

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Nuevos desafíos.  
pág. 5

Logros y reflexiones en la cuenta final.  
pág. 6

### Artículos Originales

Cortisol y amilasa salival en niñas: variación según la curva diurna, la ingesta de alimentos y la actividad física.  
pág. 8

Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen FTO y obesidad en niños chilenos.  
pág. 14

### Artículos de Revisión

Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad.  
pág. 19

Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón.  
pág. 25

## Summary

### Editorial

New challenges.  
pp. 5

Achievements and reflections on the final bill.  
pp. 6

### Original Articles

Diurnal variation of salivary cortisol and  $\alpha$  amylase levels in normal girls. Effects of meals and physical exercise.  
pp. 8

Effects of neonatal undernutrition on the association of obesity with rs9939609 polymorphism of fto gene among amerindian children.  
pp. 14

### Review Articles

Role of melanocortin receptor 4 in the control of food intake and the development of obesity.  
pp. 19

Hyperprolactinemia and sexual dysfunction among males.  
pp. 25



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

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

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

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

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

### **Suscripciones:**

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

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

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

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

**Tel:** (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

**Fax:** (56) - 02 - 2753 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) 2212 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.  
Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Andreína Cattani O. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dra. Ethel Codner D. Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Oscar Contreras O. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Carlos Fardella B. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dra. Cecilia Jhonson P. Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.  
Dra. Gladys Larenas Y. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dra. Claudio Liberman G. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Rodrigo Macaya P. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Alberto Maiz G. Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.  
Dra. Elisa Marusic B. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dra. Verónica Mericq G. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.  
Dra. Fernando Munizaga C. Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.  
Dra. Santiago Muzzo B. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dra. Pedro Pineda B. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. José A. Rodríguez P. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. José Luis Santos M. Lab. Cronobiología Universidad de Chile.  
Dra. María J. Serón-Ferré Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.  
Dra. Teresa Sir P. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Paulina Villaseca D.

### Comité Editorial Asesor Regional

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

### Comité Editorial Asesor Internacional

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



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

## **Directorio 2012 - 2014**

### **Presidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

### **Past Presidente**

Dr. Gilberto González V.

### **Vicepresidente**

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

### **Secretario General**

Dr. Iván Solís O.

### **Tesorera**

Dra. Paula Rojas G.

### **Directores**

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

### **Invitado**

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

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

### **Comité Científico**

### **Comité de Investigación**

### **Comité de Ética**

### **Comité de Socios**

### **Comité de Docencia**

### **Comité Página Web**

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

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Contenido

## Editoriales

Nuevos desafíos.  
Jorge Sapunar Z. 5

Logros y reflexiones en la cuenta final.  
Gilberto González V. 6

## Artículos Originales

Cortisol y amilasa salival en niñas: variación según la curva diurna, la ingesta de alimentos y la actividad física.  
Sofía Araya M., Rodrigo Cataldo B., Constanza Calderón N., Gerardo Weisstaub N., Javier Parada S., M. Isabel Hodgson B. y José L. Santos M. 8

Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen FTO y obesidad en niños chilenos de origen amerindio.  
Jorge Sapunar, Natalia Ulloa, Sylvia Asenjo, Andrea Gleisner, Katia Sáez, Benilde Riffo y Sergio Muñoz 14

## Artículos de Revisión

Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad.  
Carla Guzmán P. 19

Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón.  
Enzo Devoto C. y Lucía Aravena C. 25

## Ética Humanismo y Sociedad

Que vuelva el principito. Preguntas y valores.  
José Carlos Bermejo 32

## Historia de la Endocrinología

Frederick William Pavy (1829-1911).  
Francisco Pérez B. 34

## Comentarios de Bioestadística

Significación estadística vs significación clínica.  
Gabriel Cavada Ch. 35

## Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

36

## Noticias desde SOCHED

37

## Obituario

Dr. Juan Carlos Tapia González  
1939-2015 38

## Instrucciones a los Autores

40

# Content

## Editorial

New challenges.  
Jorge Sapunar Z. 5

Achievements and reflections on the final bill.  
Gilberto González V. 6

## Original Articles

Diurnal variation of salivary cortisol and  $\alpha$  amylase levels in normal girls. Effects of meals and physical exercise.  
Sofía Araya M., Rodrigo Cataldo B., Constanza Calderón N., Gerardo Weisstaub N., Javier Parada S., M. Isabel Hodgson B. and José L. Santos M. 8

Effects of neonatal undernutrition on the association of obesity with rs9939609 polymorphism of fto gene among amerindian children.  
Jorge Sapunar, Natalia Ulloa, Sylvia Asenjo, Andrea Gleisner, Katia Sáez, Benilde Riffo and Sergio Muñoz 14

## Review Articles

Role of melanocortin receptor 4 in the control of food intake and the development of obesity.  
Carla Guzmán P. 19

Hyperprolactinemia and sexual dysfunction among males.  
Enzo Devoto C. and Lucía Aravena C. 25

## Ethics, humanism and society

To return the little prince.  
José Carlos Bermejo 32

## History of Endocrinology

Frederick William Pavy.  
Francisco Pérez B. 34

## Comments of Biostatistics

Statistical significance versus clinical significance.  
Gabriel Cavada Ch. 35

## Calendar of courses, symposia and meetings

36

## News from SOCHED

37

## Obituary

Dr. Juan Carlos Tapia González  
1939-2015 38

## Instructions to Authors

40

## Nuevos Desafíos

### *New challenges*

En los últimos años hemos sido testigos de un notable cambio en la percepción de la Endocrinología tanto en Chile como en el mundo, que transitó desde el desconocimiento público, pasando por un período de área reservada a especialistas por su complejidad, hasta convertirse hoy en un tema destacado en internet y en las redes sociales.

El origen del cambio en la imagen de la Endocrinología tanto para los profesionales de la salud, los pacientes y el público en general dependería de cuatro factores:

En primer lugar del cambio en el perfil epidemiológico de las enfermedades con el predominio de las llamadas crónicas no transmisibles, oncológicas y subclínicas.

En segundo lugar los avances en el conocimiento de los mecanismos involucrados en las enfermedades más prevalentes, entre los cuales destacan la interacción entre variantes genéticas y factores ambientales.

En tercer lugar el desarrollo de la tecnología que ha permitido disponer en la práctica de clínica de recursos analíticos y de imagenología cada vez más precisos.

Finalmente el vertiginoso desarrollo de las telecomunicaciones y la informática que ponen a disposición del usuario tanto investigador, prestador en salud y usuario una enorme cantidad de información, difícil de evaluar y utilizar.

Por ello la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes debe orientar sus esfuerzos a la promoción de la salud, a la educación continua de los prestadores de salud, a la generación de consensos para la toma de decisiones en áreas controversiales de la Endocrinología y sobre todo a educar a un público que cada vez está expuesto a información no siempre de la mejor calidad.

**Dr. Jorge Sapunar Z.**  
Presidente SOCHED

## Editorial

# Logros y reflexiones en la cuenta final

## *Achievements and reflections on the final bill*

Estimados socios:

En noviembre recién pasado culminó exitosamente en Punta Arenas, el XXV congreso de nuestra querida Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED). Junto con ello, también finalizó el período de dos años durante el cual tuve el honor de presidir a SOCHED. Al concluir esta etapa, deseo entonces, resumir brevemente lo que en mi opinión han sido los logros principales de este período y transmitirles también algunas reflexiones fruto de la experiencia única y privilegiada de presidir SOCHED.

Respecto del trabajo realizado los últimos dos años en SOCHED, hay tres objetivos que nos propusimos al asumir la Presidencia en octubre de 2012 y estimo que se cumplieron satisfactoriamente:

1. Innovar en el uso de las tecnologías de la comunicación para potenciar la integración entre los socios y difundir más ampliamente la labor de nuestra Sociedad. Frutos del trabajo desarrollados en esta área son: a) la trasmisión vía streaming en vivo de las reuniones clínicas mensuales, anhelo justo y largamente solicitado por los socios de regiones, el cual finalmente se materializó de esta forma, permitiendo que todos aquellos que lo desearan pudieran participar de las reuniones, duplicando a la vez la concurrencia de éstas. Esta opción de streaming, indudablemente ofrece un gran potencial para avanzar en nuestra cohesión como SOCHED, así como también en el desarrollo de educación a distancia que aspiramos implementar a futuro. De hecho, en la última actividad docente de nuestro período, el II Simposio de Paratiroides y Enfermedades Relacionadas (II SIPER), establecimos por primera vez la modalidad de asistencia remota al mismo, con buena recepción, permitiendo que además de los inscritos presentes al Simposio, socios entre Iquique a Temuco presenciaran el mismo, sin trasladarse para ello de su ciudad y tuvimos también solicitudes de Perú y España para acceder a lo mismo. Además, se implementó en YouTube el canal SOCHED, que nos ha permitido ir alojando allí todas las grabaciones de las reuniones clínicas, el II SIPER y otras notas de interés; b) el relanzamiento y trabajo continuo de la página web, que permitió aumentar en 50% el número de visitas, llegando éstas a la fecha en alrededor de 6.000/mes; c) desarrollo de página web propia de nuestra revista ([www.revistasoched.cl](http://www.revistasoched.cl)), incorporando motores de búsquedas de artículos por autor o tema y permitiendo la versión digital de la misma, satisfaciendo así requisitos para la próxima indexación superior de la misma (Redalycs); d) presencia de SOCHED en redes sociales (Facebook, Twitter) ampliando nuestra cobertura e interacción; e) desarrollo e implementación por primera vez en el congreso recién pasado de Punta Arenas de una aplicación (App) para teléfonos celulares que incluyó todo el material del congreso en una interfaz atractiva y dinámica. Finalmente en esta área, debemos destacar el desarrollo del software Mi Portal SOCHED. Este programa, corresponde a un software exclusivo para nuestra Sociedad y su desarrollo es fruto de la asesoría conjunta de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias, pionera en esta área y del DICTUC. Este programa permite entre otras aplicaciones: inscripción *on line* a cursos y congresos de SOCHED, registro automatizado de los datos de cada socio con actualización inmediata de éstos, pago de cuotas sociales, generación de diplomas de asistencias toda vez que lo requieran, acceder a datos de contacto entre socios o también y lo que es muy importante para el trabajo de la Sociedad, informarnos de sus áreas de interés y deseos de colaborar.
2. Desarrollar actividades docentes acordes con las nuevas exigencias para la recertificación de la especialidad implementadas por CONACEM. Consecuente con ello fue el establecimiento del control electrónico de asistencia a nuestros cursos, definiendo un umbral de permanencia del 70% del tiempo de la actividad para solicitar créditos de recertificación. Además, se incorporó la opción para los asistentes a los cursos, de rendir posterior al mismo una prueba vía internet, cuya aprobación permite reclamar créditos adicionales para la recertificación. Estas iniciativas como es entendible, tuvieron algunas dificultades metodológicas en su implementación, pero progresivamente fueron ganando aceptación entre los asistentes y esperamos se mantengan a futuro. Es obvio el deber que tenemos

como Sociedad en apoyar decididamente la labor de CONACEM en este sentido. En total, en los últimos dos años, SOCHED impartió 7 cursos o simposios (2 de éstos internacionales), los cuales junto a las reuniones clínicas mensuales y congresos anuales congregaron más de 3.000 asistentes, cubriendo la gran mayoría de los intereses académicos presentes en nuestra Sociedad.

3. Organizar actividades de extensión para nuestros pacientes y la comunidad. Estas tareas, mandatadas en estatutos para el quehacer de la Sociedad, no siempre han estado entre nuestras prioridades. Sin embargo, para todos es claro que pacientes mejor informados y organizados respecto de sus patologías tendrán una mejor evolución de las mismas. Para ello, se incluyó una sección especial en la página web de comunidad y pacientes, donde se suben periódicamente contenidos para público general. También se organizó, con el apoyo de todos los socios, la celebración de días emblemáticos en las dos áreas más comunes de SOCHED, diabetes y tiroides. Estas actividades incluyeron entre otras: líneas telefónicas abiertas durante todo el día para consultas, charlas educativas vía streaming, cobertura amplia en prensa, radio y televisión. Además y desde el congreso 2013, decidimos en el Directorio, abrir a la comunidad una tarde del congreso para dar charlas y entregar material de difusión en relación a temas de diabetes, dado la cercanía habitual de nuestro congreso con la celebración del día mundial de la diabetes. Dado el éxito de esta última iniciativa en los congresos 2013 y 2014, esperamos que se mantenga a futuro como tradición de los mismos.

Obviamente que en este período hubo muchas otras actividades de SOCHED, además de las ya nombradas, como los concursos regulares para proyectos de investigación, concursos para apoyo en la formación en la especialidad, pasantías en el extranjero o el concurso nuevo de apoyo para la presentación de trabajos en congresos internacionales, etc. La Sociedad también continuó creciendo con la incorporación de más de 50 nuevos socios, incluyendo becados, lo cual augura una saludable renovación y nuevos desarrollos en el futuro. Sin embargo, ninguno de estos logros hubiese sido posible de realizar sin el trabajo previo de los Presidentes y Directorios que nos precedieron. SOCHED, como toda obra que aspire perdurar en el tiempo se ha ido construyendo progresivamente y el trabajo que por fortuna, pero con pasión pudimos desarrollar en este período, es también continuación del esfuerzo de otros que en el pasado sembraron y por cierto esperamos que a futuro prospere con el compromiso de todos.

Al terminar estas líneas, deseo agradecer profundamente a todos aquellos que de una u otra forma colaboraron con su tiempo, creatividad, trabajo y también con sus críticas o sugerencias para que estos logros y el trabajo cotidiano de SOCHED se desarrollara adecuadamente. En especial, mi gratitud y reconocimiento al Directorio que me acompañó y en forma muy destacada a la Dra. Francisca Ugarte y al Dr. Francisco Cordero, quienes en sus respectivos cargos de Tesorera y Secretario General, fueron mis colaboradores más directos y también, por cierto, responsables de muchos de los logros anteriormente mencionados. Del mismo modo mis agradecimientos sinceros para los Directores de Cursos, Simposios y Congresos, integrantes y Presidentes de Comités, Editores de la revista y todo nuestro personal de secretaría y colaboradores. Por supuesto, mi agradecimiento final para mi familia por el tiempo y paciencia que me regalaron muchas veces en estos años. Ha sido un privilegio y honor representar a todos ustedes y servir a SOCHED como su Presidente en el período 2013-2014. Cordiales saludos para todos.

**Dr. Gilberto González V.**  
Presidente SOCHED 2013-2014

## Artículo Original

# Cortisol y amilasa salival en niñas: variación según la curva diurna, la ingesta de alimentos y la actividad física

Sofía Araya M.<sup>1</sup>, Rodrigo Cataldo B.<sup>1,a</sup>, Constanza Calderón N.<sup>2,b</sup>, Gerardo Weisstaub N.<sup>3</sup>, Javier Parada S.<sup>2,c</sup>, M. Isabel Hodgson B.<sup>1,4</sup> y José L. Santos M.<sup>1,d</sup>

## Diurnal variation of salivary cortisol and $\alpha$ amylase levels in normal girls. Effects of meals and physical exercise

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2,b,c</sup>Escuela de Ingeniería en Alimentos. Universidad Austral de Chile.

<sup>3</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. INTA.

<sup>a,d</sup>Bioquímico. Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:  
José Luis Santos

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Edificio de Gastroenterología, 4 Piso.

Pontificia Universidad Católica de Chile. Avenida Libertador Bernardo O'Higgins 340. Santiago, Chile.

Teléfonos: (56 2) 3543862, (56 2) 3543865, (56 2) 3543868

Fax: (56 2) 633 82 98

Recibido: 19-12-2014  
Aceptado: 06-01-2015

**Background:** Salivary cortisol levels and saliva  $\alpha$ -amylase enzymatic activity are non-invasive markers of hypothalamic-pituitary-adrenal axis and autonomic nervous system related to stress, which could be associated with excessive energy intake in response to stressors. **Aim:** To describe the diurnal variation of salivary cortisol levels and  $\alpha$ -amylase activity in pre-pubertal girls and to assess their change after meals and physical activity episodes. **Subjects and Methods:** Nine normal-weight girls aged 8 to 10 years were monitored for 14 hours, from 6:00 AM to 20:00 h. Three standardized meals were administered across the day with a controlled sport competition performed at the end of the day. Saliva samples were drawn upon awakening, 30 min after awakening, before and after lunch, before and after dinner, and before-after the controlled episode of physical activity. **Results:** A decreasing salivary cortisol diurnal pattern was confirmed, with an initial increase occurring 30 minutes after waking up. An ascending diurnal pattern was observed for salivary amylase activity. Meals significantly increased cortisol levels, with a non-significant trend to increase amylase activity. The magnitude of physical activity during acute exercise was associated with increased salivary amylase activity ( $\rho = 0.84$ ;  $P < 0.01$ ). Cortisol levels were positively correlated with body mass index z scores ( $\rho = 0.87$ ;  $P < 0.01$ ). **Conclusions:** We confirmed the existence of a diurnal pattern of salivary cortisol levels and  $\alpha$ -amylase activity in saliva that is modulated by diet and exercise. Our preliminary results also show that salivary cortisol might be related with body weight.

**Key words:** Cortisol, amylase, saliva.

## Introducción

El estrés se define como una respuesta neuroendocrino-fisiológica que permite la adaptación del organismo para responder correctamente a estímulos externos e internos y mantener su homeostasis<sup>1,2</sup>. Existen dos sistemas involucrados en la respuesta al estrés: el Sistema Nervioso Simpático (SNS) y el eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (HHA). El efecto de la activación del SNS se traduce en una mayor acción de la noradrenalina y adrenalina, mientras que la respuesta más notoria en relación al eje HHA consiste en la elevación

de los niveles de cortisol<sup>3</sup>. Aunque ambos sistemas son activados bajo condiciones de estrés, se ha descrito que el SNS actuaría principalmente bajo condiciones de estrés agudo mientras que el eje HHA actuaría frente al estrés crónico<sup>2</sup>. En este sentido, el SNS se activaría en el espacio de tiempo de segundos frente a un estresor, con rasgos relacionados con la respuesta de "vuelo o pelea" (aumento de la frecuencia cardíaca/respiratoria y de la presión arterial). Por el contrario, el eje HHA comenzaría a actuar de una forma más tardía, aproximadamente 10 min posterior al estímulo estresor, y se mantendría activo por horas, relacionándose con la respuesta de mo-

vilización de sustratos energéticos (lipólisis y gluconeogénesis).

El cortisol es una hormona esteroidea de tipo glucocorticoide producida por la corteza de la glándula adrenal, cuya secreción es estimulada por la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La ACTH es producida en las células corticotropas de la hipófisis anterior en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producida por las neuronas del núcleo paraventricular en el hipotálamo. El cortisol circulante en plasma se encuentra ligado a proteínas (mayoritariamente unido a transcortina, pero también a SHBG y albúmina), con menos de un 10% disponible como fracción libre que puede transportarse a la saliva<sup>3</sup>. Se ha descrito que los niveles de cortisol plasmático muestran un patrón circadiano y pulsátil, con mayores concentraciones en la mañana, tras un incremento rápido tras el despertar, y una disminución progresiva durante el día<sup>4</sup>.

La amilasa salival es una metaloenzima cuya función es hidrolizar enlaces  $\alpha$ -1,4 del almidón para obtener dextrinas, maltosa, isomaltosa y glucosa. Esta enzima actúa en el inicio de la digestión de almidón en la cavidad oral, siendo la proteína más abundante en la saliva humana. Diversos estudios han propuesto a la  $\alpha$ -amilasa salival como un marcador de activación de SNS, aunque se ha comprobado que la producción de saliva es controlada tanto por el sistema nervioso simpático como por el sistema nervioso parasimpático. Se han descrito diversos factores que modifican la cantidad de la amilasa salival como el tabaco, el grado de hidratación, el alcohol, la ingesta de hidratos de carbono, la cafeína y el ejercicio físico<sup>5-9</sup>. Adicionalmente, diferentes estudios han demostrado que la cantidad absoluta y la actividad de la amilasa salival están relacionada con el número variable de copias de gen AMY1<sup>10,11</sup>.

## Sujetos y Métodos

### Diseño y Sujetos

Estudio observacional que se llevó a cabo en condiciones controladas en  $n = 9$  niñas pre-púberes sanas entre 8 y 10 años de edad a lo largo de un ciclo diurno. Todas las niñas eran alumnas de un mismo colegio de la ciudad de Santiago de Chile y eran de un nivel socioeconómico similar. Las niñas fueron invitadas a una actividad recreacional por una jornada completa en una dependencia equipada para alojamiento, recolección de datos antropométricos, registros de ingesta y toma de muestras de saliva. El promedio de edad de las niñas fue  $9,1 \pm 0,5$  años. Entre ellas, 6 presentaron un peso normal y 3 sobrepeso según criterios NCHS-CDC2000. Todas las niñas tuvieron circunferencia de cintura en rango adecuado (Tabla 1). En el

momento del despertar en la mañana, se obtuvieron muestras de saliva no-estimulada en 5 niñas. Para la totalidad del grupo ( $n = 9$ ), se obtuvieron adicionalmente muestras de saliva en los tiempos aproximados de 30 min post-despertar (aún en ayunas), 20 min previo al almuerzo (13 h), 20 min post-almuerzo, 20 min antes de la cena (19 h) y 20 min después de la cena. Finalmente, también se obtuvieron muestras de saliva antes y después de un episodio de actividad física aguda realizado alrededor de las 20 h. El episodio de ejercicio físico consistió en una competencia deportiva para recorrer 500 metros en una bicicleta ergométrica en el menor tiempo posible. Previo a cada toma de muestra de saliva se realizó un enjuague de boca con agua, evitando el cepillado de dientes durante el día.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: medicación con corticoides y presencia de patologías agudas o crónicas, con o sin tratamientos. Todos los protocolos fueron aprobados por el Comité Ético de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Se obtuvo un consentimiento firmado por parte de la madre de cada niña participante.

### Evaluación antropométrica

Se midió el peso y la estatura a primera hora de la mañana, sin zapatos y con ropa ligera en una balanza Seca equipada con estadiómetro. A partir de los dos datos anteriores se obtuvo el Índice de Masa Corporal (IMC) y el puntaje zIMC. La circunferencia abdominal se midió con cinta métrica no distensible de fijación automática medida por sobre el reborde de la cresta iliaca, pasando por el ombligo. La presión arterial se evaluó en posición sentada, con esfigmomanómetro de mercurio. Estos datos se muestran en Tabla 1.

La evaluación de desarrollo puberal se realizó por observación y palpación directa según criterios de Tanner, clasificando 5 niñas en Tanner 1 y otras 4 niñas en Tanner 2.

### Registro de alimentación

A todas las niñas se les entregó una alimentación estandarizada al desayuno (8:00 h), almuerzo (13 h) y cena (19 h), determinando la ingesta por pesada directa de la comida antes y después de las 3 ingestas. Para calcular la ingesta calórica y de macronutrientes se utilizó un programa de composición de alimentos chilenos del Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos de la Universidad de Chile (INTA) "Evaluación Ingesta Alimentos" (<http://www.inta.cl/>; INTA y Nestlé Nutrition; Vivián Gattás; número de registro 142.632). La ingesta del día fue en todos los casos adecuada a los requerimientos diarios de cada niña (60% carbohidratos, 30% lípidos y 10% proteínas).

## Artículo Original

**Tabla 1. Características antropométricas y presión arterial de las niñas incluidas en el estudio**

	Promedio ± DE	Rango
Edad (años)	9,1 ± 0,5	8,3-9,9
Peso (kg)	33,9 ± 5,8	26,5-37
Talla (cm)	135,4 ± 5,0	128,0-141,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	18,3 ± 1,7	15,3-21,1
Puntaje z-IMC	0,8 ± 0,5	-0,3-1,45
Circunferencia de Cintura (cm)	59,8 ± 4,8	54-67
Presión Arterial Sistólica (mm Hg)	97,5 ± 5,6	90-108
Presión Arterial Diastólica (mm Hg)	59,6 ± 7,4	56-64

### Conducta de alimentación

Se evaluó la conducta de alimentación aplicando la herramienta psicométrica llamada Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) a las madres de las niñas participantes<sup>12,13</sup>. CEBQ es un cuestionario de 35 ítems, que mide 4 dimensiones que analizan conducta pro-ingesta (disfrute de los alimentos, deseo de beber, sobrealimentación emocional, respuesta frente a los alimentos) y otras 4 dimensiones que reflejan conductas anti-ingesta (lentitud en comer, respuesta de saciedad, subalimentación emocional y selectividad de alimentos). Los puntajes CEBQ pro-ingesta han mostrado una asociación directa y gradual con el IMC, mientras que los anti-ingesta han mostrado una asociación inversa con el peso corporal<sup>14</sup>.

### Mediciones actigráficas de actividad física

Se utilizó un actígrafo Actiwatch AW64 con el objeto de estimar el nivel de actividad física (movimientos vectoriales durante todo el día), las horas de sueño, y determinar el momento del despertar en la mañana. Este instrumento es un sensor que integra el grado y la velocidad de movimiento, el que es registrado como cuentas de actividad por unidad de tiempo (Cuentas Por Minuto, CPM). El actígrafo fue ubicado en la cadera derecha para mediciones diurnas y la muñeca derecha en la medición de sueño y despertar. Según la curva de CPM de medición continua, se observó que todas las niñas estudiadas mantuvieron una actividad física liviana durante el día, con un promedio de 418 CPM. Sin embargo, su actividad aumentó a moderada en las actividades recreativas con CPM entre 900 y 2.000<sup>15,16</sup>.

### Mediciones bioquímicas

Se cuantificó el cortisol salival mediante un kit ELISA (www.salimetrics.com) (1-3002 5PK 1-3002-5) según las indicaciones del fabricante. La actividad de amilasa salival se determinó por ensayo enzimático colorimétrico (1-

1902 5PK 1-1902-5). Con el propósito de descartar una posible contaminación con sangre en la saliva, se realizó adicionalmente un test ELISA para la detección de transferrina en saliva (1-1302 5PK 1-1302-5). Este ensayo arrojó una media de  $0,77 \pm 0,8$   $\mu\text{g/dl}$ , indicando que no existe contaminación relevante por sangre en las muestras de saliva, por lo que las concentraciones salivares de cortisol y actividad de amilasa salivales no estarían afectadas por este factor.

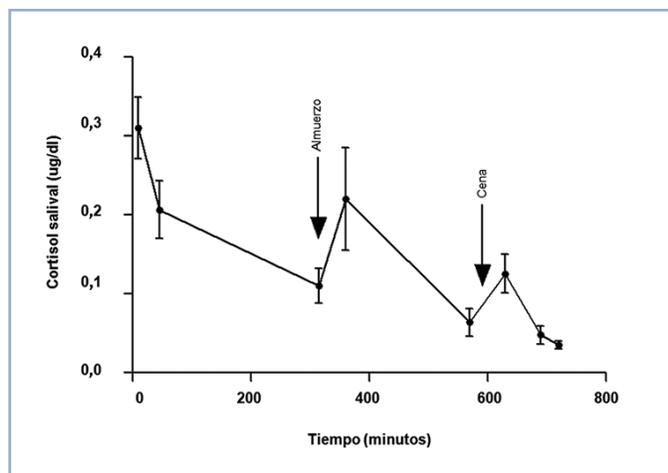
### Análisis estadístico

Se describieron las curvas diarias de los niveles de cortisol salival y la actividad de la amilasa salival a lo largo del día mediante gráficos que incluyen promedios y desviaciones estándar. La existencia de una curva diurna no-uniforme para estas mediciones se evaluó mediante ANOVA de medidas repetidas. Los cambios de “antes-después” en los episodios de comida y actividad física se evaluaron mediante t de Student para muestras pareadas. Los análisis de correlación se evaluaron mediante el coeficiente rho de Spearman. Se calculó que un ejercicio agudo (estudio quasi-experimental; sin grupo control) en un grupo de  $n = 9$  niñas sería suficiente para producir un aumento en la actividad de la amilasa salival en comparación con la situación basal (incremento del 60%), lo que permitiría detectar diferencias estadísticamente significativas, con un 95% de confianza y un poder estadístico de 80%.

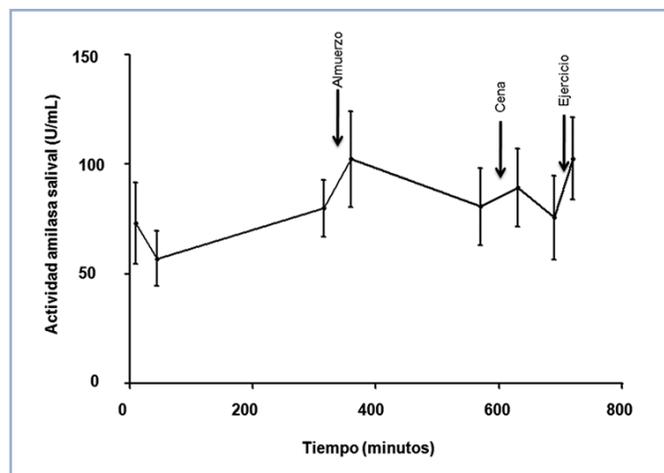
### Resultados

Las mediciones de las concentraciones de cortisol en saliva de las niñas mostraron una alta variabilidad, manteniendo un patrón diurno decreciente durante el día ( $p < 0,001$ ) (Figura 1). En 5 niñas, el despertar coincidió con el horario de toma de muestra de saliva. En estas niñas, se observó siempre una elevación entre la primera y la segunda muestra de la mañana. En las otras 4 niñas, la primera muestra fue tomada aproximadamente 20 min posteriormente a su despertar medido actigráficamente. Al analizar los datos de actividad de amilasa salival, se observó una caída al momento de despertar con posterior aumento de la actividad durante el día, mostrando un claro patrón ascendente ( $p < 0,001$ ) (Figura 2).

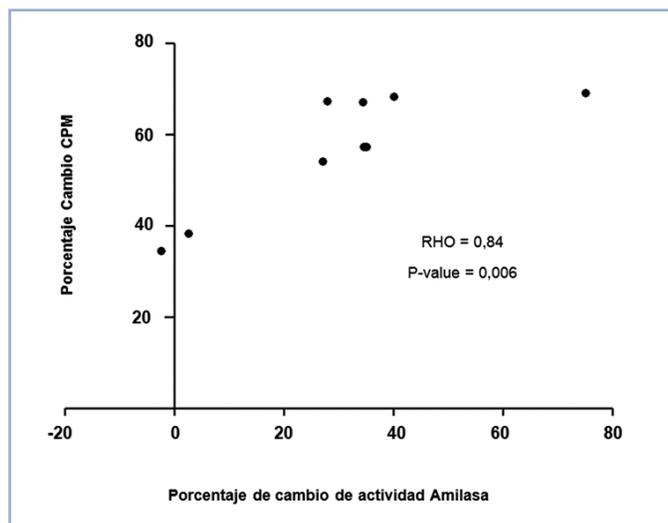
Los episodios de ingesta incrementaron significativamente los niveles de cortisol ( $p = 0,014$ ), con una tendencia no-significativa al aumento de la actividad de la amilasa. La magnitud de la actividad física en un episodio de ejercicio agudo se asoció a un incremento de la actividad de amilasa salival ( $\rho = 0,84$ ;  $p = 0,006$ ), sin producir cambios en los niveles de cortisol salival. Se determinó una correlación de  $\rho = 0,83$  ( $p = 0,03$ ) entre la magni-



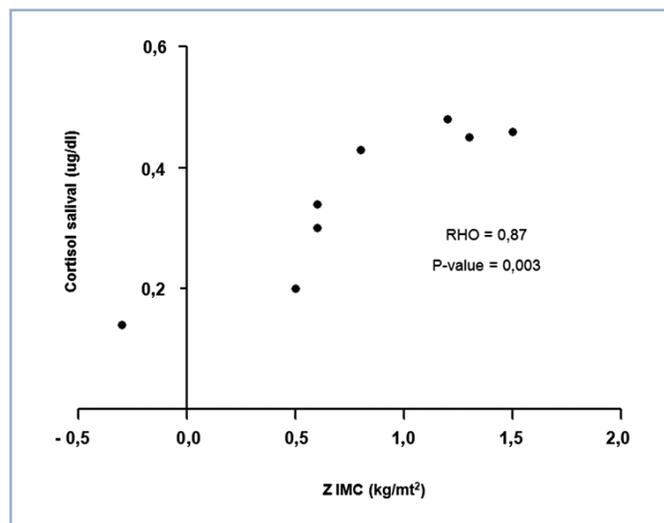
**Figura 1.** Curva diurna de cortisol salival en un grupo de niñas chilenas entre 8 y 10 años.



**Figura 2.** Curva diurna de la actividad de amilasa salival en un grupo de niñas chilenas entre 8 y 10 años.



**Figura 3.** Correlación entre porcentajes de cambio de cuentas por minuto durante episodio de actividad física y la actividad de la amilasa salival.



**Figura 4.** Asociación entre los niveles de cortisol salival y puntaje z de índice de masa corporal.

tud de elevación de amilasa salival y el aumento de actividad física expresada en CPM (expresados ambos en porcentaje de cambio) (Figura 3).

Los niveles de cortisol al despertar se correlacionaron significativamente con el zIMC ( $\rho = 0,87$ ;  $p = 0,003$ ) mostrando una tendencia no-significativa hacia mayores puntajes CEBQ de sobreingesta emocional ( $\rho = 0,47$ ;  $p = 0,21$ ) (Figura 4). No se observaron asociaciones significativas entre la actividad de la amilasa salival con el zIMC o con puntajes de conducta de alimentación.

## Discusión

Los niveles de cortisol y la actividad enzimática de  $\alpha$ -amilasa en saliva son marcadores no-invasivos de estrés relacionados con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo, que podrían estar asociados con el exceso de ingesta energética en respuesta a diferentes estresores. En nuestro estudio, hemos evidenciado una gran variabilidad en las mediciones entre las niñas, pero también hemos confirmado la existencia de un patrón diurno decreciente de cortisol en saliva

## Artículo Original

con aumento media hora después del despertar, junto con un patrón ascendente de actividad de amilasa a lo largo del día.

Los episodios de ingesta incrementaron significativamente los niveles de cortisol ( $p = 0,014$ ), con una tendencia no-significativa al aumento de la actividad de la amilasa. Se ha descrito que la ingesta energética tiene una influencia en los niveles de cortisol y amilasa salival. En este sentido, algunos estudios muestran mayor elevación de cortisol con dieta alta en carbohidratos vs alta en proteínas<sup>17,18</sup>, mientras que otros muestran una mayor elevación con una dieta rica en proteínas<sup>19</sup>, existiendo estudios que no muestran diferencias con el tipo de macronutriente consumido<sup>20,21</sup>. En relación al ejercicio físico, hemos observado que un episodio de actividad física generó un aumento de frecuencia cardíaca promedio de 22% y la amilasa salival medida en forma inmediata posterior a actividad física se elevó significativamente y se correlacionó con la intensidad del ejercicio físico. Esta observación es concordante con la idea de una activación rápida del eje simpático, no así del eje HHA, dado que los valores de cortisol salival no se modificaron significativamente tras el episodio de actividad física<sup>21</sup>.

Si analizamos el estado nutricional de las niñas y su relación con los niveles de cortisol en la mañana, encontramos que las niñas con mayor zIMC presentan valores mayores de cortisol en ayuno vs las de menor peso corporal, con una tendencia no significativa mayores puntajes de sobreingesta emocional. Esta observación apoya la hipótesis que indica que los niveles de cortisol pudieran tener influencia en la adiposidad y la conducta alimentaria<sup>19,22</sup>. Una clara limitación de este estudio es que el número de sujetos es reducido y no permite que sus datos sean extrapolados a la población pediátrica. Sin embargo, la particularidad del seguimiento de las niñas de este estudio permite el análisis de múltiples mediciones seriadas a lo largo del día.

En conclusión, podemos afirmar que existe un patrón diurno decreciente de cortisol en saliva con aumento media hora después del despertar, junto con un patrón ascendente de actividad de amilasa a lo largo del día. La ingesta de alimentos incrementó los niveles de cortisol en saliva, mientras que el ejercicio físico incrementó la actividad/cantidad de la amilasa salival. Los niveles de cortisol salival en la mañana se correlacionaron significativamente con el IMC en el grupo de niñas estudiadas. Por otro lado, existe una tendencia que indica una posible relación entre los niveles de cortisol y las conductas de sobreingesta emocional. Dado el pequeño tamaño de la muestra, estos resultados deben ser replicados en posteriores estudios.

## Agradecimientos

Estudio financiado por la Dirección de Investigación de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y por el proyecto FONDECYT N° 11121602.

## Referencias

1. Sapolsky RM, Romero LM, Munk AU. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 21: 55-89.
2. Chrousos MD. 2007. Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin* 2: 125-145.
3. Vining RF, McGinley RA, Maksvytus JJ, Ho KY. 1983. Salivary cortisol: A better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem* 20: 329-335.
4. Dorn LD, Lucke JF, Loucks TL, Berga SL. 2007. Salivary cortisol reflects serum cortisol: analysis of circadian profiles. *Ann Clin Biochem* 44: 281-284.
5. Nater UM, Rohleder N. 2009. Salivary alpha amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 34: 486-496.
6. Ljungberg G, Ericson T, Ekblom B, Birkhed D. 1997. Saliva and marathon running. *Scand J Med Sci Sports* 7: 214-219.
7. Rohleder N, Wolfe JM, Maldonado EF, Kirschbaum C. 2006. The psychosocial stress induced increase in salivary alpha-amylase is independent of saliva flow rate. *Psychophysiology* 43: 645-652.
8. Kivlighan KT, Granger DA. 2006. Salivary alpha amylase response to competition: relation to gender, previous experience, and attitudes. *Psychoneuroendocrinology* 31: 703-714.
9. Kelly SJ, Young R, Sweeting H, Fischer JE, West P. 2008. Levels and confounders of morning cortisol collected from adolescents in a naturalistic (school) setting. *Psychoneuroendocrinology* 33: 1257-1268.
10. Perry GH, Dominy NJ, Claw KG, Lee AS, Fiegler H, Redon R, et al 2007. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet* 39: 1256-1260.
11. Santos JL, Saus E, Smalley SV, Cataldo LR, Alberti G, Parada J, et al. 2012. Copy Number Polymorphism of the Salivary Amylase Gene: Implications in Human Nutrition Research. *J Nutrigenet Nutrigenom* 5: 117-131.
12. Wardle J, Guthrie CA, Sonderson S, Rapoport L. 2001. Development of the children's eating behaviour questionnaire. *J Child Psychol Psychiatr* 42: 963-970.
13. Carnell S, Wardle J. 2007. Measuring behavioural susceptibility to obesity: Validation of the child eating behaviour questionnaire. *Appetite* 48: 104-113.
14. Santos JL, Ho-Urriola J, González A, Smalley SV, Domínguez-

- Vásquez P, Cataldo LR, et al. 2011. Association between eating behavior scores and obesity in Chilean children. *Nutr J* 10: 108.
15. Puyau MR, Adolph AL, Vohra FA, Butte NF. 2002. Validation and Calibration of Physical Activity Monitors in Children. *Obesity Res* 10: 150-157.
16. Vásquez F, Salazar G, Andrade M, Vásquez L, Díaz E. 2006. Energy balance and physical activity in obese children attending day-care centres. *Eur J Clin Nutr* 60: 1115-1121.
17. Vicennati V, Pasqui F, Cavazza C, Garelli S, Casadio E, di Dalmazi G. 2011. Cortisol, energy intake, and food frequency in overweight/obese women. *Nutrition* 27: 677-680.
18. Martens MJ, Rutters F, Lemmens SG, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. 2010. Effect of single macronutrients on serum cortisol concentrations in normal weight men. *Physiol Behav* 101: 563-567.
19. Weigensberg MJ, Toledo-Corral CM, Goran MI. 2008. Association between the metabolic syndrome and serum cortisol in overweight latino youth. *Journal Clin Endocrinol Metab* 93: 1372-1378.
20. Lemmens SG, Borns JM, Martens EA, Martens MJ, Westerterp-Plantenga MS. 2011. Influence of consumption of a high protein vs high carbohydrate meal of the physiological cortisol and physiological mood response in men and women. *Plos One* 6: 101-371.
21. Ulrich YM, Herman JP. 2009. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10: 397-409.
22. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K. 2001. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26: 37-49.

## Artículo Original

# Efecto del estado nutricional neonatal en la asociación entre polimorfismo rs9939609 del gen FTO y obesidad en niños chilenos de origen amerindio

Jorge Sapunar<sup>1</sup>, Natalia Ulloa<sup>2</sup>, Sylvia Asenjo<sup>3</sup>, Andrea Gleisner<sup>3</sup>, Katia Sáez<sup>4</sup>, Benilde Riffo<sup>2</sup> y Sergio Muñoz<sup>1</sup>

## Effects of neonatal undernutrition on the association of obesity with rs9939609 polymorphism of FTO gene among amerindian children

<sup>1</sup>Centro de Excelencia CIGES  
Universidad de La Frontera.  
<sup>2</sup>Departamento de Bioquímica  
Clínica e Inmunología, Facultad de  
Farmacia.  
<sup>3</sup>Departamento de Pediatría,  
Facultad de Medicina.  
<sup>4</sup>Departamento de Estadística,  
Facultad de Cs Físicas y Matemáticas,  
Universidad de Concepción.

### Correspondencia a:

Jorge Sapunar Z.  
E mail: jorge.sapunar@ufrontera.cl

Recibido: 01-12-2014  
Aceptado: 06-01-2014

**Background:** The presence of A allele in FTO gene is associated with a higher risk of obesity. **Aim:** To investigate the effect of neonatal nutritional status on the association between FTO gene rs9939609 variant and obesity in a cohort of Chilean children with Amerindian ancestry. **Material and Methods:** Using birth registries, the neonatal ponderal index of 238 obese and 136 normal weight children was calculated. Nutritional status of participants was determined using cutoff points proposed by the Center for Disease Control. FTO polymorphism was measured by real time polymerase chain reaction. **Results:** The presence of FTO A allele was associated with a higher risk of obesity (odds ratio (OR) 1.87 95% confidence intervals (CI) 1.14-3.06,  $p < 0.01$ ). The effect of this allele was only significant among males. The risk of obesity associated with A allele presence was non-significantly higher among males with a neonatal ponderal index below percentile 10, as compared with their counterparts with a neonatal ponderal index above this value (OR 5.65 95% CI 0.87-60.4). A logistic regression analyzing the presence of A allele as a risk factor for obesity using neonatal nutritional status and gender as control variables, did not substantially change the results. **Conclusions:** There is a non-significant effect of neonatal undernutrition on the risk of obesity conferred by the presence of A allele of FTO gene.

**Key words:** Amerindian, childhood obesity, FTO gene, genetic association studies, newborn, nutritional status.

## Introducción

La obesidad común es una enfermedad compleja cuyo desarrollo resulta de la interacción de factores ambientales y genéticos<sup>1</sup>. Entre los factores genéticos que se asocian con aumento del índice de masa corporal (IMC) destaca el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs9930969 del gen FTO, inicialmente vinculado con diabetes mellitus 2<sup>2</sup>. El alelo A de rs9930969 tiene una alta frecuencia en diferentes poblaciones<sup>3</sup> y se asocia con un riesgo aumentado de obesidad en adultos, adolescentes y escolares<sup>4-6</sup>. Nuestro grupo confirmó la

asociación entre el alelo de riesgo A de rs9930969 con obesidad en niños chilenos amerindios y con marcadores de resistencia a la insulina en el sub-grupo de mujeres pre-adolescentes<sup>7</sup>.

El rol funcional de FTO en humanos aún se desconoce, pero existe creciente evidencia de la asociación entre variantes comunes del gen y patrones de conductas alimentarias en niños<sup>6,8,9</sup>. El efecto de SNPs de FTO en el IMC parece variar con la edad, alcanzando su máxima expresión a los 20 años para luego declinar hasta aproximadamente los 40 años<sup>10</sup>.

La desnutrición neonatal es considerada un factor de

riesgo para obesidad y enfermedades cardiometabólicas en el adulto<sup>11,12</sup>. Para la valoración neonatal del estado nutricional se ha utilizado la relación peso de nacimiento y edad gestacional<sup>13-15</sup>, sin embargo, podría tener mejor valor diagnóstico la estimación de índice ponderal neonatal (IPN)<sup>16,17</sup>.

Al evaluar la asociación entre variantes comunes de FTO y peso de nacimiento ésta no fue significativa<sup>18</sup>, sin embargo, el efecto de los SNPs de FTO rs649940 y rs1121980 en el IMC durante la infancia y la vida adulta es potenciado por el antecedente de bajo peso de nacimiento<sup>19</sup>.

Nuestro objetivo es conocer el efecto de la desnutrición neonatal determinada por IPN en la asociación entre el SNP rs9930969 y obesidad en niños chilenos amerindios.

## Material y Método

Estudio post hoc realizado en una muestra de niños con edades entre 6 a 11 años residentes del área urbana de la Comuna de Hualpén, Región del Bío-Bío, Chile.

Los instrumentos y técnicas utilizadas en la antropometría se describen previamente<sup>7</sup>. La condición de eutrófico y obesos se estableció de acuerdo a los percentiles de IMC corregidos por edad y sexo definidos por el CDC<sup>20</sup>.

Retrospectivamente se obtuvieron edad gestacional, peso y talla de nacimiento desde los registros de atención del parto. El IPN se calculó de acuerdo a la fórmula:  $100 \times (\text{Talla en cm})/(\text{peso en g})^3$ <sup>21</sup>. La condición de desnutrición neonatal se definió como IPN < percentil 10 de la tabla de la Sociedad Chilena de Pediatría<sup>22</sup>.

El SNP rs9939609 fue determinado utilizando DNA genómico extraído de leucocitos. Las muestras fueron amplificadas por PCR a tiempo real utilizando los *primers* definidos por López-Bremejo<sup>23</sup>. Los detalles de la genotipificación fueron descritos previamente<sup>7</sup>. La estratificación poblacional fue controlada mediante amplificación de sitios polimórficos que definen las estirpes amerindias de DNA mitocondrial<sup>7</sup>.

## Análisis estadístico

Para esta comunicación los grupos de comparación fueron clasificados en obesos (IMC > p95) y eutróficos (IMC  $\geq$  p5 y < p85). La variable de exposición portación del alelo de riesgo A fue dicotomizada en haplotiposilvestre TT y portadores de A (TA y AA). La variable de control desnutrición neonatal fue dicotomizada en desnutrición neonatal (IPN < p10) y normal (IPN  $\geq$  10).

Alternativamente se evaluó el efecto de la nutrición neonatal en la asociación entre la portación del alelo A de rs9939609 y obesidad, utilizando IPN como variable

continua corrigiéndolo por la edad gestacional (IPN x 40/Edad gestacional en semanas).

La interacción de la nutrición neonatal en la asociación entre la portación del alelo de riesgo y la condición de obesidad en la infancia se modeló por regresión logística múltiple en el programa estadístico STATA 11 (STATA Corp.), considerando el sexo.

## Resultados

La muestra original la conformaban 238 niños obesos y 136 eutróficos que se redujo, por la disponibilidad de los datos perinatales, a 225 niños obesos (casos) y 111 eutróficos (controles). El 20,6% de la muestra presentó IPN < p10. En la Tabla 1 se puede apreciar que la portación del alelo A se asoció con un mayor riesgo de obesidad (OR 1,873 IC 95% 1,149-3,062 valor p = 0,0076).

Al estratificar por sexo se aprecia que el efecto de la portación del alelo A en el riesgo de obesidad fue sólo significativo entre los varones (Tabla 2). Al estratificar por la condición de desnutrición neonatal llama la atención la gran diferencia en el riesgo de obesidad de la portación del alelo A entre sujetos con IPN  $\leq$  p10 y > p10 (OR 5,65 vs OR 1,69), sin embargo, el efecto no fue preciso en los niños que tenían desnutrición neonatal (IC 95% 0,87-60,4) probablemente por falta de tamaño muestral (Tabla 3).

**Tabla 1. Riesgo de obesidad según haplotipo: homocigotos + heterocigotos para A (expuestos) vs silvestres (no expuestos)**

	Portadores de A	Silvestres	Total	% Expuestos
Obesos	122	103	225	54,22
Eutróficos	43	68	111	38,74
Total	165	171	336	49,11
	<b>Riesgo de obesidad de portadores</b>		<b>IC 95% (valor p)</b>	
OR	1,873		1,149-3,062 (0,0076)	

**Tabla 2. Efecto del sexo en el riesgo de obesidad atribuible al alelo A**

Sexo	OR	IC 95%
Varones	2,33	1,12-4,89
Mujeres	1,53	0,77-3,03
Valor crudo	1,87	1,14-3,06
M-H combinado	1,85	1,16-2,95

Test de Homogeneidad (M-H) valor p = 0,0084. M-H: Mantel-Haensel.

## Artículo Original

Al estimar el riesgo de obesidad asociado a la portación de alelo A en un modelo de regresión logística múltiple que incluyó la condición de desnutrición neonatal (Tabla 4), éste aumenta ligeramente en el sexo masculino en relación a la estimación cruda (OR 2,53 vs OR 2,33). En el sexo femenino no se encontró asociación (OR: 1,167468. Valor p = 0,647. IC 95% 0,60 a 2,27).

**Tabla 3. Efecto de la nutrición neonatal en el riesgo de obesidad atribuible al alelo A**

Nutrición Neonatal	OR	IC 95%
IPN $\geq$ p10	1,69	1,01-2,83
IPN < p10	5,65	0,87-60,4
Valor crudo	1,87	1,14-3,06
M-H combinado	1,88	1,18-2,99

Test de Homogeneidad (M-H) valor p = 0,0073. M-H: Mantel-Haensel.

**Tabla 4. Efecto combinado de la portación del alelo A de rs9939609 de FTO y de la desnutrición neonatal como variable dicotómica en el riesgo de obesidad en niños chilenos. Modelo de regresión logística múltiple**

Variable independiente	OR	IC 95%
<b>Sexo masculino</b>		
Alelo A	2,35	1,18-4,66
IPN < p10	1,13	0,40-3,25
<b>Sexo femenino</b>		
Alelo A	1,51	0,80-2,86
IPN < p10	1,52	0,52-4,47
<b>Ambos sexos</b>		
Alelo A	1,88	1,18-2,99
IPN < p10	1,28	0,60-2,71

**Tabla 5. Efecto combinado de la portación del alelo A de rs9939609 de FTO y de la nutrición neonatal como variable continua (IPN x 40/ edad gestacional en semanas) en el riesgo de obesidad en niños chilenos. Modelo de Regresión Logística Múltiple**

Variable independiente	OR	IC 95%
<b>Sexo masculino</b>		
Alelo A	2,23	1,11-4,49
IPN x 40/Edad gest.	0,91	0,39-2,14
<b>Sexo femenino</b>		
Alelo A	1,37	0,72-2,62
IPN x 40/Edad gest.	1,03	0,49-2,21
<b>Ambos sexos</b>		
Alelo A	1,73	1,08-2,78
IPN x 40/Edad gest.	0,98	0,56-1,73

Al modelar el riesgo de obesidad de los portadores del alelo A, considerando la variable nutrición neonatal como continua (IPN x 40/Edad gestacional en semanas), éste disminuyó ligeramente respecto al análisis crudo en el sexo masculino (OR 2,23 vs OR 2,33). Mediante este análisis tampoco se encontró efecto significativo de la portación del alelo A en el riesgo de obesidad en el sexo femenino (Tabla 5).

## Discusión

La hipótesis de Barker, propuesta a principios de los noventa, señala que alteraciones en la nutrición fetal inducirían adaptaciones metabólicas, funcionales y finalmente estructurales que predispondrían al sujeto en la vida adulta a enfermedades cardiovasculares, metabólicas y endocrinas<sup>11,12,24</sup>. Este fenómeno conocido como programación fetal, mediante estudios epidemiológicos, se ha vinculado con diversos desenlaces desfavorables en distintas etapas de la vida extrauterina afectando prácticamente todos los sistemas funcionales del organismo<sup>25-31</sup>.

Considerando el efecto de algunas variantes comunes del gen FTO en el riesgo de obesidad en niños, adolescentes y adultos y los recientes avances en la identificación del rol fisiopatológico de FTO en el desarrollo de obesidad<sup>3-9</sup>, nos pareció pertinente estudiar el efecto de la nutrición fetal en la asociación entre el alelo A de rs9939609 y obesidad infantil.

Previamente, Mei y cols<sup>18</sup>, no encontraron asociación entre ninguna de los 29 SNPs estudiados y la antropometría al nacer, descartando el rol de FTO en el estado nutricional fetal. Estudios longitudinales como el de Hardy<sup>10</sup> señalan que el efecto de FTO, en el riesgo de obesidad, se hace evidente a partir de los 7 años, alcanza su máxima expresión alrededor de los 20 años. Esto tiene coherencia con el posible rol de FTO en la conducta alimentaria<sup>6,8,9</sup>.

En un estudio más reciente Mei y colaboradores<sup>19</sup>, en un modelo de regresión lineal, establecen que el peso de nacimiento tiene un efecto significativo en la asociación entre la portación de alelos de riesgo de rs6499640 y rs1121980 con el IMC antes y después de los 18 años.

Nuestro estudio establece que la portación aumenta el riesgo de obesidad infantil en varones chilenos de origen amerindio. La condición de desnutrición neonatal mostró una tendencia a potenciar el efecto del alelo A en varones, aunque no alcanzó significación estadística. Al incluir la condición de desnutrición neonatal en un modelo de regresión logística múltiple, el efecto del alelo A en el riesgo de obesidad infantil no cambió respecto a la estimación cruda. Por primera vez, en este tipo de investigación, definimos la desnutrición neonatal por IPN.

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron la reducción del tamaño muestral original atribuible a la disponibilidad parcial de los datos perinatales de los niños y que la condición de desnutrición neonatal sólo afectaba al 20% de la muestra. Por ello, aunque la magnitud del efecto de la nutrición neonatal en la asociación del alelo A de rs9939609 de FTO con obesidad fue muy importante, el intervalo de confianza fue muy amplio.

## Conclusión

Nuestros resultados no permiten concluir que la desnutrición neonatal potencia la asociación entre el alelo A del SNP rs9939609 de FTO y obesidad infantil, comunicado por otros autores en otras etnias y con otros SNP.

## Referencias bibliográficas

- Loos RJ, Bouchard C. 2008. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev* 9: 246-250.
- Frayling TM. 2007. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 8: 657-662.
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316: 889-894.
- Loos RJ. 2009. Recent progress in the genetics of common obesity. *Br J Clin Pharmacol* 68: 811-829.
- Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. 2007. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 39: 724-726.
- Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CN. 2008. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 359: 2558-2566.
- Riffo B, Asenjo S, Sáez K, Aguayo C, Muñoz I, Bustos P, et al. 2011. FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. *Pediatric Diabetes*.
- Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. 2008. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3640-3643.
- Timpson NJ, Emmett PM, Frayling TM, Rogers I, Hattersley AT, McCarthy MI, et al. 2008. The fat mass and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr* 88: 971-978.
- Hardy R, Wills AK, Wong A, Elks CE, Wareham NJ, Loos RJF, et al. 2010. Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 19: 545-552.
- Barker DJP, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth MEJ. 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298: 564-567.
- Godfrey KM, Barker DJP. 2000. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 71: 1344S-1352S.
- Battaglia FC, Lubchenco LO. 1967. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 71: 159-163.
- Gruenewald P. 1966. Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. *Am J Obstet Gynecol* 94 (8): 1112-1118.
- Hadlock FP, Harrist RB, Martínez-Poyer J. 1991. In utero analysis of growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 181 (1): 129-133.
- Vintzileos AM, Lodeiro JC, Feinstein SJ, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. 1986. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 67 (4): 584-588.
- Yagel S, Zacut D, Igelstein S, Palti Z, Hurwitz A, Rosenn B. 1987. In utero ponderal index as a prognostic factor in the evaluation of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 157 (2): 415-419.
- Mei H, Chen W, Srinivasan SR, Jiang F, Schork N, Murray S, Smith E, So JD, Berenson GS. 2010. FTO influences on longitudinal BMI over childhood and adulthood and modulation on relationship between birth weight and longitudinal BMI. *Hum Genet* 128: 589-596.
- Mei H, Chen W, Jiang F, He J, Srinivasan S, Smith E, Schork N, Murray S, Berenson GS. Longitudinal Replication Studies of GWAS Risk SNPs Influencing Body Mass Index over the Course of Childhood and Adulthood. *PLoS ONE* 7 (2): e31470. doi:10.1371/journal.pone.0031470.
- CDC/NCHS CDC 2000 Growth Charts: United States. <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
- Vintzileos AM, Lodeiro JC, Feinstein SJ, Campbell WA, Weinbaum PJ, Nochimson DJ. 1986. Value of fetal ponderal index in predicting growth retardation. *Obstet Gynecol* 67: 584-588.
- Milad M, Novoa JM, Fabres J, Samamé MM, Aspillaga C. 2010. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr* 81 (3): 264-274.
- López-Bermejo A, Petry CJ, Díaz M, et al. 2008. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1501-1505.
- Barker DJP. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311: 171-174.
- Shaheen SO, Barker DJP. 1994. Early lung growth and chronic airflow obstruction. *Thorax* 49: 533-536.
- Clark PM, Hindmarsh PC, Shiell AW, Law CM, Honour JW, Barke DJP. 1996. Size at birth and adrenocortical function in childhood. *Clin Endocrinol* 45: 721-726.
- Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. 1991. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303: 1019-1022.
- Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark

## Artículo Original

- PMS. 1993. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36: 62-67.
29. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker DJP. 1996. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 814-817.
30. Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. 1997. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum* 56: 17-21.
31. Barker DJP, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CHD. 1993. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 307: 1524-1527.

## Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad

Carla Guzmán P.<sup>a</sup>

### Role of melanocortin receptor 4 in the control of food intake and the development of obesity

*Arquate nucleus, a convergence site of peripheral and central signals, plays a fundamental role in the control of food intake. Orexigenic neurons that secrete neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) and anorexigenic neurons secreting Pro-opiomelanocortin (POMC) are involved in this action. Both groups of neurons respond to peripheral signals such as insulin and leptin and are reciprocally inhibited.  $\alpha$  Type melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ MSH), liberated by POMC neurons, reduces food intake activating melanocortin receptor 4 (MC4R), located in second order neurons of the paraventricular nucleus. NPY/AgRP antagonize the effects of this peptide on MC4R receptors, maintaining an inhibitory tone on  $\alpha$ MHS liberation, mediated by the activation of gabaergic receptors of POMC neurons. The study of these mechanisms will allow the development of new medications, especially MC4R agonists, to reduce nutrient intake.*

**Key words:** Melanocortin 4 receptor, melanocyte stimulating hormone, proopiomelanocortin.

<sup>a</sup>Nutricionista, Magister en Fisiología Humana, Universidad de Concepción. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Sede Concepción.

**Correspondencia a:**

Nta. Carla Guzmán Pincheira  
Escuela de Nutrición y Dietética,  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad San Sebastián, Sede  
Concepción.  
Lientur N° 1457. Concepción, Chile.  
Teléfono: 56-41-2487289  
E-mail: carla.guzman@uss.cl

Recibido: 30-10-2014  
Aceptado: 06-01-2014

### Introducción

La obesidad se ha convertido en un serio problema de salud por la alta prevalencia alcanzada. Una adecuada comprensión de los mecanismos involucrados en la regulación de la ingesta alimentaria constituye la clave para comprender la etiología de esta pandemia. En los últimos años se ha logrado un mayor conocimiento de las vías involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos y de su utilización por el organismo<sup>1</sup>. Dentro de este contexto, la motivación para ingerir alimentos y la percepción de saciedad se encuentran fuertemente gatilladas por señales periféricas, las cuales generan esos efectos gracias a su acción en diversos núcleos hipotálamicos que resultan ser claves en el metabolismo energético y control del apetito, entre ellos el núcleo arqueado<sup>2</sup>, en el que existen poblaciones neuronales que al ser estimuladas generan efectos anorexígenos y orexígenos, POMC y NPY/AgRP respectivamente<sup>3</sup>. En particular, la hormona estimulante de melanocitos tipo alfa ( $\alpha$ MSH), péptido originado a partir de la proopiomelanocortina, es

un agonista del receptor 3 y 4 de melanocortina (MC3R y MC4R) y recientemente se ha evidenciado que mutaciones en MC4R tienen un rol causal en el desarrollo de la obesidad.

Esta revisión tiene como objetivo profundizar en el conocimiento actual de los mecanismos fisiológicos involucrados en el control central y periférico del balance entre ingesta de alimentos y gasto energético que contribuyen a la mantención del peso corporal, con especial énfasis en el rol del receptor MC4R en el desarrollo de la obesidad.

### Control central de la ingesta energética

El control de la ingesta energética es modulado por señales periféricas que conjugan el equilibrio entre la motivación para ingerir un alimento y la percepción de saciedad. La facilidad con que el ser humano decide comer un alimento u otro da testimonio de la eficiencia del sistema nervioso central (SNC) frente al procesamiento de la

## Artículo de Revisión

información, con ayuda de señales visuales y olfatorias. Una estructura cerebral relevante en la coordinación y organización de estas conductas es el hipotálamo, el cual se comporta como un transductor de señales hormonales en respuestas bioeléctricas y viceversa, lo que da lugar a cambios conductuales. Investigaciones de Hetherington en los años 40 demostraron la relevancia de esta estructura cerebral que al ser lesionada en la porción ventral, genera mayores niveles de adiposidad, mientras que el daño en hipotálamo lateral conduce a anorexia e inanición. En el núcleo arqueado (ARC) se sitúan dos poblaciones neuronales<sup>4</sup>, la primera de ellas corresponde a las neuronas liberadoras de proopiomelanocortina (POMC) que al ser estimuladas liberan hormona estimulante de melanocitos tipo alfa ( $\alpha$ MSH), la cual se une con gran afinidad a receptores de melanocortina tipo 3 y 4 (MC3R-MC4R)<sup>5</sup> que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal, lo que da cuenta de su acción anorexígena. Existe además una población de neuronas orexígenas que a través de la liberación del neuropéptido Y y del péptido relacionado a agouti (NPY/AgRP), antagoniza la acción de los receptores de melanocortina, principalmente MC4R. La infusión repetida de NPY y AgRP induce obesidad, confirmando su acción orexígena<sup>6</sup>.

El NPY, molécula de 36 aminoácidos, es considerado en la actualidad una sustancia con gran efecto estimulante del apetito<sup>7</sup>. Actualmente se conocen cinco tipos de receptores de este neuropéptido (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5), destacando Y1 con un papel relevante en la regulación del consumo de alimentos. La administración de este neuropéptido en los ventrículos cerebrales aumenta la ingesta alimentaria, disminuye el gasto energético e incrementa la actividad de las enzimas lipogénicas del hígado y del tejido adiposo, produciendo obesidad<sup>8</sup>. Las neuronas NPY coexpresan otro péptido relevante en la regulación del peso corporal, el péptido AgRP, molécula de señalización paracrina cuya importancia queda de manifiesto al generar su ablación, lo que provoca inhibición de la ingesta de alimentos y como consecuencia disminución del peso corporal<sup>9</sup>.

Por otra parte POMC es un péptido de acción anorexígena, cuya liberación desde neuronas presentes en el hipotálamo genera disminución del peso corporal, producto de la reducción de la ingesta alimentaria<sup>10</sup>. La expresión del receptor de toxina diftérica en neuronas POMC específicamente en ARC seguido de la administración de la toxina diftérica (DT), resulta en un aumento de la ingesta alimentaria a largo plazo y como consecuencia de ello, la generación de obesidad<sup>11</sup>. El clivaje del péptido precursor POMC genera varias subunidades de menor tamaño con actividad biológica entre ellas  $\alpha$ MSH<sup>12</sup>. Esta hormona se une a MC4R en el núcleo paraventricular, dando paso a la respuesta anorexígena.

### Control periférico de la ingesta energética

Las señales que recibe el cerebro respecto a nuestras reservas de nutrientes son claves para la regulación del apetito y se ha demostrado que existen múltiples factores periféricos capaces de modificar la ingesta de alimentos a través de sus efectos directos sobre el SNC. La evidencia sugiere que la señalización de las neuronas melanocortinas regula estos procesos fisiológicos mediante proyecciones procedentes de POMC, las cuales se encuentran en toda la extensión rostrocaudal de ARC<sup>13</sup>. El descubrimiento de la existencia de hormonas que modulan la homeostasis energética ha despertado un gran interés. Algunas de estas hormonas, actuando en el hipotálamo, ejercen efectos moduladores del apetito y saciedad.

La ghrelina es reconocida como “*hormona del hambre*”, debido a que aumenta en condiciones de ayuno fomentando la ingesta de alimentos. Es sintetizada por células oxínticas del estómago<sup>14</sup> y se caracteriza por presentar en su estructura primaria una acilación a nivel de la serina en posición 3, catalizada por la enzima ghrelina acetiltransferasa (GOAT), cuyos sustratos son ácidos grasos de cadena media. Dicha acilación permite que la hormona sea biológicamente activa, siendo esencial para su reconocimiento por los receptores de ghrelina que se encuentran en el hipotálamo, localizados particularmente en neuronas NPY/AgRP. La activación de estos receptores lleva a la estimulación de la ingesta alimentaria. Se ha demostrado que el RNAm que codifica para GOAT aumenta en mucosa gástrica tras un período de restricción alimentaria, datos que se correlacionan con los niveles de ghrelina<sup>15</sup>. Esta hormona responde además a funciones como la palatabilidad y la motivación por la ingesta de alimentos. Tras la administración intracerebroventricular de ghrelina, la ingesta de alimentos y el inicio de ésta aumenta significativamente, sin embargo, este efecto no es dosis dependiente<sup>16</sup>. El contenido de ghrelina en el SNC es bajo, no obstante, por medio de análisis inmunohistoquímico se han identificado neuronas productoras de la hormona en ARC, a pesar de tan mínimas concentraciones pueden tener un papel relevante en la regulación homeostática de la energía<sup>17</sup>. Se ha descrito que la acción de ghrelina puede ser regulada negativamente por GPR83, un receptor huérfano perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Estudios inmunohistoquímicos muestran una gran abundancia de GPR83 en ARC, con una alta expresión en subconjuntos específicos de neuronas en colocalización con el receptor de ghrelina (GHS-R) y el péptido AgRP<sup>18</sup>. Estudios *in vitro* demostraron que el receptor GPR83 heterodimeriza con GHS-R llevando a una disminución de la respuesta a la hormona, apoyando así un

## Artículo de Revisión

posible papel de GPR83 en la regulación de la homeostasis de energía mediante la disminución de la capacidad de la ghrelina de activar a su receptor.

La insulina es otro factor periférico que media la ingesta de alimentos. Se produce en las células  $\beta$  del páncreas y al igual que la leptina, sus niveles plasmáticos son proporcionales a los cambios de la adiposidad, aumentando en los momentos de balance energético positivo y disminuyendo en los negativos<sup>19</sup>. El receptor de insulina se expresa en varias áreas cerebrales<sup>20</sup>, distribuyéndose abundantemente en ARC, colocalizando en alrededor de un 85% con las neuronas NPY, antecedentes que sugieren a esta población neuronal como un posible candidato para la acción de la insulina<sup>21</sup>. Tras el tratamiento con la hormona en diferentes núcleos hipotalámicos se disminuye la ingesta de alimentos, particularmente cuando ésta se administra en ARC<sup>22</sup>. El mecanismo de transducción de señales propuesto para la acción de insulina a nivel de las neuronas hipotalámicas en ARC involucra la activación de la fosfatidil inositol 3 fosfato quinasa (PI3K) que genera fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>) activando a varias enzimas entre ellas a proteína quinasa B (PKB) que fosforila FOXO, un factor represor que se encuentra unido al ADN en regiones promotoras de genes blanco, el cual es liberado para su posterior relocalización en el citoplasma. La regulación de la actividad de FOXO por insulina afecta de manera específica la síntesis de neurotransmisores promoviendo la expresión de POMC e inhibiendo la de AgRP.

La leptina es otra hormona de acción anorexígena, sintetizada principalmente por tejido adiposo, cuya secreción provee una señal retroalimentadora a sus receptores ubicados a nivel hipotalámico. La unión de leptina a su receptor desencadena la autofosforilación del factor de transcripción STAT3, esto se traduce en dimerización y traslocación de STAT3 al núcleo, donde se une a elementos de ADN específicos para modular la transcripción de genes, expresando POMC e inhibiendo AgRP. Sin embargo, el papel de STAT3 no está claro, ya que su inhibición resulta sólo en un ligero aumento de peso<sup>3</sup>. En conjunto, los niveles circulantes de insulina y leptina transmiten información sobre reservas de energía al SNC<sup>23</sup>, no obstante, el significado fisiológico de la acción concomitante de ambas hormonas sobre POMC no está totalmente dilucidado. La supresión del receptor de insulina no afecta el peso corporal, mientras que la supresión de receptor de leptina induce obesidad en el corto plazo<sup>24</sup>. Varios experimentos en la última década han puesto de manifiesto el papel central de la leptina en el peso corporal normal. Los análisis de ratones knockout para el receptor de leptina en cerebro han proporcionado evidencia clara de que la acción de esta hormona en el SNC representa la mayoría de los efectos de la leptina

sobre la energía y la homeostasis de la glucosa<sup>25</sup>. En situaciones de niveles reducidos de leptina, se favorece la expresión de NPY/AgRP, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos; por el contrario, en situaciones de abundancia de reservas energéticas, la estimulación de los receptores centrales de leptina, aumenta la expresión de POMC y una mayor generación de  $\alpha$ MSH, encargándose de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta de alimentos<sup>26</sup>.

### Rol del receptor 4 de melanocortina (MC4R) sobre ingesta energética

La necesidad de sobrevivir del hombre prehistórico generó una adaptación fisiológica que determinó la aparición de tejido adiposo. Estos genes específicos que interactúan con el ambiente son denominados genes ahorradores. Si bien el principal responsable de la obesidad es el ambiente, la especie humana tiene una amplia variabilidad en su susceptibilidad de desarrollar esta patología<sup>27</sup>. En base a ello, se ha observado que la presencia de miembros con obesidad en la familia, sugiere fuertemente la influencia de factores genéticos en la aparición de esta condición. Actualmente la prevalencia mundial de obesidad asociada a mutaciones en MC4R se estima en un 2,5%<sup>28</sup>.

MC4R pertenece a una familia de receptores de membrana acoplados a proteína G y se expresa en núcleos hipotalámicos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y neuronas particulares del núcleo paraventricular<sup>29</sup>. Argumentos a favor de la patogenicidad de estas mutaciones se basan en la frecuencia de mutaciones raras, funcionalmente relevantes en niños y adultos con obesidad severa. La mayoría de las mutaciones puntuales identificadas en MC4R se ubican tanto en extremo intracelular como extracelular. Estos receptores mutados presentan cambios en la unión del ligando, la internalización y localización celular<sup>30</sup>. Existen diversas clases de mutaciones puntuales en MC4R, particularmente dentro del dominio N-terminal, sin embargo, a diferencia de la mayoría de las mutaciones, las originadas en este bucle no muestran ningún defecto en respuesta a  $\alpha$ MSH, no obstante, existe disminución de la actividad constitutiva<sup>31</sup>. La obesidad se genera como resultado de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales, sin embargo, las variantes de orden genético han adoptado gran relevancia, ya que se ha demostrado que contribuyen fuertemente a la aparición de la patología<sup>32</sup>. Han sido estudiadas, en particular, mutaciones en dos receptores de melanocortina, MC3R y MC4R, los cuales están estrechamente involucrados en la génesis de la obesidad. El primero de ellos ha sido implicado en

## Artículo de Revisión

la homeostasis de energía a largo plazo<sup>33</sup>, sin embargo, la evidencia de un papel causal para este receptor en la obesidad humana es escasa. Por esta razón el objetivo prioritario ha sido estudiar la vinculación de MC4R en la etiología de la obesidad mórbida. Investigaciones de asociación del genoma humano han demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en MC4R están altamente asociados con mayor índice de masa corporal (IMC) y adiposidad<sup>34</sup>. Hasta la fecha se han identificado más de 150 mutaciones de MC4R que serían la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos, abarcando alrededor de 0,5% a 6% de los pacientes con obesidad mórbida, considerados éstos como aquellos sujetos con  $IMC (Kg/m^2) \geq 40$ <sup>26</sup>. Estudios que relacionan la obesidad infantil y sus comorbilidades en población hispana proporcionan fuerte evidencia de que la variación genética en MC4R juega un papel funcional en la regulación de la actividad física, el gasto energético y las concentraciones de ghrelina en ayuno<sup>35</sup>. Según datos arrojados por Cole y colaboradores, se establece claramente la preponderancia de los datos reportados en el estudio indicando que los dos alelos raros y más comunes de MC4R tienen efectos sobre los rasgos relacionados con la obesidad, pudiendo también afectar la utilización de glucosa, sensibilidad a la insulina y el metabolismo de lípidos, mientras que variantes comunes cerca de MC4R se encuentran asociados a circunferencia de cintura aumentada y resistencia a insulina. Gran parte de los estudios europeos de asociación han demostrado que las variantes cercanas al gen MC4R (rs17782313 y rs12970134) se relacionan con un mayor riesgo de obesidad, factor preponderante para la aparición de enfermedades cardiovasculares. Se plantea, gracias a la información entregada por los estudios descritos hasta el momento, a MC4R como un gen ahorrador a través de su acción promotora del gasto de energía<sup>36</sup>, destacando su relevancia clínica como blanco farmacológico en el tratamiento de la obesidad<sup>37</sup>.

Muchas de las mutaciones que generan las patologías planteadas en esta revisión, a menudo conducen a una disminución del nivel de expresión en la superficie celular y por tanto, a la pérdida de la función como resultado de un plegamiento incorrecto del receptor. Es común que la mutación se genere en dominios del receptor que no afectan directamente el acoplamiento con la proteína G, por tanto, existe la posibilidad de que ciertas intervenciones puedan restaurar la función de MC4R mediante la corrección del plegamiento y expresión en superficie celular<sup>37</sup>. Por otra parte la infusión de agonistas de MC4R disminuye la ingesta de alimentos, mientras que la inhibición de la actividad del receptor de melanocortina, por infusión de un antagonista, aumenta la ingesta alimentaria<sup>38</sup>. Tras la administración del fármaco BIM-

22493, en monos "*Rhesus Macaques*", la ingesta de alimentos disminuye significativamente en un 35% durante la primera semana de exposición al fármaco. Consistente con la disminución de la ingesta de alimentos, los animales pierden 1 kg en promedio durante las primeras 4 semanas<sup>39</sup>. En relación con la información descrita, se ha demostrado que la administración de agonistas MC4R conduce a supresión del apetito y aumento de la tasa metabólica basal, resultando en una pérdida significativa del peso corporal<sup>40</sup>.

Dentro de este contexto, existen fuertes evidencias que proporcionan información respecto al rol que juegan las mutaciones del gen MC4R en la regulación del gasto energético y las concentraciones de hormonas orexígenas y anorexígenas, apoyando el papel funcional de este receptor en la regulación del peso corporal. El mejor conocimiento de los procesos fisiológicos por los que estas moléculas regulan la ingesta de alimentos, es fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias frente a la obesidad, particularmente en el campo de la farmacología, con el estudio de moléculas de acción agonista sobre MC4R.

## Referencias bibliográficas

- González EJ. 2013. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr* 1: 17-24.
- Kleinridders A, Konner A, Bruning J. 2009. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology* 9: 794-804.
- Sánchez CL, Könnner A, Brüning J. 2010. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Frontiers in Neuroendocrinology* 31: 4-15.
- Tong Q, Ye C, Jones J, Elmquist J, Lowell B. 2008. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci* 9: 998-1000.
- Palma J, Iriarte J. 2012. Regulacion del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Med Clin (Bare)* 2: 70-75.
- Malacara JM. 2004. Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿Al fin un tratamiento a la vista? *Revista de Endocrinología y Nutrición* 12: 188-198.
- Jiménez-Corral C, Morán-Sánchez JC, Navarro H. 2006. Neuropeptidos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 42: 354-359.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443: 289-295.
- Luquet S, Pérez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. 2005. NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates. *Science* 310: 683-685.

## Artículo de Revisión

10. Jordan SD, Konner AC, Bruning JC. 2010. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 67: 3255-3273.
11. Zhan Ch, Zhou J, Feng Q, Zhang J, Lin S, Bao J, et al. 2013. Acute and Long-Term Suppression of Feeding Behavior by POMC Neurons in the Brainstem and Hypothalamus, Respectively. *The Journal of Neuroscience* 8: 3624-3632.
12. Masaki T, Chiba S, Noguchi H, Yasuda T, Tobe K, Suzuki R, et al. 2004. Obesity in Insulin Receptor Substrate-2-Deficient Mice: Disrupted Control of Arcuate Nucleus Neuropeptides. *Obesity Research* 12: 878-885.
13. Williams KW, Elmquist JK. 2012. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci* 10: 1350-1355.
14. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. 2003. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron* 37: 649-661.
15. González CR, Vazquez MJ, López M, Dieguez C. 2008. Influence of chronic under nutrition and leptin on GOAT mRNA levels in rat stomach mucosa. *Journal of Molecular Endocrinology* 41: 415-421.
16. Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S, Cummings DE. 2012. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303: 259-269.
17. Kojima M. 2010. Discovery of ghrelin and its physiological function. *Journal of Medical Sciences* 3: 92-95.
18. Muller TD, Muller A, Yi Ch, Habegger KM, Meyer CW, Gaylinn BD, et al. 2013. The orphan receptor Gpr83 regulates systemic energy metabolism via ghrelin-dependent and ghrelin-independent mechanisms. *Nature* 4: 1-8.
19. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. 2007. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. *Rev Neurol* 45: 672-682.
20. Olivares JR, Arellano AP. 2008. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB* 1: 9-18.
21. Maejima Y, Kohno D, Iwasaki Y, Yada T. 2011. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging* 3: 1092-1097.
22. Figlewicz DP, Bennett JL, Aliakbari S, Zavosh A, Sipols A. 2008. Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: 388-394.
23. Camilleri M. 2009. Peripheral mechanisms in the control of appetite and related experimental therapies in obesity. *Regulatory Peptides* 156: 24-27.
24. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, et al. 2010. Direct Insulin and Leptin Action in Pro-opiomelanocortin Neurons is Required for Normal Glucose Homeostasis and Fertility. *Cell Metab* 4: 286-297.
25. Mesaros A, Koralov SB, Rother E, Wunderlich T, Ernst M, Barsh G, et al. 2008. Activation of Stat3 Signaling in AgRP Neurons Promotes Locomotor Activity. *Cell Metabolism* 7: 236-248.
26. Santos JM. 2009. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Med Chile* 137: 1225-1234.
27. Hussain SS, Bloom SR. 2013. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *International Journal of Obesity* 37: 625-633.
28. Bastarrachea RA, Cole SA y Comuzzie AG. 2004. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin (Barc)* 3: 104-117.
29. Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, Kane JP, Malloy MJ, Pullinger CR, et al. 2009. Association of functionally significant Melanocortin-4 but not Melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large North American case-control study. *Human Molecular Genetics* 18: 1140-1147.
30. Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. 2001. AgRP (83-132) Acts as an Inverse Agonist on the Human-Melanocortin-4 Receptor. *Molecular Endocrinology* 1: 164-171.
31. Srinivasan S, Lubrano-Berthelie C, Govaerts C, Picard F, Santiago P, Conklin B, et al. 2004. Constitutive activity of the melanocortin-4 receptor is maintained by its N-terminal domain and plays a role in energy homeostasis in humans. *J Clin Invest* 114: 1158-1164.
32. Ranadive SA, Vaisse C. 2008. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 37: 733-751.
33. Renquist BJ, Murphy JG, Larson EA, Olsen D, Klein RF, Ellacott KL, et al. 2012. Melanocortin-3 receptor regulates the normal fasting response. *Proc Natl Acad Sci* 23: 1489-1498.
34. Staubert C, Tarnow P, Brumm H, Pitra C, Gudermann T, Gruters A, et al. 2007. Evolutionary Aspects in Evaluating Mutations in the Melanocortin 4 Receptor. *Endocrinology* 148: 4642-4648.
35. Cole SA, Butte NF, Saroja Voruganti V, Cai G, Haack K, Kent Jr, et al. 2010. Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children. *Am J Clin Nutr* 91: 191-199.
36. Xi B, Takeuchi F, Chandak G, Kato N, Pan H, Consortium A, et al. 2012. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia* 55: 2660-2666.
37. Fani L, Bak S, Delhanty P, EFC van Rossum y ELT van den Akker. 2013. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *International Journal of Obesity* 1-7.

## Artículo de Revisión

38. Adan R, Tiesjema B, Hillebrand J, Fleur S, Kas J, Krom M. 2006. The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology* 149: 815-827.
39. Kievit P, Halem H, Marks D, Dong J, Glavas M, Sinnayah P, et al. 2013. Chronic Treatment with a Melanocortin-4 Receptor Agonist Causes Weight Loss, Reduces Insulin Resistance, and Improves Cardiovascular Function in Diet-Induced Obese Rhesus Macaques. *Diabetes Journal* 62: 490-497.
40. Li G, Zhang Y, Wilsey JT, Scarpace PJ. 2004. Unabated anorexic and enhanced thermogenic responses to melanotan II in diet-induced obese rats despite reduced melanocortin 3 and 4 receptor expression. *Journal of Endocrinology* 182: 123-132.

## Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón

Enzo Devoto C.<sup>1</sup> y Lucía Aravena C.<sup>2</sup>

### Hyperprolactinemia and sexual dysfunction among males

*Hyperprolactinemic males usually have a hypoactive libido and less commonly, erectile dysfunction and disturbances of orgasm and ejaculation. Hyperprolactinemia alters the balance between neurotransmitters, neuropeptides and hormones involved in libido and erection, affecting dopaminergic tone. An imbalance between dopamine, that stimulates sexual function and serotonin that inhibits it, is generated. In the central nervous system, hyperprolactinemia inhibits centers controlling sexual desire and erection. At the neuroendocrine level, it decreases GnRH, LH and testosterone pulses, resulting in a hypogonadotropic hypogonadism. Erection is also inhibited peripheral actions of low testosterone and high prolactin levels. There is a disturbance of penile smooth muscle relaxation and of the parasympathetic sacrum-penis reflex arch. In experimental animals, acute hyperprolactinemia hampers the central erection mechanism whereas in chronic conditions, peripheral disturbances also occur. Even correcting low testosterone levels, the adverse effects of hyperprolactinemia on sexual function persist. The use of dopaminergic agonists may achieve normal prolactin and testosterone levels resulting in normal sexual function. Chronic hyperprolactinemia results in progressive deterioration of sexual function and a higher hypothalamic damage that does not respond to clomiphene. In this situation and in the presence of sellar tumors that destroy gonadotrophic cells, there is indication of androgenic replacement maintaining the use of dopaminergic agonists.*

**Key words:** Varón hiperprolactinémico, sexual dysfunction, hyperprolactinemic hypogonadism, Clomiphene.

<sup>1</sup>Endocrinólogo. Clínica privada. Hernando de Aguirre 194 of. 62. Providencia.  
<sup>2</sup>Endocrinóloga. Clínica privada. Nueva Providencia 1881, of. 2205.

**Correspondencia a:**  
Dr. Enzo Devoto C.  
Fax: 222290238.  
E-mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 18-10-2014  
Aceptado: 06-01-2014

### Introducción

La Prolactina (PRL) secretada por el lactotrofo hipofisiario es tónicamente inhibida por Dopamina proveniente del sistema tuberoinfundibular que vía porta hipofisiaria actúa en su receptor D2. Su secreción es estimulada por estradiol, TRH y opioides.

Además de su rol en lactancia, existen receptores cerebrales de PRL en sistema límbico, núcleo arcuato, núcleos del área media preóptica del hipotálamo, etc., y en aparato genital (testículo, próstata, vesículas seminales y pene)<sup>1</sup>.

La PRL se autoregula en condiciones fisiológicas por un circuito de asa corta ejerciendo un feedback positivo sobre Dopamina. Así, ante aumentos transitorios de PRL (Ej. pos orgasmo) el feedback positivo sobre Dopamina normaliza el alza de PRL<sup>2</sup>. En hiperprolactinemia crónica en cambio, disminuye el tono dopaminérgico

y aumenta el serotoninérgico alterándose la respuesta sexual por desbalance entre sus factores estimuladores (Dopamina-Testosterona) e inhibidores (PRL-Serotonina)<sup>2,3</sup> (Tabla 1).

### Causas y mecanismos de hiperprolactinemia

1. Deficiencia de dopamina hipotalámica: tumor, proceso infiltrativo, irradiación, drogas: depletora de Dopamina (Reserpina) e inhibidora de su síntesis (Metildopa).
2. Alteración del transporte de Dopamina por lesión del sistema porta debido a compresión (adenoma no funcionante) o sección del tallo.
3. Bloqueo del receptor D2 del lactotrofo: fármacos (Clorpromazina-Haloperidol Sulpiride-Domperidona-Metoclopramida-Verapamilo-Risperidona-Olanzapina).
4. Estimulación del lactotrofo: aumento de TRH (hipotiroidismo primario), estradiol, opioides; estimulación

## Artículo de Revisión

**Tabla 1. Hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos estimulantes e inhibidores del deseo sexual**

Estimulantes	Inhibidores
Testosterona	Prolactina
Dopamina	Serotonina
Noradrenalina	Opioides
Oxitocina	Endocannabinoides
Melanocortina	GABA

refleja generada en pared torácica incluido el *pearing*.

5. Aumento de Serotonina por inhibición de su recaptación por: Fluoxetina-Paroxetina-Sertralina-Venlafaxina-Bupropion).
6. Disminución del clearance de PRL: insuficiencia renal.
7. Crecimiento tumoral del lactotropo: prolactinoma-acromegalia (somatolactotropinoma).
8. Otros: epilepsia del lóbulo temporal, cirrosis hepática, hipofisitis linfocítica, pseudohiperprolactinemia por macroprolactina<sup>4,5</sup>.

### Epidemiología

Existen cifras variables de prevalencia de hiperprolactinemia en población adulta; Miyai señala 0,4%, correspondiendo 0,17 a varones<sup>6</sup> y Melmed 10 a 20 por 100.000 varones<sup>4</sup>.

#### Diagnóstico de hiperprolactinemia en el varón

Recomendaciones para medición de PRL: extracción venosa en paciente no estresado, 2 a 3 h después del despertar, en ayunas y 24 h previas sin actividad sexual.

Hiperprolactinemia: PRL sobre el límite superior del método, generalmente mayor de 15 ng/ml<sup>4</sup>; sobre 35 ng/ml se considera de importancia clínica o hiperprolactinemia severa<sup>7</sup>.

Ante un valor elevado de PRL, se recomienda una segunda muestra o determinarla en un "pool" de 3 muestras cada 20 min.

#### Clínica de varón con hiperprolactinemia

Disfunción sexual: deseo sexual hipoactivo (100% de los casos); disfunción eréctil (47-80%); trastornos de la eyaculación; ginecomastia (8-30%); galactorrea (5-33%); infertilidad.

Síntomas neuro-oftalmológicos (en macroprolactinoma y macroadenoma no funcionante)<sup>8</sup>.

Si bien esta clínica es frecuente en el varón hiper-

prolactinémico, la hiperprolactinemia no es etiología frecuente en la mayoría de los consultantes por disfunción sexual, correspondiendo al 1,5 a 5%<sup>9-11</sup>; causa deseo sexual hipoactivo en el 2 a 5%<sup>10,12,13</sup> y disfunción eréctil (generalmente asociada a deseo sexual hipoactivo) en el 0,5 a 5,3%<sup>14</sup>. En 216 varones que nos consultaron por disfunción sexual, encontramos como causa a la hiperprolactinemia en el 3,2% de los casos. (Devoto E, Aravena L. Libro de resumen XIV Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo 2003, pág 185). En una población de 117 pacientes estudiados por ginecomastia, en las de causa endocrina no encontramos hiperprolactinemia<sup>15</sup>.

#### Investigación de la causa de hiperprolactinemia

Descartar enfermedad sistémica, endocrinopatía, fármacos y drogas que produzcan hiperprolactinemia.

Solicitar estudio de imagen selar investigando causa tumoral: microadenoma (tumor < 10 mm), macroadenoma (tumor > 10 mm) u otro proceso orgánico selar o supraselar.

Se señala que una PRL sobre 250 ng/ml indica presencia de macroadenoma, aunque microadenoma e hiperprolactinemia inducida por fármaco pueden dar un valor cercano a este. En macroadenoma no funcionante el valor es menor de 100 ng/ml; puede confundirse con macroprolactinoma cuya altísima secreción de PRL altera la determinación de laboratorio, dando cifras de PRL falsamente bajas.

En estos casos se recomienda diluir la muestra al 1%, lo que permite demostrar el valor real elevado de PRL al superarse el efecto gancho<sup>4</sup>.

#### Frecuencia de causas de hiperprolactinemia en el varón

Macroadenoma 70%; microadenoma 15%, no tumoral 11%<sup>8</sup>. Según Vilar: prolactinoma 56%; drogas 14%; macroprolactina 9%; hipotiroidismo 6%, hiperprolactinemia idiopática 4%, etc.<sup>16</sup>

La hiperprolactinemia idiopática es diagnóstico de exclusión de otras causas. Algunos niegan su existencia argumentando la presencia de un microprolactinoma no diagnosticado. En estos casos, en la época inicial del TAC, apareció un 37% de microadenoma durante el seguimiento<sup>17</sup>. Actualmente con técnica de imagen más sensible sólo 10% de la hiperprolactinemia idiopática correspondería a esta causa<sup>4</sup>.

#### Investigación de macroprolactina

Las formas moleculares de PRL son: monomérica de 23 kDa (Little), Big de 50 kDa y macroprolactina (Big-Big) o complejo de PRL-IgG de 150 o más kDa, de baja actividad biológica *in vivo* y de generación extrahipofi-

## Artículo de Revisión

siaria por fenómeno inmunológico. Se recomienda investigarla en hiperprolactinemia asintomática<sup>4</sup>, aunque autores por su alta prevalencia (10 a 46%)<sup>5,18</sup>, recomiendan realizarla en toda hiperprolactinemia utilizando la técnica de precipitación con polietilenglicol (PEG). Un PEG con recuperación de PRL mayor de 40% descarta macroprolactina.

### Terapia médica con agonistas dopaminérgicos (AD)

Objetivos de la terapia: normalizar PRL, recuperar función gonadal, mejorar clínica de hiperprolactinemia. En microprolactinoma lograr su desaparición y mantener remisión pos suspensión de terapia. En macroprolactinoma: reducción de tamaño y eventual desaparición, impidiendo que su efecto masa altere en forma irreversible la función hipofisiaria y genere complicación extrahipofisiaria.

### Mecanismo de acción del AD

Al ligarse al receptor D2 inhibe la adenilciclase disminuyendo la proliferación del lactotrofo, síntesis y liberación de PRL<sup>19</sup>.

1. Bromocriptina de 2,5 a 15 mg al día en 3 dosis debido a su corta vida media, (dosis promedio 7,5 mg). Efectos secundarios: gastrointestinales, hipotensión ortostática, síncope, etc. Existe un 10% de resistencia a la Bromocriptina que se diagnostica cuando alcanzándose la dosis máxima durante 6 meses no se consigue normoprolactinemia.
2. Cabergolina, por su larga vida media se administra en 1 ó 2 dosis semanales de 0,5 a 3 mg. Se considera superior a la Bromocriptina en porcentaje de disminución de la hiperprolactinemia, facilidad de administración y bajos efectos colaterales con menor porcentaje de abandono. Su desventaja es su mayor costo. Ambos fármacos disminuyen el nivel de PRL y hacen desaparecer la sintomatología<sup>19</sup>.

Sería erróneo pensar que obtenido un buen resultado terapéutico con Bromocriptina, éste se deteriorara al cambiar a Cabergolina, a menos que existiera resistencia a esta última<sup>20</sup>.

El descenso de la hiperprolactinemia es progresivo requiriendo hasta 12 meses para normalizarse.

Al suspender el AD luego de un tratamiento prolongado puede ocurrir:

- a) Persistencia de la hiperprolactinemia y reaparición de la sintomatología.
- b) Remisión o mantención de un período prolongado de normoprolactinemia.

c) Recaída.

En hiperprolactinemia idiopática y microprolactinoma, Cabergolina normaliza la hiperprolactinemia en el 92% de los casos vs 80% con Bromocriptina.

Pos suspensión de Cabergolina existe 24% de recurrencia en hiperprolactinemia no tumoral, 32% en microprolactinoma y 43% en macroprolactinoma<sup>19</sup>. Puede también ocurrir remisión espontánea en paciente no tratado<sup>5</sup>.

### Testosterona plasmática en hiperprolactinemia

El 80 a 90% del varón hiperprolactinémico presenta hipotestosteronemia por hipogonadismo hipogonadotrofo y consultan por disfunción sexual (76 a 95%).

Existe un porcentaje de hiperprolactinemia sintomática (descartada la macroprolactina) con Testosterona normal, incluso en micro y macroprolactinoma<sup>9,21,22</sup>.

En nuestra casuística de hipogonadismo hipogonadotrofo encontramos un 6,5% de hiperprolactinemia<sup>23</sup>.

### Fisiopatología del hipogonadismo hipogonadotrofo por hiperprolactinemia

1. Inhibición del GnRH por hiperprolactinemia.
2. Además en macroprolactinoma disminución de la población de gonadotropos hipofisiarios por efecto masa.

La función testicular depende de la pulsatilidad del GnRH y de gonadotropinas, alterada en hiperprolactinemia. Thorner y Besser señalaron hace años que este hipogonadismo hipogonadotrofo no responde al Clomifeno y se recupera con Bromocriptina<sup>24</sup>. Winters y Troen demostraron en varón hiperprolactinémico disminución de la pulsatilidad de LH<sup>25</sup>, restaurándose la LH y normalizándose la hipotestosteronemia bajo administración pulsátil prolongada del GnRH<sup>26</sup>.

Actualmente se destaca el rol estimulador de Kisspeptina sobre neuronas productoras del GnRH. La PRL tiene receptores en neuronas generadoras de Kisspeptina, ejerciendo un efecto inhibitorio sobre su secreción. La hiperprolactinemia bloquearía la estimulación del GnRH mediada por Kisspeptina<sup>27</sup>.

Para el diagnóstico del hipogonadismo hipogonadotrofo adquirido se recomienda la guía de la Endocrine Society<sup>28</sup> que aplicamos modificada para un mayor estudio de sus causas funcionales<sup>23</sup>.

Si no obtenemos recuperación del eje hipotálamo hipófisis testicular (HHT) a los 6 meses de normoprolactinemia sugerimos administrar citrato de Clomifeno, quien regulando el generador de pulsos del GnRH corrige la disfunción hipotalámica del hipogonadismo persistente pese a normalización de la hiperprolactinemia con AD<sup>30</sup>.

## Artículo de Revisión

Por este mecanismo, el Clomifeno logra el mismo resultado en varones con hipogonadismo funcional idiopático reversible<sup>29</sup>.

En microadenoma e hiperprolactinemia idiopática el Clomifeno determina en el 70% de los casos alza de LH y T, no respondiendo un 30%<sup>30</sup>, sugiriendo en ellos una mayor alteración funcional hipotalámica.

En macroprolactinoma por efecto masa se produce insuficiencia gonadotropa, explicando la respuesta negativa al Clomifeno. En ambos casos esta respuesta negativa indica terapia de reemplazo androgénica.

Ante hipogonadismo persistente corregida la hiperprolactinemia se debe evaluar la aparición de otra causa de hipogonadismo, como el hipogonadismo funcional por enfermedad sistémica, fármacos o drogas y el secundario a otras endocrinopatías que pudieran jugar un rol en la no recuperación del eje HHT. La posibilidad de un hipogonadismo hipogonadotropo idiopático de inicio adulto<sup>31</sup> o del hipogonadismo asociado al envejecimiento concomitantes con hipogonadismo por hiperprolactinemia, es difícil de sostener ya que por definición en ambos cuadros debe excluirse hiperprolactinemia.

### Hiperprolactinemia y disfunción sexual masculina

Fases de la respuesta sexual: 1) Líbido o deseo sexual; 2) Excitación: tumefacción, erección peneana, respuesta neurovegetativa y muscular; 3) Orgasmo; 4) Eyaculación; 5) Detumescencia peneana y período refractario<sup>33</sup>.

En este proceso influyen factores anatómicos, funcionales (interacción de neurotransmisores, neuropéptidos, hormonas) y sicosocioculturales.

Existe una estructura neuronal y vías que relacionan distintas zonas del sistema nervioso que participan en estas fases.

La Testosterona tiene un rol organizacional de centros cerebrales y medulares durante la vida intrauterina, completando algunos de ellos su desarrollo al inicio de la pubertad<sup>34</sup>. En la pubertad la Testosterona activa estas estructuras interactuando con neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas estimulantes o inhibitorias del deseo y excitación (Tabla 1).

En el deseo sexual participan corteza cerebral, tálamo óptico, hipocampo, núcleo acumbens, amígdala y otros. Los sistemas dopaminérgicos nigroestriatal y mesolímbico proyectan hacia estas zonas liberando Dopamina que estimula la respuesta sexual y el grado de alerta para captar los estímulos sexuales.

La función cognitiva de la corteza (pensamientos, fantasías) es responsable de la parte sicogénica de la respuesta sexual. El tálamo integra las aferencias sensitivas y sensoriales referentes a sexualidad, siendo importante

en otras especies las aferencias olfatorias (feromonas). El sistema límbico le otorga el componente emocional a los estímulos. El hipocampo y zonas relacionadas con la memoria nos dan un recuerdo positivo o negativo de la experiencia sexual.

El núcleo acumbens estimulado por Dopamina recibe señales que significan recompensa o placer y activa amígdala y lóbulo prefrontal para transformar la libido en excitación.

En la célula piramidal glutaminérgica del lóbulo prefrontal reside la función ejecutiva y la inteligencia emocional (neuronas espejos), jerarquizándose y organizándose la respuesta apropiada frente a una situación. Permite la manifestación de una conducta ante estímulos que dan recompensa o placer e inhibe las conflictivas o riesgosas.

Si este lóbulo da paso a mensajes químicos generados por el deseo sexual, se activa la amígdala que por su vía eferente (estría terminalis y su núcleo del lecho) estimula la zona anterior preóptica del hipotálamo y los núcleos neurovegetativos y motores iniciándose la etapa de la excitación<sup>35</sup>.

En el hipotálamo anterior existe en animales inferiores el núcleo sexual dimórfico y en humanos los núcleos intersticiales o INH. Estos núcleos son estimulados por Testosterona y Dopamina; sus conexiones inducen liberación de oxitocina en los núcleos supraóptico y paraventricular. La oxitocina por vía neurovegetativa estimula el centro parasimpático sacro S2-S4 generando la erección central.

La vía nerviosa parasimpática y el nervio pudendo establecen un arco reflejo entre S2-S4 y el pene, siendo responsables de la erección refleja<sup>36,37</sup>.

Las terminaciones nerviosas en el endotelio arterial y en los sinusoides del cuerpo cavernoso, estimulan la óxido nítrico sintetasa produciendo óxido nítrico y cGMP que relajan la musculatura lisa arterial y sinusoidal iniciando la erección<sup>36</sup>.

La Testosterona activa la síntesis de óxido nítrico sintetasa y el trofismo de los tejidos peneanos, favoreciendo la respuesta vascular e inhibiendo la síntesis de tejido fibroso en la trabécula. Este hecho explicaría el rol local además del central de los andrógenos en la erección<sup>37</sup>.

La Tabla 2 sintetiza la acción fisiológica y fisiopatológica de la PRL sobre la función sexual basados en estudios animales y humanos<sup>2</sup>.

### Disfunción sexual en el varón hiperprolactinéxico

La hiperprolactinemia produce:

1. *Deseo sexual hipoactivo*: Ausencia persistente de fan-

- tasía, pensamiento y deseo de actividad sexual.
2. *Disfunción eréctil*: Incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para una actividad satisfactoria.
  3. *Trastorno de eyaculación*.
  4. *Trastorno del orgasmo*: anorgasmia.

Nos referiremos al rol de la hiperprolactinemia en deseo sexual hipoactivo y disfunción eréctil<sup>33</sup>.

Antiguamente se consideraba que el 90% de la disfunción eréctil era de causa sicogénica derivándose inicialmente al especialista de salud mental<sup>39</sup>; criterio actualmente modificado ya que un 25% es psicogénica, 25% orgánica y el resto mixta<sup>36</sup>.

### ¿Cómo la PRL produce disfunción sexual?

Testosterona y Dopamina juegan un rol estimulador en deseo sexual y erección, y la PRL inhibitorio, existiendo sus receptores en encéfalo, médula espinal y pene. La hiperprolactinemia impide la acción dopaminérgica en estas estructuras que participan en la respuesta sexual, estableciéndose un desbalance Dopamina/Serotonina, predominando la acción inhibitoria de esta última.

El déficit de Testosterona del hipogonadismo hipogonadotropo por hiperprolactinemia y la misma hiperprolactinemia, actúan conjuntamente en la etiología de la disfunción sexual.

La hiperprolactinemia ejerce una acción inhibitoria más potente que el estímulo de Testosterona sobre la sexualidad. Hace años Carter señaló que no mejoraba la disfunción sexual administrando Testosterona en presencia de hiperprolactinemia no corregida<sup>40</sup>.

La PRL por acción directa altera deseo y excitación sexual actuando tanto a nivel central como periférico. En disfunción eréctil inhibe el mecanismo de la erección sicogénica o central y tiene un efecto peneano impidiendo el aumento de la óxido nítrico sintetasa alterando la res-

puesta vascular<sup>2</sup>.

La hiperprolactinemia aguda afecta la función eréctil en forma diferente que la crónica.

Observamos en un varón hiperprolactinémico<sup>41</sup> un deterioro progresivo de la función sexual, iniciándose como deseo sexual hipoactivo, agregándose posteriormente disfunción eréctil central y finalmente periférica. La disociación entre erección central y periférica se ha comunicado también en secciones medulares que respetan la zona lumbosacra y bajo acción de fármacos (fluoxetina)<sup>42</sup>.

En experimentos en ratas, la hiperprolactinemia aguda altera la erección central manteniendo la periférica<sup>43</sup> y la crónica lleva a un compromiso de ambas<sup>44</sup>. Este modelo experimental podría explicar el deterioro progresivo de la disfunción sexual de este paciente.

Debe investigarse el rol de la hiperprolactinemia en disfunción sexual, ya que constituye una causa tratable de problemas que afectan severamente la vida personal y de pareja.

### Referencias bibliográficas

1. Ben-Jonathan N, La Pensee CR, La Pensee EW. 2008. What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev* 29: 1-41.
2. Galdiero M, Pivonello R, Grasso L, Cozzolino A, Colao A. 2012. Growth hormone, prolactin and sexuality. *J Endocrinol Invest* 35: 782-794.
3. Suchecki D, Tiba PA, Machado RB. 2012. REM sleep rebound as an adaptive response to stressful situations. *Front Neurol* 2: 3-41.
4. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. 2011. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 273-288.
5. Vilar L, Fleseriu M, Bronstein M. 2014. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 58: 9-22.
6. Miyai K, Ichihara K, Kondo K, Mori S. 1986. Asymptomatic hyperprolactinaemia and prolactinoma in the general population-mass screening by paired assays of serum prolactin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 25: 549-554.
7. Maggi M, Buvat J, Corona G, Guay A, Torres L. 2013. Hormonal causes of male sexual dysfunction and their management: hyperprolactinemia, Thyroid disorders, GH disorders and DHEA. *J Sex Med* 10: 661-677.
8. Walsh JP, Pullan PT. 1997. Hyperprolactinemia in males: a heterogeneous disorder. *Aust N Z J Med* 27: 385-390.
9. Buvat J, Lemaire A, Buvat-Herbaut M, Fourlinnie JC, Racadot A, Fossati P. 1985. Hyperprolactinemia and sexual function in men.

**Tabla 2. Factores estimulantes e inhibitorios de la erección mediante la relajación y contracción de la musculatura lisa de arteria cavernosa y trabécula del cuerpo cavernoso**

Estimulantes (relajación)	Inhibitorios (contracción)
Acetilcolina	Noradrenalina (receptores alfa)
Óxido nítrico	Neuropéptido Y
c GMP	Endotelina
VIP	Prostaglandina 2 alfa
Testosterona	Prolactina
Prostaglandina E1	

## Artículo de Revisión

- Horm Res 22: 196-203.
10. Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Ricca V, Balercia G, et al. 2007. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. *J Sex Med* 4: 1485-1493.
  11. Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. 2007. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. *Lancet* 369: 597-611.
  12. Leonard M, Curtis JN, Morales A. 1989. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *J Urol* 142: 992-994.
  13. Buvat J, Lemaire A. 1997. Endocrine screening in 1,022 men with erectile dysfunction: clinical significance and cost-effective strategy. *J Urol* 158: 1764-1767.
  14. Venetikou MS, Lambou T, Gizani D. 2008. Hyperprolactinaemia due to hypothalamic-pituitary disease or drug-induced in patients with erectile dysfunction. *Andrologia* 40: 240-244.
  15. Devoto CE, Madariaga AM, Aravena L, Lioi CX. 2007. Etiología de la ginecomastia: Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
  16. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro RJr, et al. 2008. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest* 31: 436-444.
  17. Pontiroli AE, Falsetti L. 1984. Development of pituitary adenoma in women with hyperprolactinaemia: clinical, endocrine, and radiological characteristics. *Br Med J* 288: 515-518.
  18. Glezer A, Bronstein MD. 2012. Approach to the patient with persistent hyperprolactinemia and negative sellar imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2211-2216.
  19. Guillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A. 2006. Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27: 485-536.
  20. Iyer P, Molitch ME. 2011. Positive prolactin response to bromocriptine in 2 patients with cabergoline-resistant prolactinomas. *Endocr Pract* 17: 55-58.
  21. De Rosa M, Zarrilli S, Vitale G, Di Somma C, Orio F, Tauchmanova L, et al. 2004. Six months of treatment with cabergoline restores sexual potency in hyperprolactinemic males: an open longitudinal study monitoring nocturnal penile tumescence. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 621-625.
  22. Buvat J. 2003. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *In J Impot Res* 15: 373-377.
  23. Devoto E, Aravena L, Madariaga M. 2012. Motivos de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo masculino. Elevada frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo funcional del adulto. *Rev Chil Endocrinol diabetes*; 5: 163-171.
  24. Thorner MO, Besser GM. 1974. Long-term treatment of galactorrhea and hypogonadism with bromocriptine. *Br Med J* 2: 419-422.
  25. Winters SJ, Troen P. 1984. Altered pulsatile secretion of luteinizing hormone in hypogonadal men with hyperprolactinemia. *Clin Endocrinol* 21: 257-263.
  26. Bouchard P, Lagoguey M, Brailly S, Schaison G. 1985. Gonadotropin-releasing hormone pulsatile restores luteinizing hormone pulsatility and normal testosterone levels in males with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 258-262.
  27. Kaiser UB. 2012. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. *J Clin Invest* 122: 3467-3468.
  28. Bhasin S, Cunningham G, Hayes FG, Matsunoto A, Snyder P, Swerdloff RS, et al. 2010. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*; 95: 2536-2559.
  29. Devoto E, Aravena L. 2008. Hipogonadismo hipogonadotropo funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón. *Rev Int Androl* 6: 89-96.
  30. Silicani R, Abucham J. 2008. Recovery of persistent hipogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 161: 163-169.
  31. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF Jr. 1997. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism—a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 336: 410-415.
  32. Devoto E, Aravena L. 2013. Andropausia. En: de la Parra I, Cortolozzi M eds. *Endocrinología ginecológica*. Buenos Aires, Journal 287-294.
  33. Kandel FR, Kousa V, Swerdloff RS. 2001. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocr Rev* 22: 342-388.
  34. Gorski R. 1995. Pharmacology, Biology and Clinical Applications of Androgen. In Bhasin S ed. *Androgens and sexual differentiation of the brain*. New York, Wiley liss Inc, p 159-168.
  35. Pfaus JG. 2009. Pathways of sexual desire. *J Sex Med* 6: 1506-1533.
  36. Sáenz de Tejada I. Erectile dysfunction. Pathophysiology. In Lue T, Giuliano F, Khoury S, Rosen S, eds. 2004. *Clinical Manual of Sexual Medicine. Sexual Dysfunctions in Men*. Birmingham UK. Health Publications Ltd, p. 22.
  37. Schober JM, Pfaff D. 2007. The neurophysiology of sexual arousal. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 21: 445-461.
  38. Traish A, Guay AT. 2006. Are androgens critical for penile erections in human? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex med* 3: 382-407.
  39. Condra M, Morales A, Harris C, Daicar A, Surridge D. 1990. Impotence and the MMPI: Where did we go wrong? *Int impot Res* 2: 167-174.
  40. Carter J, Tyson J, Tolis G, Van Vliets S, Faiman CH, Friesen H. 1978. Prolactin secreting tumors and hypogonadism in 22 men. *N Engl J Med* 299: 847-852.

## Artículo de Revisión

41. Devoto E, Madariaga M, Aravena L. 2014. Hiperprolactinemia funcional idiopática en el varón. Efecto de la hiperprolactinemia en la función sexual a propósito de un caso con 29 años de seguimiento. *Rev Int Androl* 12: 112-116.
42. Csokaa A, Bahrck A, Mehtonen O. 2008. Persistent sexual dysfunction after discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Med* 5: 227-233.
43. Rehman J, Christ G, Alyskeyw CZ, Kerr E, Melman A. 2000. Experimental hyperprolactinemia in a rat model: alteration in centrally mediated neuroerectile mechanism. *Int J Impot Res* 12: 23-32.
44. Aoki H, Fujioka T, Matsuzaka J, Kubo T, Nakamura K, Yasuda N. 1995. Suppression by prolactin of the electrically induced erectile response through its direct effect on the corpus cavernosum penis in the dog. *J Urol* 154: 595-600.

## Ética, Humanismo y Sociedad

# Que vuelva el principito. Preguntas y valores

José Carlos Bermejo

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

## To return the little prince

**E**l otro día tuve la dicha de acompañar a una familia cristiana durante varios momentos de la agonia de la esposa-madre-abuela de los presentes. Fue una dicha, digo, porque pude apreciar el valor de vivir en clave de amor, de esperanza, de fe. En varios momentos, a ritmo casi de la apnea de quien vivía sus últimas horas, dados de la mano en torno a la cama, oramos con gran sencillez y expresamos en voz alta lo que habitaba en nuestro corazón.

En otro núcleo familiar, sospecho que no habría escuchado más que la lamentación para la larga duración de aquella situación, una intolerancia al proceso y al dinamismo de la espera, en contemplación del misterio.

No soy partidario de la cantinela que escucho con frecuencia: “se han perdido los valores”. No. No creo que se hayan perdido. En algún sitio están. Es probable que necesitemos una provocación para que su manifestación explícita, su impregnación de la realidad de manera efectiva, se haga luminosa y transformadora. Es probable que necesitemos algún Principito, como el de Saint Exupéry, que sea capaz de rescatar con sencillez las preguntas que atraen los valores.

### Las preguntas

Una de las experiencias desagradables de la estación de la enfermedad precisamente, es ver a los profesionales o voluntarios que quieren entablar relaciones de ayuda, convertidos en comisarios de investigación que acribillan a preguntas inoportunas, moralizantes o curiosas, irrespetuosas del ritmo y protagonismo de quien tendría que marcar la pauta del encuentro.

Ahora bien, en los tiempos que corren, entre el estilo interrogatorio y el *laisser-faire* que puede llevar a un silencio no elocuente, pueden encontrarse las preguntas mayéuticas evocadoras de los valores.

El Principito, en su sabiduría aparentemente ingenua, formalmente casi infantil, pero radicalmente profunda,

nunca renunciaba a una pregunta, una vez que la había formulado. Una clara curiosidad le permite “viajar” por los planetas. El principito goza del conocimiento, de la relación que le permite descubrir personas y cosas nuevas. El principito se interesa por las razones últimas que ponen en ridículo muchas conductas superficiales. El principito desvela así los valores más genuinamente humanizadores y capaces de poner sentido a la cotidianidad de la diversidad de situaciones encontradas.

No se cansará de repetir que “las personas grandes son muy extrañas”, mostrando así que la racionalidad científico-técnica, productiva, (planeta del astrónomo), el afán de poder (planeta del rey), la evasión del bebedor “para olvidar que es bebedor” (planeta del bebedor), la vanidad de la búsqueda de las alabanzas (planeta del vanidoso), la ausencia de preguntas sobre el porqué del poseedor de las estrellas, la poca valoración de lo efímero por serlo, aunque sea hermoso (el geógrafo), todo ello es cuestionado desde la sana ingenuidad que busca la verdad.

Necesitamos *principitos* en los procesos de relación de ayuda, que encuentren las preguntas clave, las preguntas “llave” para provocar el emerger de lo realmente importante, de las perlas de valor que se dan cita también en la estación del sufrimiento, de la enfermedad, de la crisis. Necesitamos principitos que medien en medio del misterio, para desvelar las posibilidades de sentido y de valor.

### Fankl y los valores

El conocido y generosamente citado Viktor Fankl, psiquiatra vienés que pasó por los campos de concentración nazi, en su obra “el hombre en busca de sentido”, dice: “éramos incapaces de captar la auténtica realidad de nuestra condición y se nos escapaba el significado de los acontecimientos”. ¿Qué sentido tenía vivir en aquellas circunstancias? Es la pregunta que -con su principito interior- consigue formular para desvelar la luz que ilumine

## Ética, Humanismo y Sociedad

la oscuridad del sufrimiento y no permitir que la desesperanza acabe dando color a la vida.

En efecto, Frankl elabora una tesis sobre los valores que dan sentido a la vida.

Primero, los valores creativos. Segundo, los valores de relación y experiencia, y tercero, los valores de actitud. Por ejemplo, un enfermo vivió sucesivamente estos tres valores de forma singular. Era un diseñador de publicidad; al diseñar anuncios vivía los valores creativos. Sufrió un tumor en la parte alta de la columna vertebral: ya no pudo ejercer su profesión ni, por tanto, esos valores creativos.

En el hospital, se entregó a la lectura de buenos libros, se deleitaba oyendo música escogida y animaba a otros pacientes: entonces pasó a experimentar los valores vivenciales, es decir, daba un sentido a su vida acogiendo ese segundo tipo de valores.

Finalmente, su parálisis progresó tanto que ya no fue capaz de leer, ni aguantar los auriculares. La víspera de su muerte, y sabiendo perfectamente lo que le aguardaba, el enfermo rogó que le pusieran la inyección de medianoche: para que no se molestaran en levantarse a la mitad de la noche. Este hombre, en las últimas horas de su vida, no se preocupaba de sí mismo, sino de los demás. Fue su forma de encarnar los valores de actitud.

Para Frankl, el ser humano es libre y posee la capacidad de elegir... El ser humano se halla sometido a ciertas condiciones biológicas, psicológicas y sociales, pero dependerá de cada persona, el dejarse determinar por las circunstancias o enfrentarse a ellas.

La última de las libertades humanas, la más honda, es la elección de la actitud personal que uno decide adoptar frente al destino, para decidir el propio camino.

### Cómo comunicar los valores

Una preocupación universal es cómo trabajar para que los valores se encarnen en nuestro alrededor, en los jóvenes, en los mayores, para que impregnen el modo de trabajar, de cuidarnos recíprocamente, para que humanicen.

Los valores tienen una vía de acceso privilegiada por ósmosis, por diferencia de concentración. Es decir, son interiorizados especialmente cuando son experimentados. Por eso no me apunto a quien se lamenta porque “se han perdido los valores”. Me apunto a quien se compromete a trabajar porque los valores se expresen de forma actualizada en los contextos y tiempos en que nos movemos.

Porque los valores son más bien transculturales, transubjetivos, transhistóricos. Mirados así, nos sentiremos mucho más comprometidos a testimoniar los valores que a evocar nostálgicamente realidades que, en el fondo nunca existieron.

Lo que en verdad necesitamos es un cambio radical en nuestra actitud hacia la vida. Tenemos que aprender por nosotros mismos y, después, enseñar a los desesperados, que en realidad no importa lo que esperamos de la vida, sino qué espera la vida de nosotros. Frankl dirá: “Nuestra generación es realista, pues hemos llegado a saber lo que realmente es el hombre. Después de todo, el hombre es ese ser que ha inventado las cámaras de gas de Auschwitz, pero también es el ser que ha entrado en esas cámaras con la cabeza erguida y el Padre Nuestro o el Shema Yisrael en sus labios”.

Que vuelva el Principito con sus preguntas, que impregne los espacios de vida, de adversidad, de sufrir y morir. Cualificaremos también así las relaciones de ayuda.

## Historia de la Endocrinología

### Frederick William Pavy (1829-1911)

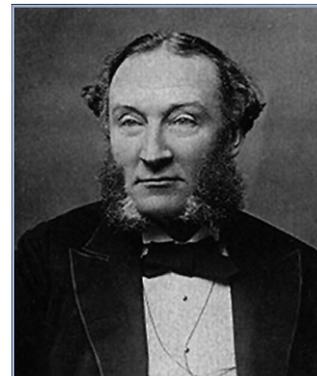
**F**rederick William Pavy nació en Wroughton, Wiltshire el 29 mayo 1829 y fue un destacado médico y fisiólogo británico quien describió la Enfermedad de Pavy o un tipo de albuminuria fisiológica cíclica o recurrente.

Recibió su educación preliminar en la Escuela Merchant Taylors e ingresó al Hospital Guy de 1847. Después de cinco años, se graduó en la Universidad de Londres, allí trabajó con Richard Bright en el estudio de la enfermedad renal o insuficiencia de Bright. Se graduó como Medical Bachelor y Medical Doctor con honores en todas las materias y recibió la medalla de oro en medicina. Posteriormente, se trasladó a París, donde conoció a Claude Bernard con quien mantuvo varias discrepancias en la forma de enseñar la fisiología. Se convirtió en Profesor de Anatomía en el Hospital Guy en 1854 y de Fisiología en 1856.

Se le describe como un experto en diabetes, y pasó casi 20 años tratando de refutar la teoría del ciclo metabólico-glucógeno glucosa de Claude Bernard. Su artículo publicado en el año 1882 titulado “Investigaciones sobre la naturaleza y el tratamiento de la diabetes” fue por muchos años considerado una guía clínica de la enfermedad.

La mayoría de las publicaciones científicas del Dr. Pavy tienen que ver con el metabolismo de los hidratos de carbono en distintos aspectos. Si bien, sus hipótesis iniciales no fueron del todo correctas y opuestas a lo propuesto por Claude Bernard que centró su hipótesis en el control hepático del glicógeno, fue este efervescente ambiente científico el que permitió avances notables en el metabolismo de los hidratos de carbono. Una de sus contribuciones en este aspecto fue la descripción de la fisiología renal que según su descripción “actuaba como un filtro que permitía a muchas sustancias difusibles en la sangre, tales como urea y dextrosa, pasar a la orina, situación menos evidente para las proteínas” (Metabolismo de Carbohidratos y Diabetes, 1906).

Tal vez el más sorprendente de sus descubrimientos en el campo de la bioquímica fue el reconocimiento de los



grupos de hidratos de carbono asociados a proteínas. La teoría inicial de la naturaleza glucosídica de las proteínas fue muy llamativa en sus inicios y gatilló la descripción de una multiplicidad de glucoproteínas. Aunque muchos de sus puntos de vista fueron poco ortodoxos y resultaron equivocados, este entusiasmo en las investigaciones experimentales ejerció una influencia notable en generaciones de fisiólogos. Entre sus contribuciones a la fisiología y química también debe mencionarse el método para la estimación cuantitativa de azúcar reductor por medio de prueba cúprico amoniacal de Pavy.

En el tratamiento de la diabetes, el Dr. Pavy estudió diversos tipos de dietas que pudieran ser más palatables y convenientes para el diabético. Uno de sus puntos cruciales fue la descripción a través de este tipo de dietas con distintos tipos de carbohidratos y dietas libres para la descripción de dextrosas en orina y cómo mantener la orina libre de dextrosas (glucosuria). Fue uno de los primeros en comprender y describir la importancia de la serie de acetonas eliminadas especialmente en las etapas agudas de la enfermedad.

Fue nombrado presidente de la Sociedad Médica y Quirúrgica de Londres en 1893 y Presidente de la Sociedad Patológica de Londres ese mismo año. Él fue presidente de la Real Sociedad Médica y Quirúrgica en 1893 y Presidente de la Asociación para el Avance de la Investigación Científica y Presidente de la Comisión Nacional de Congresos Médicos Internacionales hasta su muerte el 19 de septiembre de 1911. Él logró una alta reputación para el tratamiento de la diabetes en Europa y América.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
Editor

## Significación estadística vs significación clínica

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.

### Statistical significance versus clinical significance

El diseño de un estudio, la interpretación y presentación de informes a menudo ignoran la distinción entre significación clínica y significación estadística.

La significación estadística se refiere a si el valor de una prueba estadística excede o no algún nivel especificado de antemano. Mientras que la significación clínica se refiere a la importancia médica de un hallazgo. Las dos significaciones, a menudo están de acuerdo, pero no siempre. El ejemplo más claro implica un estudio (observacional o experimental) que tiene un gran número de participantes, allí pueden observarse pequeñas asociaciones entre la exposición y la enfermedad o condición (en el caso de los estudios observacionales) o las diferencias entre intervenciones (en el caso de los estudios de intervención) que sean estadísticamente significativas. Si estas asociaciones o diferencias son clínicamente significativas dependen de la gravedad de la condición que está siendo estudiada, de la prevalencia de la condición, y los otros beneficios o riesgos de la intervención.

Un efecto de la intervención mostrado por un ensayo clínico para ser estadísticamente significativo y en la dirección del beneficio, pero de pequeña magnitud, puede ser clínicamente significativo si la intervención es relativamente no tóxica, fácil de administrar y útil para una condición que es de importancia para la salud pública.

Por el contrario, el efecto de la intervención puede ser estadísticamente superior al control, pero puede no ser clínicamente significativo si la intervención tiene efectos adversos inaceptables.

Muchas veces, una combinación de eventos clínicos es utilizada como el resultado primario del estudio. El resultado puede ser estadísticamente significativo. A menos que la combinación de resultados tenga sentido científico o clínico, sin embargo, no será clínicamente relevante o significativa, ya que el resultado combina eventos que presumiblemente reflejen un mecanismo de acción común de una intervención o un factor de riesgo o permita a un clínico para resumir fácilmente el efecto de la intervención o un factor de riesgo.

Por otra parte, la valoración de la evidencia a través de p-values, puede ser muy riesgosa y atentar contra el buen criterio, sobre todo cuando se está en presencia de una escasa evidencia, debido a que la casuística es difícil de conseguir (dolencias raras como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Como tradicionalmente se usa como nivel de significación el 5%, ¿qué ocurre si en una serie clínica de tamaño 10 pacientes se observan 7 éxitos de tratamientos y 3 fracasos? la evidencia a favor del éxito tendría un p-value igual a 0,1030, por lo tanto, no hay evidencia estadística para tratar, sin embargo, el buen criterio indicaría que es mejor tratar dado que se han observado más éxitos que fracasos.

Personalmente, me gustan las siguientes frases:

- Algunos usan las estadísticas como el ebrio usa los faroles: para apoyo más que para la iluminación.
- La única certeza que se puede obtener es una probabilidad razonable.
- Las estadísticas no son sustitutas del juicio.

## Calendario Cursos y Congresos

### Curso de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 16 y 17 de abril de 2015.  
Lugar: Auditorio del Servicio de Salud, Coyhaique.  
Directores: Dra. Carmen Gloria Aylwin y  
Dra. Carmen Toro.

### Curso Internacional de Resistencia a la Insulina

Fecha: 19 y 20 de junio de 2015.  
Lugar: Hotel Intercontinental Santiago.  
Directores: Dra. Verónica Araya Q. y  
Dr. Felipe Pollak C.

### Simposio Internacional de Endocrinología y Oncología Suprarrenal

Fecha: 28 y 29 de agosto de 2015.  
Lugar: Por definir.  
Directores: Dra. Soledad Hidalgo y  
Dr. René Baudrand.

### XXVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 22 al 24 de octubre de 2015.  
Lugar: Centro de Eventos Suractivo, Concepción.  
Secretario Ejecutivo: Dr. Carlos Stehr G.

### Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** – European Thyroid Association  
[www.eurothyroid.com](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)
- **EAN M** – 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)

### Encuentro de SOCHED con empresas farmacéuticas

Una reunión informativa con representantes de la industria farmacéutica acerca del programa de actividades para el año 2015, sostuvo el nuevo directorio de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, SOCHED, encabezado por el Dr. Jorge Sapunar.

El encuentro se llevó a cabo el viernes 21 de noviembre en el auditorio de la Sociedad Médica de Santiago y contó con la presencia de la Dra. Carmen Gloria Aylwin, Vicepresidenta, el Dr. Iván Solís, Secretario General, Dra. Paula Rojas, Tesorera y el Dr. Gilberto González, Past President.

En la oportunidad, el Dr. Sapunar agradeció la colaboración de la industria farmacéutica durante el año 2014 e instó a los representantes a continuar haciéndolo el próximo año, a través de las actividades científicas programadas. Al respecto, destacó el Curso de Endocrinología y Diabetes que se realizará en Coyhaique que dirigirán las Dras. Carmen Gloria Aylwin y Carmen Toro.

El Curso Internacional de Resistencia a la Insulina, uno de cuyos directores, la Dra. Verónica Araya, hizo una presentación a los asistentes.

Además del I Simposio Internacional de Endocrinología y Oncología Suprarrenal, presentado por el Dr. René Baudrand y finalmente el XXVI Congreso SOCHED que se efectuará en Concepción en el mes de octubre de 2015.

En esta ocasión, el Dr. González en su calidad de Past President de SOCHED, reiteró lo agradecimientos a los representantes de la industria farmacéutica en el período que le correspondió ejercer el cargo.

La reunión culminó con un refrigerio en el Jardín de Invierno de la Sociedad Médica de Santiago.

### Con cena de camaradería se efectuó última reunión de Directorio 2014

La última reunión de Directorio del año 2014 y la primera presidida por el nuevo presidente de la SOCHED Dr. Jorge Sapunar se efectuó el jueves 11 de Diciembre con una grata cena de camaradería. En la actividad participaron junto a la directiva, los antiguos y nuevos integrantes del directorio, los directores de los cursos efectuados durante el año 2014, y los secretarios ejecutivos de los Congresos 2014 y 2015.

En la oportunidad junto con ratificar al nuevo directorio recientemente elegido en Asamblea General, se hizo entrega de certificados y galvanos en reconocimiento a su labor a los ex directores, directiva saliente, y a los directores de cursos por su apoyo en estas importantes actividades de actualización y difusión de la SOCHED.

Así mismo el Dr. Sapunar, despidió de sus actividades en el Directorio al past presidente, Dr. Néstor Soto, haciéndole entrega de un galvano y un presente por su entrega a la SOCHED. El Dr. Soto tuvo emotivas palabras al recordar que con esto terminaban 20 años de ininterrumpida actividad en la Sociedad. Señaló que desde su ingreso en el año 1994 se integró activamente a distintas actividades: organización de jornadas, cursos, congresos, secretario general, endocrinoticias (órgano oficial de difusión de la Sociedad hasta el 2005, en que se publicaban noticias de socios, casos clínicos, eventos científicos, etc) y finalmente en la presidencia de nuestra Sociedad. Destacó como ha crecido esta Sociedad en los últimos años, la cada vez mayor cantidad de asistentes a los congresos y de la importancia de integrar a los jóvenes que se están iniciando en esta especialidad. Finalmente, afirmó que si bien termina una etapa estará siempre dispuesto a seguir colaborando con el actual y futuros presidentes.

## Obituario

### Dr. Juan Carlos Tapia González 1939-2015

**E**l 3 de enero del año en curso falleció en un accidente automovilístico el Dr. Juan Carlos Tapia G., quien fuera nuestro compañero de trabajo y amigo por tantos años en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios.

Nos dejó fiel a su carácter, sin aviso previo, para no molestar o tal vez para que no pudiéramos penetrar su entorno y ni siquiera acompañarlo en su sepelio. Nos enteramos al leer las defunciones dos días después, lo que atribuimos a un alcance de nombre, al no aparecer el Dr. que generalmente antecede al de los médicos.

Tengo el triste privilegio de escribir este obituario por el agradecimiento y afecto que le tenía y por haber compartido con él más de treinta años de nuestras vidas. Lo recibí en 1971 en la Unidad de Diabetes, donde llegó invitado por nosotros junto a su amigo y compañero del colegio Luis Campino y luego en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Dr. Hernán García Valdés, hasta su retiro.

El Dr. Tapia fue un brillante alumno durante sus doce años escolares, donde ya se mostraba tímido, reservado, introvertido, sencillo, poco sociable, tal vez características de su condición de hijo único muy protegido. Una vez realizados sus estudios de medicina ingresó al Hospital Barros Luco Trudeau (1965-1971), donde recibió una sólida formación en Medicina Interna.

Su incorporación a nuestra Unidad de Diabetes coincidió con una renovación casi total del equipo profesional, lo que dio origen a su época de oro en cuanto a publicaciones, docencia y relaciones internacionales en la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y en la Federación Internacional de Diabetes (FID).

En la Unidad fue enormemente querido por todos, pacientes, profesionales y auxiliares, por su carácter conciliador, tranquilidad y excelente compañero de trabajo que se daba tiempo para todo. Tenía un fino sentido del humor, nunca se enojaba, se podía escuchar su risa melodiosa cuando estaba con su amigo Hernán García.

Poco amante de las jerarquías, pese a ser tremendamente respetuoso, cumplidor de sus obligaciones –muchas veces autoimpuestas– nunca se atrasaba ni faltaba al hospital, llegando al extremo de asistir enfermo y febril. Había que echarlo. Nunca buscó cargos ni honores, pero por acuerdo unánime de los miembros de la Unidad tuvo que aceptar la posición de Jefe (1986-1991). Pienso que el personal nunca ha tenido un jefe más querido y respetado.

El Dr. Tapia de clara inteligencia, perfeccionista y amplio dominio del lenguaje hablado y escrito, hizo grandes aportes a nuestro desarrollo académico en las décadas de 1970, 1980 y 1990. Participó como autor o co-autor en 34 publicaciones y en la primera edición del libro Diabetes Mellitus (1992), como co-editor, escribiendo además cinco capítulos, trabajo al que se entregó por entero durante más de un año frente al computador, el que llegó a manejar con gran destreza.

Fue un docente didáctico, ordenado, claro en sus conceptos; preparaba sus clases de pre y post grado con gran esmero, pese a que rehuía la figuración y la exposición pública. Lo hacía por imposición nuestra, apoyado por un tranquilizante menor. Lo que se le pedía lo hacía muy bien y con gran sentido de responsabilidad.

Amigo leal en quien se podía confiar, pero manteniendo siempre una celosa reserva en lo personal, un círculo impenetrable de su yo. Trataba de usted a todos o a casi todos, salvo a mí que recibía el trato de Maestro. Nunca supe ni se lo pregunté, si se trataba de una ironía de su rica y atípica personalidad.

Una de las obras cumbres de nuestro grupo fue la preparación y realización del V Congreso de la ALAD realizado en Santiago con gran éxito en abril de 1983. El Dr. Tapia tuvo una descolante participación, desde su cargo de Secretario Ejecutivo, manejando durante largos meses su organización en sus detalles más mínimos. A raíz de su desempeño fue nombrado Secretario de ALAD para el período 1983-1986.

Durante años el Dr. Tapia efectuó personalmente todo el material de exposición visual de la Unidad, primero con los normogramas que traíamos de EE.UU. y Alemania, luego con la máquina de escribir y finalmente con el computador. ¡Cuántas horas robadas al descanso, tardes y noches! Siempre dispuesto, con su sonrisa fácil hasta que un día dijo basta y abandonó el computador.

Personalmente tengo una gran deuda de gratitud por su siempre valiosa ayuda y lealtad, aunque nunca lo pude conocer en su intimidad.

Juan Carlos nos dejó silenciosamente, como llegó. Genio y figura.

*Dr. Manuel García de los Ríos Álvarez  
Co-fundador y ex Jefe  
Unidad de Diabetes  
Hospital San Juan de Dios*

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

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a [revendo-diab@soched.cl](mailto:revendo-diab@soched.cl) en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

## Instrucciones a los autores

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

tal y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

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

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

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

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

### 3.5 Resultados

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

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

### 3.6 Discusión

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

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

### 7.7 Agradecimientos

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

### 3.8 Referencias

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

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

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

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

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

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra

en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

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

- b) Para Capítulos de Libros.

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

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Med Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: [www.scielo.cl](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 ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 9.9 Tablas

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

### 3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales pa-

## Instrucciones a los autores

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

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

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

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

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

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se 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 separaran con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

### 4. Separatas

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

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

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

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

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

## Guía de exigencias para los manuscritos

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

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

---

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

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

## Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de participación

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

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Foliculo 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

<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>	<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>
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) <sub>2</sub> D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH) <sub>2</sub> D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH) <sub>2</sub> D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH) <sub>2</sub> 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) <sub>2</sub> D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH) <sub>2</sub> 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.

