transportador de zinc ZnT8<sup>12</sup>. En la diabetes que presenta un claro componente autoinmune, llamada también diabetes tipo 1A, se ha descrito un riesgo de 85% de desarrollar autoinmunidad antes de los 15 años, en hermanos haploidentícos de casos índice afectados y portadores del genotipo DR3/DR4-DQ8<sup>13</sup>. En la llamada “diabetes latente autoinmune del adulto” (LADA), se han descrito pacientes diagnosticados inicialmente con diabetes tipo 2 y que presentan características de autoinmunidad<sup>14</sup>. En estos pacientes se ha descrito que el efecto protector del alelo DQB1\*0602 podría no ser efectivo<sup>15</sup>.

### Agregación familiar de la DM1

La Tabla 1 (modificada de referencia 16) muestra un resumen de los trabajos que han estimado el riesgo de DM1 en familiares de casos índice afectados con esta enfermedad. En la columna de la izquierda se señala el tipo de relación familiar con el caso índice, y en la columna de la derecha se muestra el riesgo aproximado de enfermar en un período de 20 años desde el nacimiento. El examen de la Tabla 1 revela conclusiones interesantes sobre la contribución genético-ambiental de la DM1: en primer lugar, el riesgo

de enfermar en hermanos de pacientes afectados es de 6% mientras que la probabilidad de desarrollar DM1 en un país de tasa de incidencia intermedia es solamente de 0,4%. En segundo lugar, el riesgo de recurrencia en gemelos idénticos es notablemente menor al 100%, por lo que necesariamente debe existir alguna causalidad de tipo ambiental. El riesgo de recurrencia en hermanos gemelos idénticos es aproximadamente de 45%, mientras que el riesgo de recurrencia de la DM1 en gemelos dizigóticos (no idénticos) es sólo del 10%. Esta diferencia (45% vs 10%) apoya fuertemente la existencia de un componente genético involucrado en la etiología de la DM1. La importancia de los genes HLA en la agregación familiar de la DM1 queda patente al observar el gradiente de riesgo que se observa al comparar el riesgo de recurrencia de la enfermedad en hermanos de casos índice que son HLA-idénticos (15%), haploidentícos (es decir, que comparten un haplotipo HLA de los dos posibles; 5%), y hermanos HLA-discordantes (1%). A pesar del fuerte componente genético de la DM1, hay que resaltar que el 90% de los casos nuevos diagnosticados son esporádicos y sin evidencia de existencia de un componente familiar<sup>3</sup>.

### Estudios epidemiológicos poblacionales y marcadores genéticos HLA

La tasa de incidencia de DM1 varía enormemente en diferentes países y grupos étnicos<sup>17</sup>. Los estudios de migraciones poblacionales han aportado evidencias que apoyan la existencia de un componente genético relevante en la DM1. Muntoni et al<sup>18</sup>, observaron que las personas provenientes de la isla italiana de Cerdeña (población genéticamente conservada que muestra una elevada tasa de incidencia de la enfermedad) y que migraban a la Italia continental (de baja tasa de incidencia), conservaban las tasas de incidencia de su lugar de origen, lo que indicaría el importante efecto de la genética sobre el riesgo de desarrollar DM1. Otro estudio sobre la incidencia de DM1 en poblaciones residentes en Alemania y procedentes de continental y Cerdeña llegó a la misma conclusión<sup>19</sup>. De forma llamativa, existe una correlación estre-

**Tabla 1. Riesgo de recurrencia en familiares la diabetes mellitus tipo 1**

| Tipo de relación familiar con el caso índice | Riesgo de enfermar en 20 años |
|----------------------------------------------|-------------------------------|
| Sin relación familiar                        | ~0,4%                         |
| Hermano del caso índice                      | ~6%                           |
| Gemelo monoigótico (idéntico)                | ~45%                          |
| Gemelo dizigótico                            | ~10%                          |
| Hermano HLA-idéntico                         | ~15%                          |
| Hermano HLA-haploidéntico                    | ~5%                           |
| Hermano HLA-discordante                      | ~1%                           |

## Artículo de Revisión

cha entre la prevalencia de marcadores genéticos HLA de riesgo con la tasa de incidencia de la enfermedad en países europeos<sup>20</sup>. Sin embargo, también es necesario recalcar que el crecimiento sostenido en los últimos años en la tasa de incidencia de DM1<sup>21</sup>, la existencia de aparentes “epidemias” de la enfermedad<sup>22</sup>, la observación de un patrón de estacionalidad<sup>23</sup> y las evidencias que apoyan una agrupación espacio-temporal de la enfermedad<sup>24-25</sup>, indican la importancia del ambiente en la etiología de la enfermedad. Entre otros factores, las infecciones virales, el tipo de alimentación temprana, el elevado peso al nacer y el crecimiento acelerado en la infancia han sido relacionados con el desarrollo de la DM1<sup>17</sup>. De forma interesante, se ha propuesto que el incremento de la incidencia de la enfermedad se ha producido a partir de un aumento de los casos de DM1 que no presentan alelos HLA de susceptibilidad<sup>26</sup>.

### Barridos de genoma completo en la DM1

La DM1 es una de las primeras enfermedades multifactoriales que fue evaluada en estudios familiares con marcadores genéticos que presentaban una cobertura del genoma completo, tanto en estudios de ligamiento basados en familias<sup>27</sup>, como en estudios de asociación de genoma completo en sujetos sin relación familiar<sup>28</sup>. Los primeros estudios de este tipo se basaban en marcadores genéticos de tipo microsatélite en familias con pares de hermanos afectados, en los que se encontraron hasta 15 regiones cromosómicas mostraron evidencias de ligamiento con la enfermedad llamadas IDDM1-IDDM15<sup>29</sup>, aunque varias de ellas no fueron replicadas posteriormente<sup>30</sup>. Los estudios de ligamiento confirmaron de forma nítida la región HLA (6p21) como fuertemente relacionada con la DM1, así como la participación del locus del gen de la insulina (IDDM2; cromosoma 11p15). La variación genética de INS estaría relacionada con la DM1 a través de un polimorfismo de tipo minisatélite consistente en un número variable de repeticiones en tandem que flanquean al gen de la insulina, y que se asocian a diferentes niveles de expresión génica<sup>31</sup>. Posteriormente, los estudios de asociación de genoma completo basados en cientos de miles de marcadores de sustituciones simples (SNPs) han identificado hasta 50 loci genéticos asociados con la DM1 aparte de la región HLA<sup>5</sup>; ver lista completa en la página web de “Type 1 Diabetes Genetics Consortium” <http://www.t1dgc.org>). Aparte de la región HLA (odds ratio alélico ~7) e INS (odds ratio alélico ~2,5), los genes no-HLA más fuertemente asociados a diabetes tipo 1 son PTPN22 (odds ratio alélico ~2,0), IL2RA (odds ratio alélico ~1,6), CTLA4, PTPN22, IL2RA, PTPN2, SH2B3 y ERBB3 (todos con odds ratios alélicos menores a 1,5). El descubrimiento de numerosos genes asociados a la DM1 en estudios de asociación de genoma completo ha incrementado el conocimiento sobre las posibles causas de la enfermedad, aunque ha significado solamente un modesto aporte en relación a la predicción a la enfermedad en comparación al aporte exclusivo de HLA<sup>32</sup>.

### Marcadores no HLA en la DM1

#### CTLA-4 (Locus IDDM12)

El gen *CTLA-4* (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) es un buen candidato para DM1 dado que es un regulador negativo de la activación de células T<sup>33</sup>. Este gen se encuentra en el cromosoma 2q33 y su asociación con DM1 ha sido analizada por varios grupos de investigación, por lo que se considera a *CTLA-4* como uno de los loci de susceptibilidad a DM1 confirmados. Se sabe que esta región de 300 kb contiene por lo menos tres genes: CD28, *CTLA-4*, y el gen de la molécula co-estimuladora inducible (ICOS), todos ellos juegan un papel importante en la función y regulación inmune y podrían ser responsables de la asociación genética ligada a desregulación del sistema inmune<sup>34</sup>. En humanos, se han identificado varios polimorfismos del gen *CTLA-4*, los que incluyen polimorfismos en la región flanqueadora del extremo 5' y también en la región promotora. Dentro de los más estudiados están: la sustitución de bases A49G que se traduce en una sustitución aminoacídica de treonina a alanina en el péptido señal; una repetición (AT)<sup>n</sup> en el 3' UTR; y el polimorfismo CT60 situado fuera del sitio de poliadenilación de *CTLA-4*. Este gen se ha asociado con DM1 en varios países como España, Italia, Alemania y Bélgica<sup>35</sup>. Sin embargo, otras publicaciones en población japonesa, del Reino Unido y de USA no muestran asociación<sup>36</sup>. Dentro de una amplia gama de SNPs, uno de los mejor documentados es la variante +49A/G, que crea una sustitución Thr17Ala que genera cambios en el péptido señal de la molécula. Se ha demostrado que la presencia de esta variante genética en *CTLA-4* produce una glicosilación incompleta (Ala17), dando lugar a un transporte anómalo a nivel del retículo endoplásmico, lo que afecta el control de CTLA-4 (Ala17) y genera una expresión menor a nivel de superficie, lo que podría explicar en parte, la baja función inhibitoria de CTLA-4 en individuos portadores de este polimorfismo (34).

#### INS (Locus IDDM2)

El gen de insulina (*INS*) fue el segundo de los genes candidatos propuestos para DM1, en parte por la presencia de auto-anticuerpos específicos contra insulina en muestras de suero de pacientes con DM1<sup>37</sup>. La región que rodea al gen *INS* en el cromosoma 11p15 ha sido consistentemente vinculada con DM1 desde hace más de dos décadas<sup>38</sup>. Posee una región repetida en tandem de número variable en el promotor del gen *INS*, la cual es importante para su regulación. Los alelos en esta región se dividen en tres clases y se distinguen por el número de repeticiones de pares de bases de ADN. Los alelos de clase I tienen un promedio de 570 pares de bases, los alelos de clase II 1.200 pares de bases y de la clase III tienen alelos de 2.200 pares de bases. Se encontró una fuerte asociación, entre varios grupos independientes, que muestran que los alelos clase I de *INS* se asocian con un mayor riesgo de padecer DM1, mientras que los alelos de clase III están relacionados con su protección (39-40). El riesgo relativo para individuos homocigotos para el alelo corto del *INS VNTR* se ha estimado en 2,68 y el cociente de riesgo para los

## Artículo de Revisión

hermanos es de 1,29. Por lo tanto, los métodos de vinculación que dependen de la distribución de alelos entre hermanos afectados tendrían un poder limitado para detectar un locus como el *INS*. En estudios de expresión génica de *INS*, se ha demostrado que los alelos de clase I se asocian con una mayor expresión de *INS* en el páncreas, en comparación con los alelos de clase III, pero en el timo sucede lo contrario, en donde los alelos de clase I se expresan en niveles 2-3 veces menor. Esto condujo a la hipótesis de que la protección observada en los alelos *INS-VNTR* de clase III es conferida por los niveles elevados de insulina en el timo, lo que puede mejorar la selección negativa de los linfocitos T auto-reactivos para insulina<sup>41</sup>. Es probable que esto modifique la selección de las células T en el timo y, por lo tanto, pueda influir en la tolerancia a insulina. La hipótesis de que el VNTR modula el riesgo a padecer DM1 afectando la inducción de tolerancia a la insulina en el timo es particularmente atractiva a la luz de los recientes hallazgos en que la tolerancia a la insulina puede ser un paso clave en el desarrollo de DM1<sup>42</sup>.

### Tirosina fosfatasa linfóide (*PTPN22*)

El gen, *PTPN22*, se ubica en el cromosoma 1p13 y codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfóide también conocida como "Lyp"<sup>43</sup>. La proteína Lyp inhibe la transducción de señales del receptor de células T (TCR) por desfosforilación de tres quinasas importantes para la señalización de TCR. Lyp es una proteína intracelular que interactúa con Csk quinasa y este complejo proteico inhibe la señalización del TCR, lo que reduce la activación de células T. Existe una variante C1858T (Arg620Trp) en *PTPN22*, conocido supresor de la activación de células T. Datos funcionales indican que esta variante de Lyp es incapaz de unirse al regulador negativo quinasa Csk, el cual en última instancia conduce la respuesta hiper-reactiva de la célula T. La variante C1858T ha demostrado estar asociada a distintas patologías de carácter autoinmune tales como: DM1, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Graves<sup>44</sup>. Sin embargo, no se ha encontrado asociación con otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis múltiple<sup>45</sup>. La interacción que se produce en la región de Lyp que contiene el polimorfismo genético Arg620Trp interactúa fuertemente con Csk menos que el alelo 620R. Esto prevé como resultado una más eficiente supresión de la señalización del TCR. Se postula que esta ganancia de función puede predisponer a la DM1 a través de un aumento de la supervivencia de las células T auto-reactivas durante la selección en el timo<sup>46</sup>.

### Helicasa inducida por interferón (*IFIH1*)

El gen del dominio C helicasa inducido por interferón (*IFIH1*) conocido también como Melanoma asociado a la diferenciación 5 (MDA-5) está localizado en el cromosoma 2q24.3<sup>47</sup>. Un estudio de asociación a gran escala de SNPs candidatos (no sinónimas, por ejemplo, el cambio de un aminoácido) identificó el gen *IFIH1* como un nuevo locus para DM1. En el año 2006, se identificó al gen *IFIH1* como el sexto gen asociado fuertemente con DM1<sup>48</sup>. El gen *IFIH1* se

cree que desempeña un rol en la protección del hospedero de infecciones virales al ser capaz de responder (sensar) ácidos nucleicos virales en el citoplasma y de esa manera gatillar tanto una respuesta antiviral, como una respuesta apoptótica<sup>49</sup>. Se cree que *IFIH1* contribuye con la respuesta inmune innata mediante la liberación de interferón- $\gamma$  y la inducción de la apoptosis de las células infectadas por virus. Su amplia expresión en tejidos linfoides, monocitos y células dendríticas sugiere un posible papel general en enfermedades autoinmunes como: esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad de Graves y la enfermedad de Addison. Varios estudios han reportado asociaciones entre infecciones virales y la susceptibilidad a DM1, lo cual refuerza la idea de que el gen *IFIH1* sea un buen candidato funcional para DM1<sup>50-51</sup>.

### Receptor $\alpha$ de interleuquina-2 (*IL2RA*)

En el año 2005, se informó la región del receptor  $\alpha$  de interleuquina 2 (*IL2RA*) en el cromosoma 10p15.1 como un marcador potencial asociado con DM1<sup>52</sup>. El descubrimiento del locus *IL2RA/CD5* es un ejemplo de la aplicación de "la estrategia de genes ortólogos" para DM1; es decir, aquellos genes descritos en el modelo animal que pueden ser candidatos primarios para la investigación en humanos<sup>53</sup>. El gen *IL2RA* está compuesto de ocho exones y codifica para la cadena  $\alpha$  del complejo del receptor de IL-2 (conocido también como CD25). *IL2RA* es fundamental en la regulación inmune como un modulador importante de la inmunidad. Este fenómeno ha sido observado en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (lupus), hace plausible la hipótesis de que la variante susceptible de CD25 afecte esta población de células T. La clarificación fina de este íntimo mecanismo involucrado para esta variante y la comprensión de cada punto de control para este receptor podría permitir el diseño racional de futuros ensayos de intervención sobre esta citoquina<sup>54</sup>.

Mediante la utilización de SNP tag, se obtuvo fuerte evidencia de que la región que contiene el gen *IL2RA* podría ser uno de los locus de susceptibilidad para DM1. Esta variante génica puede estar relacionada con DM1 al ser responsable de la unión de IL-2, un regulador clave en la proliferación de las células T regulatorias. La estimulación del receptor de IL-2 es parte esencial de ambas respuestas autoinmunes mediante células T efectoras y su control por células T regulatorias<sup>55</sup>. Los SNPs con la asociación más débil con DM1 fueron aquellos involucrados con el aumento de la expresión de *IL2RA* soluble. Los alelos susceptibles están asociados con una disminución en la concentración de *IL2RA*, sugiriendo un posible mecanismo biológico para la autoinmunidad a través de una menor unión de IL-2. La evidencia de células T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> con menores funciones supresoras *in vitro* en pacientes con DM1, ha sido relacionada a la presencia de ciertos polimorfismos funcionales en *IL2RA*<sup>56</sup>.

### Epigenética en la DM1

La base genética de la DM1 y los modelos de susceptibilidad genética utilizados (humanos y murinos) han involu-

## Artículo de Revisión

crado un número diverso de genes que confieren efectos variables sobre el riesgo. La alta heterogeneidad de estos genes pueden tener fuertes efectos sobre una población particular o un subconjunto de familias y no tener ningún efecto en otro grupo. De este modo se entiende que la DM1 se aproximaría más a un modelo epigenético, donde el aspecto ambiental (externo, contaminación, exposición a antígenos, intrauterino, etc) juega un papel esencial por sobre las variaciones genéticas (polimorfismos). Dentro de los mecanismos epigenéticos que se están estudiando en la DM1 se encuentran los patrones de metilación de algunos genes. Recientemente, se ha publicado un interesante análisis basado en estudios de asociación epigenómica (EWAS) que muestra importantes variaciones cuando se comparan patrones de metilación entre pacientes con DM1 en estudios de gemelos monoigóticos, indicando la relevancia de los niveles de exposición a determinados estímulos<sup>57</sup>. Otro factor de modulación epigenética corresponde a los microRNAs<sup>58</sup>. Los miRNAs son una clase de RNAs no codificantes de una sola hebra (21-25 nt) que se transcriben a partir de ADN, pero que no se traducen en proteínas, y que funcionan, al menos en animales, mediante la inhibición de la traducción del RNAm a través de apareamientos imperfectos en la región 3' no traducida (3' UTR) de los mRNAs. Estudios bioinformáticos entre las regiones cromosómicas de 530 miRNAs con genes de susceptibilidad a DM1 mostró la existencia de 27 miRNAs que se encuentran en loci humanos asociados con DM1<sup>59</sup>. Curiosamente, los blancos objetivos previstos para estos miRNAs incluyen genes relacionados con la autoinmunidad, con las células  $\beta$ , con moléculas co-estimuladoras de células T y CD28 (miR-16-2), INF $\gamma$  y FasL (miR-551b, miR-877) y secreción de insulina (miR-375). Como cada miRNA puede dirigirse a múltiples mRNAs, a menudo en combinación con otros miRNAs, estas moléculas crean complejas redes reguladoras de la expresión génica. La posibilidad de que los miRNAs regulen genes de riesgo en la DM1 puede ser la base de los resultados contradictorios que se observan en los estudios de ligamiento y en la heterogeneidad observada para los genes candidatos hasta ahora analizados.

## Referencias bibliográficas

1. Singal DP, Blajchman MA. 1973. Histocompatibility (HL-A) antigens, lymphocytotoxic antibodies and tissue antibodies in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 22: 429-432.
2. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. 1974. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 2: 1279-1283.
3. Eisenbarth GS. 2009. Banting Lecture 2009: an unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 59: 759-774.
4. Undlien DE, Lien BA, Thorsby E. 2001. HLA complex genes in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Which genes are involved? *Trends Genet* 17: 93-100.
5. Pociot F, Akolkar B, Concannon P, Erlich HA, Julier C, Morahan G, et al. 2010. Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next? *Diabetes* 59: 1561-1571.
6. Risch N. 1987. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet* 40: 1-14.
7. Pérez-Bravo F, Carrasco E, Gutiérrez-López MD, Martínez MT, López G, de los Ríos MG. 1996. Genetic predisposition and environmental factors leading to the development of insulin-dependent diabetes mellitus in Chilean children. *J Mol Med* 74: 105-109.
8. Santos JL, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Calvillán M, Albala C. 2001. Association between HLA-DQB1 alleles and type 1 diabetes in a case-parents study conducted in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 153: 794-798.
9. Díaz N, Méndez MA, Pérez-Bravo F, Carrasco E, Santos JL. 2003. Incidence rate of type 1 diabetes in Santiago, Chile by HLA-DQB1 genotypes. *European J Epidemiol* 18: 787-792.
10. Nejentsev S, Sjöroos M, Soukka T, Knip M, Simell O, Lövgren T, Ilonen J. 1999. Population-based genetic screening for the estimation of Type 1 diabetes mellitus risk in Finland: selective genotyping of markers in the HLA-DQB1, HLA-DQA1 and HLA-DRB1 loci. *Diabet Med* 16 (12): 985-992.
11. Nejentsev S, Howson JM, Walker NM, Szeszkó J, Field SF, Stevens HE, et al. 2007. Wellcome Trust Case Control Consortium. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 450: 887-892.
12. Zhang L, Eisenbarth GS. 2011. Prediction and prevention of Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes* 3: 48-57.
13. Aly TA, Ide A, Jahromi MM, Barker JM, Fernando MS, Babu SR, et al. 2006. Extreme genetic risk for type 1A diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 14074-14079.
14. Palmer JP, Hampe CS, Chiu H, Goel A, Brooks-Worrell BM. 2005. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? *Diabetes* 54 Suppl 2: S62-67.
15. Váta A, Rajczy K, Pozsonyi E, Hosszúfalusi N, Prohászka Z, Füst G, et al. 2002. Differences in the genetic background of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett* 84 (2): 109-115.
16. Atkinson MacLaren NK. 1994. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331: 1428-1436.
17. Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G; EURODIAB Study Group. 2007. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence-what can we learn from epidemiology? *Pediatr Diabetes* 8 (Suppl 6): 6-14.
18. Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A, et al. 1997. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among Sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 349: 160-162.
19. Ehehalt S, Popovic P, Muntoni S, Muntoni S, Willasch A, Hub R, et al. 2009. DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 168: 613-617.
20. Ronningen KS, Keiding N, Green A. 2001. on behalf of Genomic Marker Contributors and the EURODIAB ACE Study Group. Correlations between the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Europe and HLA genotypes.

## Artículo de Revisión

- Diabetologia 44 (Suppl 3): B51-B59.
21. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Mondragón A, Dorman J, Santos JL. 2006. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986- 2003). *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 22: 34-37.
  22. Lipman TH, Chang Y, Murphy KM. 2002. The epidemiology of type 1 diabetes in children in Philadelphia 1990-1994: evidence of an epidemic. *Diabetes Care* 25: 1969-1975.
  23. Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. 2009. Seasonal variation of diagnosis of Type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 26: 673-678.
  24. Santos JL, Carrasco E, Moore AL, Pérez-Bravo F, Albala C. 2001. Incidence rate and spatio-temporal clustering of type 1 diabetes in Santiago, Chile, from 1997 to 1998. *Revista de Saúde Pública*; 35: 96-100.
  25. Torres-Avilés F, Carrasco E, Icaza G, Pérez-Bravo F. 2010. Clustering of cases of type 1 diabetes in high socioeconomic communes in Santiago de Chile: spatio-temporal and geographical analysis. *Acta Diabetol*; 47: 251-257.
  26. Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, Morahan G, Honeyman MC, Colman PG, Harrison LC. 2008. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 31: 1546-1549.
  27. Davies JL, Kawaguchi Y, Bennet ST, Coppeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*; 371: 130-136.
  28. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 661-78.
  29. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA, Wapelhorst B, Morrison VA, Stirling B, et al. 1998. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nat Gene* 19: 292-296.
  30. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, Johnson L, Pinchuk L, Spielman RS, et al. 2001. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet* 69: 820-830.
  31. Bazaes RA, Petry CJ, Ong KK, Ávila A, Dunger DB, Mericq MV. 2003. Insulin gene VNTR genotype is associated with insulin sensitivity and secretion in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59: 599-603.
  32. Clayton DG. 2009. Prediction and Interaction in Complex Disease Genetics: Experience in Type 1 Diabetes. *PLoS Genet* 5: e1000540.
  33. Vaidya B, Pearce S. 2004. The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies. *Eur J Endocrinol*, 150: 619-626.
  34. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G, et al. 2003. Association of the T-cell regulatory gene CTLA-4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 423: 506-511.
  35. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ, Jacob CO, Serrano-Rios M, Martinez MT, et al. 1997. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA-4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 6: 1275-1282.
  36. Kikuoka N, Sugihara S, Yanagawa T, Ikezaki A, Kim HS, Matsuoka H, et al. 2001. Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism confers susceptibility to type 1 diabetes in Japanese children : analysis of association with HLA genotypes and autoantibodies. *Clin Endocrinol* 55: 597-603.
  37. Bennett ST, Lucassen AM, Gough SC, Powell EE, Undlien DE, Pritchard LE, et al. 1995. Susceptibility to human type 1 diabetes at IDDM2 is determined by tandem repeat variation at the insulin gene minisatellite locus. *Nat Genet* 9: 284-292.
  38. Undlien DE, Bennett ST, Todd JA, Akselsen HE, Ikaheimo I, Reijonen H, et al. 1995. Insulin gene region-encoded susceptibility to IDDM maps upstream of the insulin gene. *Diabetes* 44: 620-625.
  39. Bennett ST, Wilson AJ, Cucca F, Nerup J, Pociot F, McKinney PA, et al. 1996. IDDM2-VNTR-encoded susceptibility to type 1 diabetes: dominant protection and parental transmission of alleles of the insulin gene-linked minisatellite locus. *J Autoimmun* 9: 415-421.
  40. Vafiadis P, Bennett ST, Todd JA, Grabs R, Polychronakos C. 1998. Divergence between genetic determinants of IGF2 transcription levels in leukocytes and of IDDM2-encoded susceptibility to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2933-2939.
  41. Chentoufi AA, Polychronakos C. 2002. Insulin expression levels in the thymus modulate insulin-specific autoreactive T-cell tolerance: the mechanism by which the IDDM2 locus may predispose to diabetes. *Diabetes* 51: 1383-1390.
  42. Onengut-Gumuscu S, Concannon P. 2002. Mapping genes for autoimmunity in humans: type 1 diabetes as a model. *Immunol Rev*, 190: 182-194.
  43. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. 2004 Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 53: 3020-3023.
  44. Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, López-Nevot MA, Torres B, Cáliz R, et al. 2005. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumat* 52: 219-224.
  45. Begovich AB, Caillier SJ, Alexander HC, Penko JM, Hauser SL, Barcellos LF, et al. 2005. The R620W polymorphism of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 is not associated with multiple sclerosis. *Am J Hum Genet*, 76: 184-187.
  46. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. 2004. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun*, 5: 678-680.
  47. Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, Imaizumi T, Miyagishi M, Taira K, Foy E et al. 2005. Shared and unique functions of the DEXD/H-box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol* 175 (5): 2851-8.
  48. Smyth D, Cooper J, Bailey R, Field S, Burren O, Smink L, et al. 2006. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet* 38: 617-619.
  49. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, et al. 2006. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature* 441: 101-105.

## Artículo de Revisión

50. Qu HQ, Marchand L, Grabs R, Polychronakos C. 2008. The association between the IFIH1 locus and type 1 diabetes. *Diabetologia* 51 (3): 473-475.
51. Nejentsev S, Walker N, Riches D, Egholm M and Todd JA. 2009. Rare variants of IFIH1, a gene implicated in antiviral responses, protect against type 1 diabetes. *Science*, 324 (5925): 387-9.
52. Vella A, Cooper J, Lowe C, Walker N, Nutland S, Widmer B, et al. 2005. Localization of a type 1 diabetes locus in the IL2RA/CD25 region by use of tag single-nucleotide polymorphisms. *Am J Hum Genet* 76 (5): 773-779.
53. Lowe C, Cooper J, Brusko T, Walker N, Smyth D, Bailey R, et al. 2007. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 39: 1074-1082.
54. Malek TR, Bayer AL. 2004. Tolerance, not immunity, crucially depends on IL-2. *Nat Rev Immunol* 4: 665-674.
55. Qu H, Montpetit A, Ge B, Hudson T, Polychronakos. 2007. Toward further mapping of the association between the IL2RA locus and type 1 diabetes. *Diabetes* 56 (4): 1174-1176.
56. Wang SH, Chen GH, Fan Y, Van Antwerp M and Baker JR Jr. 2009. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand inhibits experimental autoimmune thyroiditis by the expansion of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Endocrinology* 150 (4): 2000-2007.
57. Rakyan VK, Beyan H, Down TA, Hawa MI, Maslau S, Aden D, et al. 2011. Identification of Type 1 Diabetes-Associated DNAMethylation Variable Positions That Precede Disease Diagnosis. *PLoS Genet* 7 (9): e1002300
58. MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. 2009. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome* 20 (9-10): 624-632.
59. Javierre BM, Hernando H, Ballestar E. 2011. Environmental triggers and epigenetic deregulation in autoimmune disease. *Discov Med* 12 (67): 535-545.

## Certificación y recertificación de especialistas. Una mirada desde CONACEM

Dr. José Manuel López M.  
Presidente de CONACEM.

### *Certification and recertification specialist. A look from CONACEM*

La certificación de especialistas médicos, y más recientemente la recertificación de los mismos, son temas de gran actualidad y en pleno desarrollo en Chile. En este campo, la Corporación Nacional Autónoma de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM), una entidad autónoma, ha jugado, y espera seguir haciéndolo, un papel preponderante en este campo. Hasta 1984, en Chile sólo existía el reconocimiento como médico especialista por parte de las Universidades que tenían programas de formación acreditados por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH). A partir de esa fecha, esta responsabilidad quedó radicada en CONACEM, corporación de derecho privado, autónoma, fundada ese año 1984. Ella está constituida por representantes de la Academia de Medicina del Instituto de Chile, Asociación de Facultades de Medicina de Chile, Colegio Médico de Chile A.G. y las Sociedades Científicas que representan a las especialidades primarias y derivadas certificadas. Estos organismos están representados en el directorio de la Corporación en proporción de 4 delegados cada cual, a excepción de la Academia de Medicina que tiene uno. El Ministerio de Salud aporta un representante con derecho a voz y existe un Secretario Ejecutivo. En apoyo y en estrecha relación con el Directorio trabajan 54 Comités de Especialidades con 7 miembros cada uno, con dos representantes de ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G. y de la Sociedad Científica pertinente. El Presidente es nominado por el Directorio. A este total de 377 médicos se agregan los profesores examinadores de las especialidades a certificar, lo que significa un total de más de 500 médicos aportando su mejor saber, con mística encomiable, y sin remuneración o estipendio alguno. La actividad de CONACEM puede ser consultada sin restricciones en la página web ([www.conacem.cl](http://www.conacem.cl)).

Lo descrito precedentemente hace posible que CONACEM tenga una serie de características dignas de destacar, especialmente para una institución que aspira a ser entidad certificadora nacional. Ellas son:

1) **Representatividad.** CONACEM desde su nacimiento representa en forma directa los estamentos más señeros y prestigiados de la Medicina chilena en todos sus ámbi-

tos: academia, docencia, ciencia, desarrollo, asistencia y aspectos gremiales médicos.

- 2) **Experiencia.** Su ya larga trayectoria, 28 años, avala el necesario conocimiento y experiencia para que el proceso de certificación de especialistas sea estable, justo y de alta calidad.
- 3) **Reconocimiento.** CONACEM ha certificado hasta la fecha de la confección de este artículo a 12.214 especialistas, lo que es expresión del prestigio que tiene ante los prestadores nacionales de salud, individuales o institucionales. Más valor cobra este reconocimiento al considerar que el someterse a la evaluación es una decisión voluntaria y soberana del postulante.
- 4) **Mística.** El hecho práctico que 500 médicos trabajen por CONACEM, estimulados sólo por la íntima satisfacción moral de sentirse apoyando a la medicina chilena y a los pacientes, es un galardón difícil de encontrar en los tiempos y circunstancias que corren.
- 5) **Transparencia.** Los datos que genera la acción certificadora son todos obtenibles electrónicamente por quien lo desee, y son también comunicados a la Intendencia de Prestadores Médicos.
- 6) **Independencia.** La labor de CONACEM ha sido, es y será, ajena a consideraciones de tipo político, gubernamental, religiosas u otras.

El trabajo y la responsabilidad de CONACEM están centrados en la certificación de especialistas médicos y en la definición de especialidades médicas. No corresponde a ella la evaluación y certificación de los programas de formación para especialistas. Esto último está actualmente bajo la responsabilidad legal de agencias certificadoras de programas, donde destaca la Agencia de Acreditación de Programas y Centros formadores de Especialistas (APICE).

#### *¿Qué define a una especialidad y a un especialista médico?*

**Especialidad** es un campo del saber médico que comprende el conocimiento, las patologías y tratamientos que

Artículo Especial

constituyen un cuerpo común entre ellos. A su vez, **Especialista** es aquel profesional médico que domina el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de una disciplina reconocida como especialidad. En esta última definición el vocablo “domina” marca el sentido profundo de lo que es un especialista. Esta condición de especialista abre también al candidato el campo de la investigación, la docencia y la divulgación científica.

¿Qué tipos de especialidades se reconocen?

- Existen dos tipos de especialidades:
- a) **Primarias**, que son aquellas a cuya formación se puede acceder desde el inicio de la vida profesional, teniendo como único requisito el ser médico cirujano. CONACEM certifica 25 especialidades primarias.
  - b) **Derivadas** que son aquellas que requieren de la certificación previa como especialista en la disciplina primaria de la cual nacen. CONACEM reconoce 31 especialidades derivadas.

Existe también una categoría especial, llamada **Mención**, la cual no constituye una especialidad propiamente tal, pero sí reconoce y avala la dedicación y capacitación en un campo de una especialidad. En el área de la Endocrinología CONACEM reconoce la especialidad de Endocrinología de Adultos, Endocrinología Pediátrica y Diabetes (Tabla 1).

¿Cuáles son las vías para lograr la certificación en CONACEM?

- En Chile existen 3 opciones para alcanzar el reconocimiento como especialista:
- 1) Haber completado y aprobado un **programa universitario** de formación acreditado, acreditación que inicialmente la otorgaba ASOFAMECH, pero que desde el año 2009 lo hace APICE.
  - 2) Por **formación en el extranjero**. Para usar esta vía se requiere que el Comité de la especialidad de CONACEM haga un análisis de homologación entre el programa cursado en el extranjero, y los aprobados y vigentes en Chile. Si hay concordancia el candidato deberá someterse a un examen teórico y, de ser este aprobado, a uno práctico.
  - 3) Por **adiestramiento en práctica**. Esta vía necesita como requisito general que el postulante haya trabajado en la especialidad por un mínimo de 5 años, en jornada mínima de 22 horas semanales, y con ligazón legal en centros de complejidad acorde con la disciplina, los cuales deben contar entre su personal al menos con dos especialistas

certificados que avalen el aprendizaje del candidato. Cada especialidad tiene requisitos adicionales específicos. Los candidatos deben rendir ante CONACEM un examen teórico y, una vez aprobado éste, otro práctico.

La definición de lo que es una especialidad o subespecialidad la estudia CONACEM a requerimiento de algunos de los socios que la conforman (Academia de Medicina de Chile, Sociedades Científicas, ASOFAMECH, Colegio Médico de Chile A.G.) o de los propios miembros del Directorio. Los requisitos básicos para iniciar ese estudio son:

- a) Que exista legalmente una sociedad científica dedicada al área en análisis y que ella esté activa.
- b) Que se cuente con un programa universitario de formación acreditado formalmente en esa disciplina.
- c) Que exista una masa crítica mínima de 20 médicos que ejerzan la especialidad en cuestión.
- d) Que la disciplina que se solicita reconocer esté en acuerdo a lo que es la tradición y desarrollo de la medicina chilena.

¿Cuál es la situación legal del reconocimiento de especialistas?

Hasta 1984 sólo existía el reconocimiento de especialistas en base a las universidades que contaban con programas acreditados de formación. A partir de 1984 CONACEM inicia el proceso de certificación de especialistas. En Febrero del año 2004 se dictó la ley 19.937 de Autoridad Sanitaria la cual norma al respecto. En ella se establece un sistema de certificación de especialistas y encomienda a los Ministerios de Salud y de Educación confeccionar un reglamento para determinar las entidades examinadoras y las condiciones para que ellas sean autorizadas. El 6 de Noviembre de 2008 se dicta el decreto Supremo N° 57 que responde a esa ordenanza y define 24 especialidades médicas y 18 subespecialidades, fija los requisitos y procedimientos, señala las modalidades para otorgar la certificación, y valida la vigencia de la certificación por un período entre 5 y 10 años. Además, crea un registro público de prestadores individuales. En atención a que el trabajo organizativo sufría retraso, un nuevo Decreto Supremo, dictado el 2010, prorrogó hasta el año 2012 ciertos aspectos transitorios del Decreto Supremo N° 57 y que tenían relación con las entidades certificadoras, las que podrían registrarse e iniciar sus actividades en ese tiempo de prórroga. Además, reconocía que las certificaciones vigentes a la fecha (2008) serían válidas por un plazo de 7 años. En ello incluía las certificaciones como especialistas otorgadas por las universidades y por CONACEM, y los reconocimientos de desempeño en práctica de la especialidad y los médicos listados en los convenios de especialidad con FONASA. El hecho práctico y substantivo de ese mandato legal es que a partir de Enero de 2015 todas las certificaciones y reconocimientos vigentes caducan. A la fecha de esta presentación está en trámite avanzado el reconocimiento de CONACEM como entidad certificadora y re-certificadora de especialistas médicos.

Tabla 1. Certificación CONACEM de especialistas del área endocrinológica

|                           |                  |                       |
|---------------------------|------------------|-----------------------|
| Endocrinología            | 115 certificados | Fecha de inicio: 1986 |
| Endocrinología pediátrica | 42 certificados  | Fecha de inicio: 1986 |
| Diabetes                  | 97 certificados  | Fecha de inicio: 2003 |

### ¿Qué es certificar y recertificar?

Según la Real Academia de la Lengua Española certificar es asegurar, afirmar y dar por cierto algo, en este caso la calidad de especialista. También es hacer constar por escrito una realidad de hecho por quien tenga fe pública o atribución para ello. No se aparta de esta definición la que hace el Decreto Supremo N° 57 mencionado que señala que es un “proceso en virtud del cual se reconoce que un prestador individual domina un cuerpo de conocimientos y/o experiencias relevantes en un determinado ámbito del trabajo asistencial, para el otorgamiento del correspondiente certificado. Recertificar es refrendar la certificación de modo que las constataciones hechas inicialmente mantengan su valor y actualidad.

De las definiciones expuestas se desprende que la recertificación requiere de una certificación previa y que, por lo tanto, aquellos médicos incluidos en categorías reconocidas por la ley (desempeño en práctica, convenio con FONASA), requieren, como primera instancia, certificarse.

La definición de especialista, que parece tan clara y sustantiva, tiene siempre, en la práctica, el riesgo de ser banalizada en el significado profundo que conlleva. Minimizar o alivianar lo que es ser un verdadero especialista, muchas veces por la urgencia de la contingencia y su justa demanda, implica menoscabar en varios sentidos al desarrollo de la medicina. Llamar especialista a quien no lo es de verdad, favorece ese menoscabo en los siguientes puntos:

- Rompe con la fe pública depositada en los organismos de la sociedad designados para certificar que lo que se dice es verdadero.
- Daña la credibilidad social como derivado del punto anterior.
- Permite sólo una solución parcial de los problemas que se pretenden abordar.
- Disminuye la eficacia y la eficiencia de la acción médica del supuesto especialista.
- Conlleva aumento de los costos en tiempo y dinero;
- Genera inequidad respecto de los propios médicos, entre aquellos que llenan la calidad de especialistas y aquellos que no la cumplen.

La consideración no acotada de lo que es una especialidad o subespecialidad también tiene el riesgo de la fragmentación o “balcanización” del área de conocimiento básico que conforma la especialidad primaria. La mayor tendencia a que ello ocurra sucede cuando se desarrollan actividades médicas en torno de una determinada tecnología, y que dada la complejidad operativa de ella genera la tendencia de considerarla como una nueva subespecialidad.

### ¿Cuál es la vigencia de las certificaciones?

Las universidades, cuando otorgaron el título de especialista, lo consideraron vitalicio. Para CONACEM las certificaciones hechas antes de 2008 eran permanentes; después, en atención a que la ley establecía plazos de vigencia, se iniciaron certificaciones por 10 años en primera instancia, para que las renovaciones posteriores lo fueran por 7 años.

En atención a lo anterior, CONACEM, a partir de Agosto de 2008 ha certificado a 1.391 especialistas, por primera vez con vigencia de 10 años.

### ¿Cuáles son las razones que avalan una política de recertificación?

Ellas son variadas:

- Complejidad creciente y acelerada de los conocimientos, tecnologías, destrezas médicas, y fuentes de información, con aparición de nuevos campos del saber y del actuar médico, los cuales deben acotarse.
- Rápida obsolescencia del conocimiento médico y de sus paradigmas.
- Divulgación amplia e instantánea de los avances mundiales en medicina, tecnología y terapéutica.
- Demanda de los usuarios por contar con medicina del más alto nivel y efectividad.
- Requerimiento ético insoslayable en cuanto a asegurar la calidad de las prestaciones médicas por parte de las instituciones prestadoras de salud, de los pacientes, y de los propios médicos en los concursos de oposición.
- La creciente judicialización de las acciones médicas requiere clarificar ámbitos y responsabilidades para responder al concepto jurídico de “temeridad o no temeridad médica”.
- Cumplir con lo señalado en la Ley n° 19.966 del Régimen General de Garantías en Salud, referentes al acceso, calidad, oportunidad y protección financiera de las atenciones médicas.

### ¿Cómo tiene diseñado CONACEM el proceso de Recertificación?

La recertificación tiene requisitos generales comunes a todas las especialidades que son:

- Estar certificado como especialista por CONACEM.
- Estar ejerciendo activamente la especialidad.
- Detentar una trayectoria profesional éticamente intachable.
- Completar al menos 100 puntos (créditos) de la escala confeccionada por CONACEM, la cual considera: Actividades asistenciales, Actividades académicas y Educación Continua, entre otros (Tabla 2). Este reglamento hace énfasis en la Educación Continua, al considerarla la única actividad curricular obligatoria y que debe representar al menos el 40% de los créditos exigidos. Las actividades de educación continua requieren ser desarrolla-

**Tabla 2. Créditos para recertificación en CONACEM (mínimo 100)**

|                                      |                          |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 1. Actividades asistenciales         | Máximo 50%               |
| 2. Actividades académicas            | Máximo 50%               |
| 3. Actividades de educación continua | Máximo 70%<br>Mínimo 40% |
| 4. Otras actividades                 | Máximo 40%               |

## Artículo Especial

das en un nivel de calidad demostrable, y con actividades controladas en su asistencia y evaluadas formalmente. El desglose de las diferentes actividades a considerar se encuentra a disposición de las sociedades científicas y los eventuales candidatos en CONACEM.

Los créditos a documentar deben ser posteriores a la última certificación. Hay que acompañar el curriculum vitae de los últimos 10 años y cancelar los aranceles correspondientes al proceso de recertificación.

Los candidatos que no tengan puntaje o no deseen presentar la documentación solicitada, tendrán derecho a solicitar ser evaluados formalmente en forma teórica y práctica.

El proceso de recertificación está por empezar y dada la complejidad y magnitud del universo de postulantes se requerirá de un esfuerzo mancomunado de todas las instancias de la Medicina Nacional para que lo apoyen y de CONACEM para que lo lleve a afecto.

Mirando en un contexto general a la medicina chilena y sus potencialidades, al nivel de desarrollo y los cambios sociológicos y legales del país, la expansión de las especialidades médicas depende de tres pilares intrínsecos a ellas y uno relacionado, pero no propio. Lo intrínseco dice referencia:

- 1) Al esfuerzo que hay que hacer y comprometer para perfeccionar los programas universitarios de formación acreditados o en vías de hacerlo y aumentar sus cupos.
- 2) Apoyo sostenido de la autoridad sanitaria en cuanto a proveer plazas, remuneraciones, estímulos y equipamiento para fomentar a lo largo del país la vía de certificación de especialista a través del adiestramiento en práctica.
- 3) Desarrollo orgánico, sostenido, controlado, evaluado, y de calidad probada, de programas de educación médica continua, presencial o a distancia. La educación médica de pre grado sólo capacita para iniciar la profesión de médico, pero no garantiza el ejercicio profesional idóneo indefinido. Por otra parte, la obsolescencia progresiva de la competencia profesional es un síndrome universal con muchas formas subclínicas que pasan desapercibidas, y que en general hay reticencia a reconocerlas. La Educación Continua es, hasta ahora, el único tratamiento conocido para la obsolescencia del saber y del actuar señalada.

El pilar restante, no intrínsecamente ligado a las especialidades, pero con notable repercusión sobre ellas, es la calidad y cobertura de la medicina de atención primaria. Si ella es deficitaria, por número, calidad o por ambas circunstancias, la demanda de especialistas será enorme y la capacidad disponible de ellos sobrepasada para mal de nuestras enfermos. No puede haber desarrollo de especialidades sin el propio de la atención primaria.

### **¿Qué trae el futuro inmediato a nuestra medicina chilena?**

Varios son los hechos que se vislumbran o que ya están en escena buscando solución. Entre ellos señalaré:

- 1) El creciente aumento en la demanda de especialistas por parte de la comunidad, como también de parte de los imperativos legales que requieren ese concurso.
- 2) Acortamiento de los programas de especialidades derivadas, con nuevas vías de ingreso a ellas.
- 3) Fortalecimiento de la vía de adiestramiento en práctica para alcanzar la categoría de especialista. El centro de gravedad de esta vía debería pasar del notable esfuerzo individual de cada candidato, como es en la actualidad, a una condición de mayor ayuda y respaldo por parte del sistema con organización nacional, plazas disponibles, equipamiento y educación continua de fácil acceso.
- 4) Tendencia al trabajo cooperativo entre universidades en el diseño y desarrollo de programas para especialidades complejas. Un ejemplo de ello sucede hoy en el campo de la Medicina Materno Fetal entre las Universidades de Chile y Católica de Chile.
- 5) Creciente número de solicitudes de certificación por parte de médicos, chilenos o no, formados en el extranjero.
- 6) Aparición de nuevas especialidades o subespecialidades, situación más que esperable dado el vertiginoso desarrollo de la medicina.

Cualquier solución al problema de la falta de especialistas, que día tras día se vuelve acuciante, requiere del concurso de todos los actores de la medicina chilena. Relegar esta responsabilidad sólo a la autoridad sanitaria ha probado conseguir sólo soluciones tardías y parciales e insatisfacciones crecientes.

Sin dejar de insistir en el fortalecimiento de la atención primaria, la solución al déficit de especialistas pasa, a mi entender, por tres elementos:

- 1) Aumento de los programas universitarios acreditados, y de los cupos de ellos, guardando celosamente la calidad de los mismos. Ello cae en la esfera de acción de ASOFAMECH y de APICE. Evidentemente lo anterior sólo abre una perspectiva de solución a mediano plazo, pero ello no es razón para no empezar el proceso. Esta generación de especialistas debe constituir el factor multiplicador para que una vez asentados a lo largo del país, idealmente en parejas, con destinación geográfica conocida desde el inicio de su formación universitaria, puedan dar respaldo al proceso de formación de otros médicos en sus lugares de destino.
- 2) La autoridad sanitaria debería respaldar estas destinaciones con estímulos como plazas de trabajo, facilidades de habitación y asentamiento, equipamiento médico y remuneraciones. Ello iniciaría un círculo virtuoso interesando a profesionales, que a través de la vía de formación en práctica, serían capaces de alcanzar su condición de especialistas. Debe considerarse que después de una estadía de algunos años en provincias no existe factibilidad real para que candidatos interesados en formarse como especialistas puedan interrumpir por un par de años su vida familiar e intereses personales para viajar lejos de su lugar de residencia a los centros universitarios de for-

## Artículo Especial

Tabla 3. Reglamento de Recertificación de CONACEM. Requisitos y puntaje de acreditación

|                                                                                                          |                                   |                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Requisitos generales</b>                                                                              |                                   |                                       |
| - Estar certificado como especialista por CONACEM                                                        |                                   |                                       |
| - Estar activamente ejerciendo la especialidad                                                           |                                   |                                       |
| - Detentar una trayectoria ética intachable                                                              |                                   |                                       |
| - Completar al menos 100 puntos (créditos) de la escala adjunta                                          |                                   |                                       |
| <b>1. Actividades asistenciales (máximo 50 puntos)</b>                                                   |                                   |                                       |
| Trabajo con contrato o convenio en departamento o servicio asistencial clínico, público o privado        |                                   | 5 / año                               |
| Trabajo sólo en consulta privada<br>(a evaluar por comité correspondiente)                               |                                   | 3 / año                               |
| <b>2. Actividades académicas (máximo 50 puntos)</b>                                                      |                                   |                                       |
| Docente Universitario                                                                                    | Profesor (cualquier categoría)    | 10 / año                              |
|                                                                                                          | Instructor o Ayudante             | 5 / año                               |
|                                                                                                          | Asignación de docencia            | 2 / año                               |
| Publicaciones en revistas con comité editorial, nacionales o extranjeras                                 | Autor principal o líder del grupo | 10 cada una                           |
|                                                                                                          | Coautor                           | 5 cada una                            |
| Capítulos de libros                                                                                      | Autor                             | 10 cada uno                           |
|                                                                                                          | Coautor                           | 3 cada uno                            |
| Director o Docente en curso de perfeccionamiento                                                         |                                   | 5 por curso                           |
| Conferencista o Integrante de Mesa Redonda en Congreso                                                   |                                   | 5 por congreso                        |
| <b>3. Actividades de perfeccionamiento o de educación continua (máximo 70 puntos - mínimo 40 puntos)</b> |                                   |                                       |
| Becas y cursos de perfeccionamiento                                                                      |                                   | 10 por mes<br>(máximo 30)             |
| Asistencia certificada a cursos y congresos de la especialidad, nacionales y extranjeros                 |                                   | 3 cada uno                            |
| Asistencia certificada a cursos de perfeccionamiento con más de 10 horas                                 | Con evaluación                    | 6 cada uno                            |
|                                                                                                          | Sin evaluación                    | 3 cada uno                            |
| Presentación de trabajos de la especialidad a congresos nacionales o extranjeros                         | Autor principal o líder de grupo  | 3 cada uno                            |
|                                                                                                          | Coautor                           | 2 cada uno                            |
| Asistencia certificada a reuniones clínicas                                                              |                                   | 3 por año<br>(0,2 puntos por reunión) |
| <b>4. Otras actividades (máximo 40 puntos)</b>                                                           |                                   |                                       |
| Jefaturas de Servicio público por concurso o de departamento universitario                               |                                   | 10 por año                            |
| Miembro del directorio o de comité científico de sociedad científica pertinente                          |                                   | 5 por una vez                         |
| Miembro de comité editorial de publicación de la especialidad                                            |                                   | 5 por comité                          |
| Miembro de sociedad científica correspondiente                                                           |                                   | 5 por sociedad<br>(máximo 10)         |
| Otras (a evaluar)                                                                                        |                                   | 10 máximo                             |

mación; distinto y realista es que esa formación se haga trabajando en su ciudad de residencia, bajo la supervisión de dos especialistas acreditados. La responsabilidad de hacerlo recae en gran medida en la autoridad sanitaria.

Los nuevos candidatos para la vía de adiestramiento en práctica deberán contar, sin restricciones, con el soporte de una educación continua eficaz: En este campo las Facultades de Medicina, el Colegio Médico de Chile A.G. y las Socie-

dades Científicas pueden contribuir substantivamente. Si una orientación de este tipo se hace realidad, CONACEM tendrá a mucho gusto evaluar a los exponentes de esta política. En suma, una solución integral al problema de la carencia de especialistas requiere el concurso de todas las potencialidades de la medicina chilena. Ellas existen y esperan ser coordinadas y orientadas hacia el logro del bienestar y la salud de nuestra población. No hacerlo merece más que una simple explicación.

## Ética Humanismo y Sociedad

### Counselling y coaching

Dr. José Carlos Bermejo

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

### Counselling and coaching

He empezado a estudiar coaching en una universidad. Deseo comprender algo sobre lo que significa, sus potencialidades, su fondo y sus técnicas. También sobre su relación con el counselling. No me parece tan fácil distinguirlos. Es posible que algunos que estudian lo hagan porque no sabían que existe el counselling y al revés. En todo caso, asistimos a un desarrollo de ambos.

En efecto, los dos son procesos de acompañamiento a través del diálogo entre un *coach* o un *counsellor* (respectivamente) centrados en el cliente y realizados por una persona adecuadamente preparada, desde un planteamiento de no directividad.

Ambos parecen tener una idea de la persona que podríamos decir es compatible con lo que entendemos en la psicología humanista, un confianza en los recursos del ser humano de desarrollo y crecimiento, así como de abordaje de las propias dificultades y retos.

#### ¿De qué hablamos?

*Coaching* y *counselling* son palabras de origen inglés cuya etimología vale la pena explorar en busca de claves para comprender mejor las acciones que se realizan en su nombre.

*Counselling* proviene del latín *consilium*, que significa “parecer o dictamen que se toma acerca de una cosa”, la cual a su vez proviene de la voz latina *consulere* (consultar). Así counselling, desde su etimología, alude a consultar, aconsejar, orientar, informar, asesorar, indicar. El *counselling* denomina en países como Estados Unidos y el Reino Unido una profesión cuyo origen se remonta a los años 50 y que atiende una demanda situada en un espacio intermedio entre lo educacional, lo social y lo psicológico. Su origen podemos decir que se lo debemos a Carl Rogers. En nuestro país no es una profesión, existiendo formación tipo máster en particularmente en Madrid y Barcelona (Universidad Ramón Llull, Centro de Humanización de la Salud).

El sentido con el que se comprende al *counselling* desde sus orígenes es el de brindar un proceso que ayuda y facilita al consultante a clarificar su situación vital y las metas y valores que orienten su vida, particularmente en situaciones de dificultad. Aquí ayuda, orientación y asesoramiento se entienden como un proceso de facilitación para una toma de de-

cisiones autónoma más que como un asesoramiento experto que indique qué debe hacerse.

*Coaching* proviene de *coach*: entrenar o preparar, vocablo que alude originalmente a un carruaje (de ahí “coche”) y posteriormente a un vagón ferroviario, elementos ambos para conducir personas de un lugar a otro. De allí que *coach* se comience a utilizar a mediados del siglo XIX para designar al tutor que conduce a un estudiante a través del proceso de instrucción. Su utilización en el deporte es posterior a este uso. A mediados de los años 70 Tim Gallwey inicia la conceptualización de un proceso interactivo destinado a favorecer la mejora del desempeño personal en el deporte, técnica que luego fue trasladada al mundo de las empresas.

#### ¿Diferencias?

Más difícil me resulta establecer las diferencias. He intentado investigar un poco sobre lo que piensan otros, pero aún no me siento seguro sobre todas las razones que encuentro que dan los que ya han pensado sobre esto, entre las cuales enumero algunas que me parecen más acertadas y otras menos. Es el inicio de una reflexión.

Hay quien dice que el *coaching* se centra en objetivos laborales y el *counselling* en los cambios emocionales, si bien es cierto que también el *coach* da importancia al mundo emocional y también el *counsellor* trabaja en espacios de empresa.

Otros consideran que el *coaching* ayuda a la persona a cambiar hacia donde desea ir para transformarse en quien desea ser, mientras que el *counselling* acompaña a solucionar un problema que el otro tiene. Lo cierto es que, desde mi humilde opinión de principiante en el estudio del *coaching*, también veo que los clientes presentan como retos el abordaje de dificultades en diferentes ámbitos de su vida.

No falta quien apunta el hecho de que en el *counselling* el *counselor* es consejero, orientador, asesor (expresiones complejas para ser usadas en nuestra lengua, al menos en España), mientras que en el *coaching* se facilita que sea el propio cliente quien encuentra sus soluciones. Muchos *counsellors* afirmaríamos más bien que en ambos se promueve la capacidad de autodirección del cliente.

Algunos autores dicen que el *counselling* está orientado

## Ética Humanismo y Sociedad

al conocimiento de sí mismo y a su aplicación a la mejora de la eficacia y gratificación en las situaciones vitales, cualquiera sea el contexto de éstas, mientras que el *coaching* está orientado a la mejora del desempeño personal y profesional con el fin de alentar un mayor desarrollo del propio potencial. No resulta ser, por otro lado, una clara diferencia.

El *coaching* está centrado en objetivos de desempeño principalmente, y de carácter laboral, mientras que el *counselling* está centrado en algún malestar o disconformidad con aspectos personales que pueden o no estar vinculados al trabajo. Esta es la opinión de otros y una de las que más me convencen, si bien en la práctica del *coaching* creo que es fácil encontrar también malestares, disconformidades del cliente consigo mismo en ámbitos no exclusivamente laborales.

Se dice que es muy importante en un proceso de *coaching* la definición de objetivos a lograr, mientras que esta definición no es imprescindible en un proceso de *counselling*. Por otro lado, algunos expertos en *counselling* nos dirían que no se hace un buen trabajo sin llegar a definir metas, objetivos, particularmente en la tercera fase.

Son distintos sus orígenes y su evolución. En relación a sus orígenes el *coaching* nace como una necesidad de las organizaciones para optimizar el potencial de sus recursos humanos, mientras que el *counselling* nace como una necesidad de las personas para resolver una situación insatisfactoria en sus vidas o modificar una conducta disfuncional.

También hay quien dice que el *counselling* es un marco actitudinal indispensable para un eficaz desarrollo de intervenciones de *coaching*. De hecho, la insistencia del *coaching* en el uso correcto de las preguntas que, mayéuticamente, promueven la autoconsciencia y autodirección, comporta claves de fondo que se corresponden con técnicas propias del *counselling*, como la reformulación, la personalización, la destreza de iniciar y, en principio, yo no dudaría en decir también que la confrontación.

### ¿Qué pasa entonces?

En estos momentos, según mi parecer, está sucediendo que el *counselling* se está concentrando en espacios de cualificación de profesiones de ayuda en situaciones de sufrimiento (más que en el ámbito organizacional) y el *coaching* empieza a abrirse espacios de intervención que quizás fuera más propio pensarlos para el *counselling* por ir más allá del acompañamiento al desarrollo de los retos personales y laborales.

Quizás cada uno de los que frecuentan estos programas, al día de hoy, se incorpora al que primero ha conocido por los medios o por el boca-oreja, más que por un discernimiento discriminado entre ambos. El futuro irá por el camino que vayamos construyendo. Ambas son formas de relación de ayuda.

## Historia de la Endocrinología

### Priscilla White, M.D. (17 de Marzo, 1900 - 16 de Diciembre, 1989)

**P**risilla White fue una mujer pionera en el tratamiento de la diabetes durante el embarazo y la diabetes tipo 1, fue también miembro fundador de la Diabetes Joslin Center. Priscilla White nació en Boston, Massachusetts y se graduó en Universidad de Tufts Medical School.

Realizó sus pasantías prácticas junto a Elliott P. Joslin en el año 1924 y fue asignada en forma inmediata a la atención y monitoreo de niños con diabetes. Según sus palabras, siempre pensó que su mayor contribución en el campo de la diabetes se desarrolló en el área de la heredabilidad de la enfermedad, las distintas etapas que se observan en el diabético con el paso de los años y el tratamiento de la diabetes tipo 1. Sin embargo, existe consenso mundial de que el gran aporte de Priscilla White a la diabetología moderna corresponde a sus trabajos en el área del embarazo.

En el año 1934, Priscilla White escribió el libro “Diabetes en la Infancia y la Adolescencia” e instauró la realización de los actuales campamentos para diabéticos, lugar donde se comparten experiencias familiares con la enfermedad.

Ella comenzó su investigación pionera sobre el embarazo a finales de 1930 y sus resultados mostraron prontamente un impacto positivo en la evaluación del control riguroso de la glicemia en el embarazo y la sanidad del neonato.

En el año 1949, se introdujo la clasificación de White para los embarazos de pacientes con diabetes, la cual clasifica a los pacientes en función de su nivel de riesgo y permite adaptar efectivamente el protocolo de tratamiento. Los niveles de riesgo se determinan según la edad de inicio, la duración, la presencia de enfermedad aterosclerótica vascular y complicaciones renales. En 1968 se añadió la retinopatía proliferativa entre los factores de riesgo. Esta clasificación fue ampliamente utilizada y permitió por años a los médicos endocrinólogos predecir parcialmente el curso de una mujer



con diabetes durante el embarazo y las posibilidades de supervivencia del recién nacido.

Priscilla White defendió la importancia de una estrecha supervisión obstétrica durante el embarazo, un concepto que surge en su paso por la Clínica Joslin y que se mantuvo por muchos años. Cuando Priscilla White comenzó a trabajar en la Clínica Joslin, los reportes de partos exitosos en madres diabéticas alcanzaba el 54%, cuando se retiró en el año 1994 dicha cifra superaba el 90%. Durante todo su trabajo clínico realizado en 50 años, atendió directamente a más de 2.200 mujeres con diabetes y supervisó cerca de unos 10.000 casos de diabetes tipo 1. Después de su retiro, ella continuó trabajando en los problemas emocionales de los jóvenes con diabetes.

Priscilla White fue la primera mujer en ser invitada a dar la conferencia en memoria de Banting y recibió la Medalla de Banting, el más alto galardón científico de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Priscilla White es citada como una de las 12 médicas mujeres más destacadas del mundo. Falleció el 16 de diciembre de 1989.

*Dr. Francisco Pérez B.  
Editor*

## Riesgos competitivos en análisis de sobrevida

Gabriel Cavada Ch.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup>División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

### Competing risks in survival analysis

Tradicionalmente cuando se habla de análisis de sobrevida o tiempo al evento se considera información de tipo (t,m), donde “t” representa el tiempo al evento o seguimiento y “m” representa la falla o censura, m es igual a 1 cuando la falla se observa y 0 en otro caso. Así es como la función de sobrevida se estima a través del método de Kaplan-Meier, ampliamente usado en la literatura biomédica.

Es cada vez más frecuente el uso de respuestas (outcomes) combinados, que en el caso de ser evaluados mediante análisis de sobrevida clásico, las medidas de asociación o comparación no reflejan las intensidades reales que se quiere comunicar. En efecto:

Supongamos que ante el trasplante de riñón se establece como respuesta el tiempo de sobrevida del injerto o tiempo a la muerte del paciente, así la variable “m” que define la falla toma el valor 1 si ocurriera cualquiera de los dos eventos. Sin embargo, un análisis más fino de la situación nos conduce a que el evento de interés primario es la pérdida del injerto y que el evento de muerte le compite al primario, y si se quisiera evaluar la sobrevida del injerto se produciría una mala estimación de la incidencia de eventos, pues aquellos sujetos que se mueren, para el efecto de definir la falla del injerto serían considerados como censurados, cuando en rigor los censurados son aquellos en que no se presentó rechazo del injerto ni la muerte. Esto nos lleva a corregir nuestras estimaciones.

El modelo de riesgos competitivos considera para la variable censura  $m = 0$  si ninguno de los eventos de interés se observa y  $k$  posibles estados finales, es decir,  $m = 1, 2, 3, \dots, k$ . El modelo clásico de sobrevida (un evento de interés) estima el riesgo de hacer ese evento, pues obviamente no hay otro, es decir, interesa evaluar sólo una función de riesgo,  $h_1(t)$ . Ahora es necesario evaluar  $h_1(t), h_2(t), \dots, h_k(t)$ .

Para simplificar la exposición, volvamos al problema original, que consiste en evaluar la pérdida del injerto o la muerte en trasplante renal. Así es posible evaluar dos funciones de sobrevida de Kaplan-Meier, la primera que considere el tiempo al evento de pérdida del injerto, es decir, el valor de la censura es 1 sólo si el injerto se pierde y es 0 si el paciente no pierde el injerto o se muere, a esta función de sobrevida la llamaremos  $S_1(t)$ , la segunda considera el tiempo al evento de muerte, es decir, la censura es 1 sólo si el paciente muere y 0 si el paciente pierde o no el injerto, a esta última función de llamaremos  $S_2(t)$ . Con esta notación queda

de manifiesto que la probabilidad de “sobrevivir” a ambos eventos está dada por:

$$S_{12}(t) = S_1(t) * S_2(t)$$

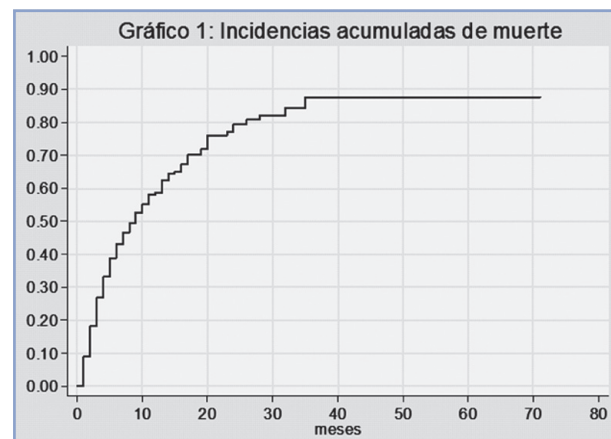
Por lo tanto, la incidencia de fallas o eventos estará dada por el complemento de la expresión anterior. Por lo tanto, es evidente la corrección de la estimación que se hace a la sobrevida a un evento en particular. Para ilustrar el tema se mostrará gráficamente el efecto sobre las incidencias acumuladas cuando se corrige por riesgos competitivos:

Supongamos que se revisa información de 1.000 pacientes trasplantados de riñón a quienes se les registra el tiempo, en meses, de sobrevida al evento de muerte o sobrevida al evento de pérdida del injerto. Estos pacientes registran las siguientes estadísticas descriptivas:

| Evento              | Frecuencia | %     |
|---------------------|------------|-------|
| Censura             | 426        | 42,6  |
| Muerte              | 436        | 43,6  |
| Pérdida del injerto | 138        | 13,8  |
| Total               | 1.000      | 100,0 |

El gráfico 1 muestra las incidencias acumuladas de muerte estimadas a través del método de Kaplan-Meier, aquí la definición de evento es muerte, es decir:

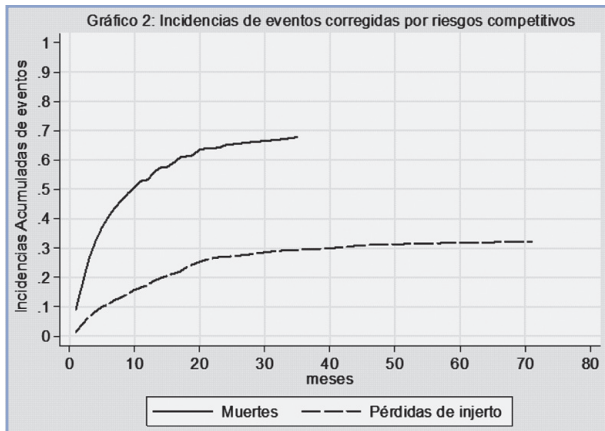
$$\text{muerte} = \begin{cases} 1 & \text{el paciente muere} \\ 0 & \text{el paciente sobrevive con o sin injerto funcionando} \end{cases}$$



## Comentarios de Bioestadística

El gráfico 2 muestra las incidencias acumuladas de muerte estimadas a través del método de corrección por riesgos competitivos, aquí la definición de evento es:

$$\text{evento} = \begin{cases} 0 \text{ censura} \\ 1 \text{ muerte} \\ 2 \text{ pérdida del injerto} \end{cases}$$



Notar que a los 30 meses el método de Kaplan-Meier estima una incidencia acumulada de muertes de un 80% aproximadamente (gráfico 1) y la corrección por riesgos competitivos es de alrededor de un 68% (gráfico 2).

La conclusión es que el método de Kaplan-Meier sobreestima las incidencias de un evento cuando existen más eventos posibles, por lo tanto, para respuestas de tiempo al evento con eventos combinados lo correcto es considerar un análisis de riesgos competitivos.

### **Calendario de Cursos, Simposios y Congresos**

#### ***“VI Curso Endocrinología y Diabetes para Médicos No Especialistas”***

Fecha: 10 y 11 de mayo de 2013

Lugar: Auditorio Edificio Movistar (ex Telefónica). Santiago

Directores: Dr. Sergio Majlis – Dr. Juan Patricio Valderas

Página Web: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

Inscripciones: [soched@soched.cl](mailto:soched@soched.cl)

#### ***“XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes”***

Fecha: 7 al 9 de noviembre de 2013

Lugar: Hotel Sheraton Miramar, Viña del Mar

Secretaría Ejecutiva: Dra. Victoria Novik A.

Inscripciones: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### **Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas**

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

## Obituario

### Dra. Catalina Maggiolo Ambrogio



**C**omunicamos el sensible fallecimiento de nuestra querida Socia, la Dra. Catalina Maggiolo Ambrogio (Q.E.P.D). Sus funerales se efectuaron el 20 de noviembre en el Parque el Recuerdo.

Hemos recibido numerosas muestras de pesar de muchos socios que se suman al dolor de la pérdida de a quien han calificado como “una distinguida endocrinóloga y una gran dama, poseedora de una extraordinaria simpatía”, y muy querida por sus colegas y amigos.

Especiales sentimientos expresaron quienes fueron sus compañeros de trabajo en el Hospital del Salvador:

*Sentimos profundamente la pérdida de nuestra querida amiga y colega Dra. Catalina Maggiolo Ambrogio. Tuvimos el privilegio de compartir muchos años de trabajo con ella en el Hospital del Salvador y apreciar su bondad y delicade-*

*za con la que siempre desempeñó su labor tanto como endocrinóloga, farmacóloga y Jefa del Laboratorio Central del Hospital del Salvador.*

*La extrañaremos y la tendremos siempre presente en nuestros corazones.*

*Grupo Sección Endocrinología  
Departamento de Medicina  
Hospital del Salvador*

Recibimos además el agradecimiento de la familia de la Dra. Maggiolo, quienes a pesar de estar pasando un momento doloroso, manifestaron su alegría al ver el inmenso cariño que tenían los miembros de la Sociedad y sus amigos y compañeros de trabajo por ella, y las manifestaciones de apoyo y condolencias de parte del Directorio.

### Alcance y política editorial

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

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

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

### Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

En este conteo los «Artículos de Investigación» no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los «Artículos de Revisión» 3500 palabras. Los «Casos Clínicos» no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las «Cartas al Editor» no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse a las oficinas de la Revista en Bernarda Morin 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago, en tres ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD. También se puede enviar por vía electrónica a [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl) en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los «Artículos de Investigación» deben estar constituidos por las secciones tituladas «Introducción», «Sujetos y Métodos» o «Material y Métodos», según corresponda, «Resultados» y «Discusión». Otros tipos de artículos, como los «Casos Clínicos» y «Artículos de Revisión», «Artículos Especiales», «Comentarios», «Cartas al Editor», pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor.

Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus* u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de «superíndice» al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quien solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación ("grants"), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera

## Instrucciones a los autores

recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

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

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

### 3.2 Resumen

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

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

### 3.3 Introducción

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

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon mé-

todos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

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

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

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

### 3.5 Resultados

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

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

### 3.6 Discusión

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

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

### 7.7 Agradecimientos

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

### 3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el *Index Medicus*, *National Library of Medicine*, *USA*. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas Tablas o Figuras sean citadas en el texto.

Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separan por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.

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

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

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

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del

apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

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

- b) Para Capítulos de Libros.  
Ejemplo: 12. Rodríguez JP. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. *Manual de Endocrinología*. Santiago, Editorial Mediterráneo 1994, p. 199-202.
- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Méd Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los «Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas» del ICM-JE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

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

## Instrucciones a los autores

### 3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.11 Unidades de medida

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

### 4. Separatas

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

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

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

### 6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

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

## Guía de exigencias para los manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENTREGADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

---

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

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

# Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_

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

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

| Nombre y firma de cada autor | Códigos de participación |
|------------------------------|--------------------------|
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |
| _____                        | _____                    |

Envío de manuscritos:  
Los trabajos deben enviarse directamente a:  
REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGIA Y DIABETES  
Bernarda Morin 488, 3° Providencia  
Santiago - Chile

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

## Abreviaturas

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

### Abreviaturas de Instituciones

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

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

## Índice de Temas y Autores año 2012

### Índice de Temas publicados en el año 2012

|                          |                             |                                     |                          |
|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| Acromegalia              | 3: 115                      | Hipocalcemia                        | 2: 73                    |
| Anticuerpos              | 3: 111                      | Hipogonadismo                       | 4: 163                   |
| Diabetes Mellitus Tipo 1 | 2: 68                       | Hormona de crecimiento              | 4: 156                   |
| Diabetes Mellitus Tipo 2 | 2: 77                       | Hormona Luteinizante                | 1: 13                    |
| Disfunción Eréctil       | 1: 17                       | Imágenes Moleculares                | 1: 82                    |
| Enfermedad de Graves     | 2: 62                       | Melatonina                          | 1: 6                     |
| Entrevistas              | 1:30; 3:132                 | Miocardiopatía                      | 1: 23                    |
| Estadística              | 1:35; 2:96; 3:136; 4: 178   | Pancreatitis                        | 3: 119                   |
| Ética Médica             | 1: 32; 2: 93; 3:133; 4: 175 | Personalidades de la Endocrinología | 1:34; 2:95; 3:135; 4:177 |
| Genética                 | 3: 127                      | Síndrome de Cushing                 | 1: 27                    |
| Hierro                   | 3: 122                      | Zinc                                | 4: 172                   |

### Índice de Autores año 2012 (Números 1, 2, 3 y 4)

|                         |                                                                            |                           |                                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------|
| <b>A</b>                |                                                                            | <b>J</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Rojas Paula           | 73 <sup>c</sup>                        |
| Achurra Pablo           | 27 <sup>c</sup>                                                            | Johnson María Cecilia     | 109 <sup>o</sup>                                                                                                                                                                                                | Ruz Manuel            | 76 <sup>b</sup> , 172 <sup>a</sup>     |
| Andrews Mónica          | 122 <sup>b</sup>                                                           | Jouanne Eugenio           | 62 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | <b>S</b>              |                                        |
| Aravena Lucía           | 163 <sup>a</sup>                                                           | <b>L</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Salas-Pérez Francisca | 68 <sup>a</sup> , 111 <sup>a</sup>     |
| Araya Magdalena         | 68 <sup>a</sup>                                                            | Lartiga Claudio           | 13 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | Sapunar Jorge         | 127 <sup>b</sup>                       |
| Aris Ricardo            | 17 <sup>a</sup>                                                            | Loeff Tamara              | 68 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | Sepúlveda Andrea      | 115 <sup>c</sup> , 119 <sup>c</sup>    |
| Arredondo Miguel        | 122 <sup>b</sup>                                                           | López José Manuel         | 22 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                 | Serón-Ferré María     |                                        |
| Ávila Alejandra         | 111 <sup>a</sup>                                                           | <b>M</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Soto Néstor           | 50, 27 <sup>c</sup> , 153 <sup>o</sup> |
| Ávila Daniela           | 115 <sup>c</sup> , 119 <sup>c</sup>                                        | Madariaga Marcia          | 163 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                | Sotomayor Germana     | 119 <sup>c</sup>                       |
| <b>B</b>                |                                                                            | Martínez Felipe           | 62 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | Suazo Valeria         | 22 <sup>c</sup>                        |
| Bancalari Rodrigo       | 13 <sup>a</sup>                                                            | Martínez-Aguayo Alejandro | 156 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                | <b>T</b>              |                                        |
| Bermejo José Carlos     | 32 <sup>h</sup> , 93 <sup>h</sup> ,<br>133 <sup>h</sup> , 175 <sup>h</sup> | <b>N</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Torrejón Ignacio      | 62 <sup>a</sup>                        |
| Bobadilla Eduardo       | 13 <sup>a</sup>                                                            | Novik Victoria            | 17 <sup>a</sup> , 62 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                               | Torres Carlos         | 156 <sup>a</sup>                       |
| <b>C</b>                |                                                                            | <b>O</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Torres Farfán Claudia | 6 <sup>a</sup>                         |
| Carrasco Carmen         | 156 <sup>a</sup>                                                           | Opazo Claudio             | 62 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | <b>V</b>              |                                        |
| Carrasco Elena          | 68 <sup>a</sup> , 111 <sup>a</sup>                                         | Orlandini Elisa           | 27 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                 | Valenzuela Francisco  | 6 <sup>a</sup>                         |
| Castellón José Manuel   | 22 <sup>c</sup>                                                            | <b>P</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Valenzuela Guillermo  | 6 <sup>a</sup>                         |
| Cavada Gabriel          | 35 <sup>e</sup> , 96 <sup>e</sup> , 136 <sup>e</sup> , 178 <sup>e</sup>    | Pérez-Bravo Francisco     | 34 <sup>o</sup> , 61 <sup>o</sup> , 68 <sup>a</sup> ,<br>76 <sup>b</sup> , 95 <sup>o</sup> , 111 <sup>a</sup> , 132 <sup>o</sup> ,<br>135 <sup>o</sup> , 155 <sup>o</sup> , 172 <sup>a</sup> , 177 <sup>o</sup> | Valenzuela Rodrigo    | 76 <sup>b</sup> , 172 <sup>a</sup>     |
| Codner Ethel            | 111 <sup>a</sup>                                                           | Pizarro Carolina          | 68 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | Vásquez Karla         | 68 <sup>a</sup>                        |
| Cortés Jorge            | 17 <sup>a</sup>                                                            | Pizarro Paulina           | 17 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                 | Venegas Andrés        | 17 <sup>a</sup>                        |
| <b>D</b>                |                                                                            | <b>W</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 | Villalobos Camila     | 62 <sup>a</sup>                        |
| Devoto Enzo             | 163 <sup>a</sup>                                                           | Wenger Denisse            |                                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |
| <b>E</b>                |                                                                            | <b>Q</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |
| Espinosa María Consuelo | 73 <sup>c</sup>                                                            | Quintana Juan Carlos      | 82 <sup>b</sup>                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |
| Eugenin María Ignacia   | 27 <sup>c</sup>                                                            | <b>R</b>                  |                                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |
| <b>G</b>                |                                                                            | Reynolds Henry            | 6 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                  |                       |                                        |
| García Diego            | 27 <sup>c</sup>                                                            | Ríos Rafael               | 109 <sup>o</sup>                                                                                                                                                                                                |                       |                                        |
| García Hernán           | 13 <sup>a</sup> , 30 <sup>o</sup>                                          | Rodríguez Victoria        | 119 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                |                       |                                        |
| Giáncaman Macarena      | 115 <sup>c</sup>                                                           | Rojas Auristela           | 6 <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                  |                       |                                        |
| González Gilberto       | 151 <sup>o</sup>                                                           |                           |                                                                                                                                                                                                                 |                       |                                        |

a: Artículo Investigación  
b: Artículo Temático  
c: Caso Clínico  
d: Docencia  
e: Estadística  
f: Editorial  
h: Humanismo e Historia  
o: Otro

