

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

pág. 5

Artículos Originales

Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2.

pág. 6

Osteoporosis del varón: hallazgos clínicos y de la densitometría ósea en 70 casos.

pág. 11

Frecuencia de anticuerpos anti-transglutaminasa y antiendomiso en pacientes con diabetes tipo 1.

pág. 15

Aldosterona e IL-17 en la génesis de la hipertensión arterial mineralocorticoidea, un estudio *ex vivo*.

pág. 19

Summary

Editorial

pp. 5

Original Articles

Urinary tract infection among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus in Colombia.

pp. 6

Frequency and causes of osteoporosis among males referred for bone densitometry.

pp. 11

Association of type 1 diabetes mellitus with celiac disease.

pp. 15

Aldosterone and IL-17 in the genesis of mineralocorticoid arterial hypertension: an *ex vivo* study.

pp. 19

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

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

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

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

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

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección: Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago.

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

Suscripciones:

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

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

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaria

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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



SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Fundada el 4 de junio de 1958.

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

Directorio 2015 - 2016

Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Past Presidente

Dr. Gilberto González V.

Vicepresidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Secretario General

Dr. Iván Solís O.

Tesorera

Dra. Paula Rojas G.

Directores

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dra. Verónica Araya Q.	(Representante Área Norte)
Dra. Silvia Asenjo M.	(Representante Pediatría)
Dra. María Eugenia Bruzzone V.	(Representante Ciencias Fundamentales)
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)
Dra. Mónica Herrera F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Soledad Hidalgo V.	(Representante Área Centro-Sur)
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 de Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Jorge Sapunar Z.

Artículos Originales

Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2.

Henry Tovar, Bibiana Barragan, John Sprockel y Magda Alba

Osteoporosis del varón: hallazgos clínicos y de la densitometría ósea en 70 casos.

Antonio Zapata P., Óscar Contreras O. y Gilberto González V.

Frecuencia de anticuerpos anti-transglutaminasa y antiendomiso en pacientes con diabetes tipo 1.

Macarena Lillo G., Giannina Saavedra B., Francisca Concha C., Alejandra Ávila A., Ethel Codner D., Magdalena Araya Q., Amaya Oyarzún A. y Francisco Pérez B.

Aldosterona e Il-17 en la génesis de la hipertensión arterial mineralocorticoidea, un estudio *ex vivo*.

Andrea Vecchiola C., Cristóbal Fuentes Z., Natalia Muñoz-Durango, Alejandra Tapia-Castillo, Luis M. González-Gómez, René Baudrand B., Cristian Carvajal M., Carmen Campino J., Alexis Kalergis P., Carlos F. Lagos A. y Carlos Fardella B.

Ética, Humanismo y Sociedad

La ausencia del juicio en la ayuda.

José Carlos Bermejo

Historia de la Endocrinología

Jokichi Takamine (1854-1922).

Francisco Pérez B.

Comentarios de Literatura Destacada

Gabriel Cavada Ch. y Francisco Pérez B.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

Noticias

Instrucciones a los Autores

Content

Editorial

Jorge Sapunar Z.

Original Articles

Urinary tract infection among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus in Colombia.

Henry Tovar, Bibiana Barragan, John Sprockel and Magda Alba

Frequency and causes of osteoporosis among males referred for bone densitometry.

Antonio Zapata P., Óscar Contreras O. and Gilberto González V.

Association of type 1 diabetes mellitus with celiac disease.

Macarena Lillo G., Giannina Saavedra B., Francisca Concha C., Alejandra Ávila A., Ethel Codner D., Magdalena Araya Q., Amaya Oyarzún A. and Francisco Pérez B.

Aldosterone and il-17 in the genesis of mineralocorticoid arterial hypertension: an *ex vivo* study.

Andrea Vecchiola C., Cristóbal Fuentes Z., Natalia Muñoz-Durango, Alejandra Tapia-Castillo, Luis M. González-Gómez, René Baudrand B., Cristian Carvajal M., Carmen Campino J., Alexis Kalergis P., Carlos F. Lagos A. and Carlos Fardella B.

Ethics, humanism and society

The absence of judgment in aid.

José Carlos Bermejo

History of Endocrinology

Jokichi Takamine (1854-1922).

Francisco Pérez B.

Comments Outstanding Literature

Gabriel Cavada Ch. and Francisco Pérez B.

Calendar of courses, Symposia and Meetings

News

Instructions to Authors

Entre las actividades organizadas por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes con motivo del Día Mundial de la Diabetes se convocó a una conferencia de prensa. En ella participaron como expositores Sir Michael Hirst, presidente de la Federación Internacional de Diabetes (FID), la Dra. Gloria López, presidente de ASOCIMED y el Senador de la República Guido Girardi. La actividad se centró en la importancia epidemiológica de la diabetes mellitus 2, su vinculación con la obesidad y estrategias para la prevención de la enfermedad. Para concluir el Senador Guirardi se refirió a la ley de etiquetado de alimentos elaborados.

La diabetes mellitus 2 y la obesidad común son enfermedades complejas, que resultan de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Las intervenciones propuestas por la investigación biomédica para prevenir y tratar estas condiciones han estado centradas principalmente en el individuo, independientemente del ámbito (ciencias básicas, clínica, epidemiología, neurociencias o educación).

La ley de etiquetado de alimentos elaborados puede ser considerada una intervención colectiva o social, modalidad que hasta ahora no ha sido objeto de investigación por parte de miembros de nuestra sociedad. Otras potenciales intervenciones de este tipo son la regulación de la publicidad de los alimentos, la creación de incentivos para el consumo y elaboración de alimentos saludables, creación de programas de educación que contemplen mayor tiempo para la práctica deportiva y el diseño de entornos saludables en términos de vivienda y urbanísticos.

Enfrentamos el desafío de generar investigación para evaluar el efecto de éstas y otras intervenciones en desenlaces relacionados con obesidad y diabetes mellitus. En este nuevo escenario nos llevará a interactuar con representantes del mundo político, económico y del urbanismo.

Dr. Jorge Sapunar Z.
Presidente SOCHED

Artículo Original

Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2

Henry Tovar¹, Bibiana Barragan², John Sprockel³ y Magda Alba⁴

Urinary tract infection among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus in Colombia

¹Medicina Interna-Endocrinología. Instructor asociado de Endocrinología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José de Bogotá.

²Residente de Medicina Interna de tercer año. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José de Bogotá.

³Medicina Interna-Instructor asociado de Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José de Bogotá.

⁴Médica Epidemióloga-Jefe de División de investigaciones FUCS.

Departamento Servicios de Endocrinología y Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José de Bogotá.

Correspondencia a:

Dr. Henry Tovar

Servicio de Medicina Interna

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Hospital de San José de Bogotá.

Cra. 19 N° 8ª - 32 PBX 599 89 77 Ext. 160

Teléfono: 3538000 Bogotá-Colombia.

E mail: htovar7@gmail.com

Recibido: 25-05-2015

Aceptado: 06-11-2015

Background: Urinary tract infection is more common among diabetic patients. **Aim:** To describe the frequency and features of urinary tract infection among diabetic patients admitted to a medicine service in Colombia. **Material and Methods:** Review of a database of diabetic patients aged over 18 years, admitted to a Medicine Service in Colombia. The medical records and hospital evolution of those with urinary tract infections were reviewed. **Results:** Data from 470 patients aged 65 ± 13 years (50% females) were reviewed. Urinary tract infections were detected in 68 (14%), all community acquired. A culture was done in 50 (73%), which was positive in 80%. The most common microorganisms isolated were *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in 52 and 18% respectively. Twenty eight percent of *E Coli* strains were resistant to extended spectrum beta lactamases and 14% of *K pneumoniae* strains were resistant to ampicillin. Complications were observed in 28% of these patients and 6% died, mainly due to septic shock. Glycosylated hemoglobin levels in patients with and without urinary tract infection were 9.2 and 8.5% respectively ($p = 0.016$). **Conclusions:** Urinary tract infection is common among hospitalized diabetic patients and associated with complications and higher mortality.

Key words: Diabetes mellitus, urinary tract infections, glycosylated hemoglobin, testing microbial, antibacterial sensitivity.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es considerada una de las amenazas emergentes más grandes para la salud en el siglo XXI. Se estima que habrá 380 millones de personas con DM2 en 2025¹. En Latinoamérica, Colombia es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes mellitus (DM) con 2.192 millones de afectados. En pacientes con DM2 la prevalencia de infección del tracto urinario (ITU) es 184,4/1.000 pacientes al año, por lo que la probabilidad de experimentar ITU es 1,5 veces más alta, observándose predominio por el sexo femenino, con un aumento de tres veces el número de hospitalizaciones por pielonefritis aguda entre las mujeres (10,8% vs 3,3%)².

Se considera que este aumento en la frecuencia de

ITU en la población con DM2, se da como resultado de una alteración en la inmunidad humoral y celular^{3,4}. Se ha encontrado en algunos estudios que cuando existe un mal control metabólico, se produce glicación de inmunoglobulinas, lo cual va en proporción directa al aumento de la HbA1c y repercute en un daño de la función biológica de los anticuerpos⁴, por lo que podríamos pensar que un paciente con DM2 con mal control metabólico, se encuentra en mayor riesgo de presentar complicaciones de tipo infeccioso, tal como la ITU.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, microbiológicas y presencia de complicaciones en pacientes con ITU y DM2, que se hospitalizaron por Medicina Interna entre octubre de 2010 y agosto de 2013 en el hospital de San José, Bogotá, Colombia.

Metodología

Se realizó un subanálisis de la cohorte de pacientes adultos ≥ 18 años que ingresaron al Servicio de Hospitalización de Medicina Interna con diagnóstico de DM2 quienes fueron seguidos hasta el alta hospitalaria⁵. Se definió ITU desde el punto de vista clínico, como la presencia de signos y síntomas sugestivos de ITU, clasificándola como adquirida en la comunidad y nosocomial, la primera la que se presenta antes de 48 h del ingreso hospitalario y la segunda 48 h después del ingreso hospitalario.

A partir de la base de datos existente se analizaron características clínicas, datos de la HbA1c, frecuencia de diagnóstico de ITU y complicaciones: choque séptico, bacteriemia, absceso perirenal, descompensación de DM2 e infarto agudo al miocardio. Se registró el ingreso a cuidados intensivos y la mortalidad intrahospitalaria. En los pacientes con diagnóstico de ITU se documentó motivo de consulta, estado clínico de ingreso, antibioticoterapia instaurada, solicitud de urocultivo, cambios en el tratamiento antibiótico, aislamiento microbiológico, antibiograma y realización de ecografía renal.

Se estudiaron los reportes de aislamiento microbiológico y el patrón de resistencia fue clasificado en tres grupos: sensibilidad usual, BLEE y AMPc. Al ingreso hospitalario se realizó hemoglobina glucosilada (HbA1c), para el análisis se definió buen, pobre y mal control metabólico los niveles $< 7\%$, de 7% a 9% y $> 9\%$, respectivamente.

El análisis estadístico se realizó con STATA 13®. Las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central y dispersión y las variables cualitativas en términos de frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la asociación entre niveles de HbA1c y presencia de ITU se utilizó la prueba T de Student y se definió un valor estadísticamente significativo $p < 0,05$. El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de investigaciones y ética de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS.

Resultados

Se analizaron datos de 470 pacientes que ingresaron con diagnóstico de DM2. La edad promedio 65,2 años (DE 13), 52% mujeres. El 14,4% ($n = 68$) tenían ITU al ingreso, no se documentaron ITU nosocomiales.

Entre los pacientes con ITU la proporción de mujeres fue mayor (75% vs 48%; $p < 0,01$), los niveles de HbA1c eran más altos 9,2% vs 8,5%; diferencia de medias 0,64% (IC 95% = 0,12% a 1,16%; $p = 0,016$). El tiempo de evolución de la DM2 fue superior 13,6 vs 10,2 años, diferencia de medias 3,4 años (IC 95% = 1,13 a 5,6; $p = 0,03$) (Tabla 1 y Figura 1).

Los motivos de consulta más frecuentes fueron los

síntomas irritativos y la fiebre, con 33,8% (23/68) y 27,9% (19/68) respectivamente. Al ingreso 61,7% (42/68) presentaban SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). La ecografía renal fue realizada en el 70,5% ($n = 48$) encontrándose alteraciones estructurales en el 31,2% ($n = 15$) y hallazgos sugestivos de pielonefritis en un 4,4% ($n = 3$) (Tabla 2). Se les realizó urocultivo al 73,5% (50/68) de los pacientes con ITU y se logró aislamiento microbiológico en el 80% (40/50), con lo cual se realizó cambios en la terapia antibiótica en el 24,9% (17/50) de pacientes.

La media de días de antibioticoterapia fue 8,5 días (DE 3,5), rango 1 a 21 días. En la mitad de los pacientes se continuó el tratamiento de manera ambulatoria durante un promedio de 2,1 días (DE 2,4), rango de 1 a 7 días. La estancia global fue de 7,7 días en promedio (DE 8,9); no se encontraron diferencias en el tiempo mediano de estancia hospitalaria entre los paciente con y sin ITU ($p = 0,76$). Las complicaciones se presentaron en un 27,9% ($n = 19$) siendo el choque séptico y la bacteriemia las más frecuentes, con un 8,8% ($n = 6$) y un 5,8% ($n = 4$) respectivamente; de estos el 52,6% ($n = 10$) tuvieron como comorbilidad importante ERC (enfermedad renal crónica) en estadios IV y V.

Un 17,6% ($n = 12$) requirió manejo en cuidados intensivos; el 5,8% ($n = 4$) falleció, tres de ellos por choque séptico y uno presentó un evento coronario agudo el mismo día del ingreso, estos con un mayor tiempo promedio de DM2 (20 años). El 10,3% ($n = 7$) cursaron con un choque séptico, el 52,7% ($n = 4$) tuvo un mal control metabólico y su mortalidad fue de 42,8% ($n = 3$). Entre los casos mortales se encontró *E. coli* BLEE en un caso, un 75% ($n = 3$) cursaba con ERC estadio IV y V, con HbA1c que están de 6,8 a 8,1%.

Se obtuvo aislamiento microbiológico en 80% ($n = 40$) de los urocultivos realizados, siendo los gérmenes más frecuentes *E. coli* y *K. pneumoniae* en un 52,5% ($n = 21$) y un 17,5% ($n = 7$) y en cuanto al patrón de resistencia *E. coli* tuvo un 24,8% ($n = 9$) de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *K. pneumoniae* de 14,2% de AMPc ($n = 1$). De la población con documentación de BLEE el promedio de edad fue de 68 años, la mayoría con DM2 de larga data (> 20 años), en un 44,4% ($n = 4$) requiriendo escalonamiento, a carbapenémicos y en un caso a piperacilina tazobactam, un 55,5% ($n = 5$) presentó complicaciones como choque séptico y descompensación DM2 y se registró una muerte por choque séptico. En la población con AMPc, hubo un promedio de edad de 70 años, 75% ($n = 3$) requirió escalonamiento a carbapenémicos, un ingreso a UCI y sin registro de muertes.

En cuanto al tratamiento recibido, los antibióticos empíricos intrahospitalariamente más utilizados fueron ceftazolina en 57,3% ($n = 39$) y piperacilina tazobactam en

Artículo Original

Tabla 1. Descripción demográfica y clínica de los pacientes

	Con ITU (n = 68)		Sin ITU (n = 402)	
Sexo femenino, n (%)	51	(75,0)	194	(48,2)
Edad en años, promedio (DE)	68,0	(14,57)	64,8	(12,9)
Portador de sonda*, n (%)	3	(4,4)		
Uso de antibiótico previo†, n (%)	7	(10,2)		
Niveles de glucemia, mg/dl, promedio, (DE)	301	(170,9)	270	(213,3)
Enfermedad renal crónica‡, n (%)	38	(55,8)	215	(53,4)
Tiempo de diabetes, promedio (DE)	13,6	(10,6)	10,2	(8,4)
0,1 a 5 años	17	(25,0)	153	(38,0)
5,1 a 10 años	17	(25,0)	99	(24,6)
> 10 años	34	(50,0)	150	(37,3)
Previa suspensión de tratamiento para diabetes, n (%)	3	(4,4)	39	(9,7)
% de HbA1c, mediana, (RIQ)	8,9	(7,7 a 10,2)	8,1	(7 a 9,5)
% de HbA1c, promedio, (DE)	9,2	(2,1)	8,5	(1,93)
Buen control < 7%, n (%)	8	(12,5)	74	(19,4)
Pobre control > 7% y ≤ 9%, n (%)	26	(40,6)	183	(48,0)
Mal control > 9%, n (%)	30	(46,8)	124	(32,5)

*Presencia de cateterismo vesical 10 días previos a la ITU. †Uso de antibioticoterapia de amplio espectro en la semana anterior al ingreso hospitalario. ‡Tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1,73 m², con tasa de filtración glomerular calculada a partir de la fórmula de Cockcroft Gault, con valores expresados en ml/min/1,73 m².

27,4% (n = 19); posterior al resultado del urocultivo se realizó escalonamiento en un 13,2% (n = 9), con uso de cefazolina en 33,8% (n = 23), cefalexina en 25% (n = 17), piperacilina tazobactam en 14,7% (n = 10) y ertapenem en 11,7% (n = 8). En cuanto al manejo ambulatorio cefalexina fue el más frecuentemente utilizado en un 42,6% (n = 29).

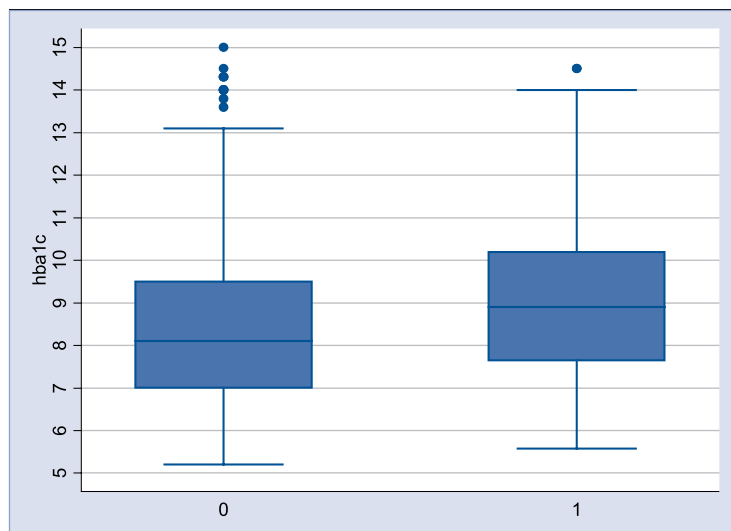


Figura 1. Gráfica de barras y bigotes que muestra la relación entre la mediana y rango intercuartílico de los niveles de HbA1c en pacientes con (1) y sin (0) ITU.

Discusión

La mayor parte de las publicaciones relacionadas con ITU en población diabética, se refiere a pacientes de sexo femenino y con mal control metabólico, así mismo encontramos series que describen pacientes diabéticos en relación al aumento de frecuencia de presentación de infecciones a nivel general; nuestra serie muestra un patrón muy similar a este comportamiento. Existe una mayor frecuencia de ITU en pacientes de sexo femenino siendo en nuestro estudio el 75% de la población, lo cual concuerda con la mayoría de los trabajos realizados, como Chaudhary, que reporta una prevalencia de ITU en sexo femenino de 62,5%⁶ y la serie de Adeyeba de 61,9%⁷.

En los pacientes con ITU encontramos que un 48,6% estuvo en rango de mal control metabólico (HbA1c > 9%), datos mayores a los reportados en el estudio de Nkumbe donde fue de 34,1%⁸, diferencia que se podría explicar dado que este último estudio, incluye población proveniente de un centro ambulatorio de control de diabetes, por tanto, se podría asumir que se trata de pacientes mejor controlados con respecto a aquellos que requieren un ingreso hospitalario como en nuestro estudio.

Las manifestaciones clínicas al ingreso más frecuentes fueron los síntomas irritativos en un 33,8%, siendo

Artículo Original

menor a lo encontrado en la serie de Simkhada con un 90%⁹, diferencia que podría explicarse si bien por un subregistro, también por la edad de nuestra población que es en promedio 10 años mayor, podría explicar cuadros asintomáticos o la presencia de sintomatología inespecífica^{10,11}.

En nuestro estudio, en el 80% de los urocultivos realizados se obtuvo aislamiento microbiológico, cifra más alta que la obtenida en otras series como en la de Acharya¹² y la de Thair¹³ en las que reportan un 34,5% y 69,7% respectivamente. Los gérmenes que encontramos, en su mayoría son uro patógenos típicos, siendo *E. coli* el microorganismo más frecuente (64,5%), seguido de *Klebsiella sps* (22,6%), datos que son concordantes con varias series como la de Saber que encontró *E. coli* en el 54,1%¹⁴, Acharya¹² que encontró *E. coli* y *K. pneumoniae* en un 52,5% y un 17,5% respectivamente, Aswani¹⁵, en donde la tasa de aislamiento de *E. coli* fue de 64,6% y *Klebsiella sps* en 12,1%, Chaudhary con 55% de *E. coli* y *K. pneumoniae* en 17,5%⁶.

En cuanto al antibiograma se encontró para *E. coli* un 24,8% de BLEE y para *K. pneumoniae* un 14,2% de AMPc, siendo nuestros datos diferentes a los encontrados en la serie de Sowmya, donde se vio un 39% y un 30% respectivamente¹⁶, así como Eshwarappa¹⁷, donde se evidencian 42,2% y 9,6% respectivamente, lo cual puede ser justificado dado los cambios en el patrón de resistencia según la epidemiología de cada hospital y localidad, así mismo según el tipo de etiología de ITU.

No se encontraron mayores diferencias en cuanto a uropatógenos aislados, ya que en el reporte de Grebo con datos de 2001-2013, documentan *E. Coli* en un 64% siendo la bacteria más aislada en paciente con ITU y en cuanto al patrón de resistencia llama la atención que la frecuencia de *E. Coli* BLEE en nuestra población de estudio, es superior a lo reportado por Grebo (9,4% vs 24,8%)¹⁸, lo que podría explicarse porque en la población de Grebo incluyen población pediátrica y adulta, además de que nuestra población es de mayor edad, con DM2 y que pueden haber utilizado antibióticos de manera previa, lo que hace que la población de nuestro estudio sea de mayor riesgo para presentar infecciones por bacterias con un mayor perfil de resistencia antibiótica.

Hoy en día continúa siendo motivo de controversia si la presencia de ITU en pacientes con diabetes mellitus, se considera ITU complicada o no complicada, considerando que nuestro estudio puede aportar datos con los cuales dirigir la terapia antibiótica inicial teniendo en cuenta que se trata de pacientes que sí bien presentan uropatógenos usuales, estos si tienen un patrón de resistencia importante, provocando en estos pacientes una alta frecuencia de complicaciones y mortalidad.

Tabla 2. Presentación clínica y hallazgos paraclínicos e imaginológicos en pacientes con ITU n = 68

Principal motivo de consulta, n (%)		
Síntomas irritativos	23	(33,8)
Alteración de conciencia	12	(17,6)
Dolor abdominal	3	(4,4)
Dolor lumbar	3	(4,4)
Emesis	8	(11,7)
Fiebre	19	(27,9)
Estado clínico al ingreso, n (%)		
SIRS*	42	(61,7)
Sepsis severa†	1	(1,47)
Choque séptico‡	7	(10,2)
Realización de urocultivo§, n (%)	50	(73,5)
Aislamiento microbiológico	40	(80,0)
Ecografía renal		
Urolitiasis	1	(1,4)
Hidronefrosis	4	(5,8)
Pielonefritis	3	(4,4)
Masa renal o vesical	1	(1,4)
Colección perirrenal	1	(1,4)
Cambios en la terapia antibiótica		
Escalonamiento	9	(13,2)
Desescalonamiento	8	(11,7)
Días totales de tratamiento intrahospitalario , promedio (DE)	8,5	(3,5)
Mínimo-máximo	1	21
Días totales de tratamiento ambulatorio, promedio (DE)	2,1	(2,4)
Mínimo-máximo	0	7
Estancia global, días, promedio (DE)	7,7	(8,9)
Presencia de complicaciones, n (%)		
Choque séptico¶	6	(8,8)
Descompensación de diabetes**	7	(10,2)
Bacteriemia	4	(5,8)
Infarto agudo al miocardio	1	(1,4)
Absceso perirrenal	1	(1,4)
Requerimiento de UCI, n (%)	12	(17,6)
Mortalidad, n (%)	4	(5,8)
Choque séptico	3	(4,41)
Choque cardiogénico	1	(1,47)

*Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, dado por la presencia de 2 criterios entre FC > 90 lpm, FR > 20 rpm, leucocitos > 12.000 o < 4.000 o T° > 38 °C o < 36 °C.

†Sepsis más un signo de disfunción o hipoperfusión de algún órgano. ‡Sepsis grave en que persiste la hipotensión a pesar de la adecuada reposición de líquidos (20-30 ml/kg de expansor de volumen o 40-60 ml/kg de solución cristaloide) y que obliga a realizar tratamiento con agentes inotrópicos y/o vasopresores. §Se realizó urocultivo únicamente en pacientes con SIRS, sepsis severa y choque séptico. ||Se encontraron algunos tratamientos de duración de 1 día, debido a fallecimiento del paciente. **Se incluyeron estado hiperosmolar, estado cetoacidótico e hipoglicemia. ¶Presencia de choque séptico como consecuencia de ITU.

Artículo Original

Conclusión

En la población DM2, se encuentra un aumento de la frecuencia de ITU que podría asociarse al mal control metabólico evaluado con niveles de HbA1c, encontrándose que los gérmenes productores más aislados fueron *E. coli* y *K. pneumoniae* y su patrón de resistencia, complicaciones y mortalidad es alto.

Referencias bibliográficas

1. Avard DYF. 2008. Genetic factors for type 2 diabetes: scientific advances of the DGDG project. Clinical practice, Research and studies Type 2 Diabetes 53 (1): 31-33.
2. Nicolle LE, Henderson E, Bjornson J, McIntyre M, Harding GK, MacDonell JA. 1987. The association of bacteriuria with resident characteristics and survival in elderly institutionalized men. Ann Intern Med 106 (5): 682-686. Epub 1987/05/01.
3. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, et al. 2005. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 41 (3): 281-288. Epub 2005/07/12.
4. Peleg AY, Weerathna T, McCarthy JS, Davis TM. 2007. Common infections in diabetes: pathogenesis, management and relationship to glycaemic control. Diabetes/metabolism research and reviews 23 (1): 3-13. Epub 2006/09/09.
5. Osuna M, Rivera MC, Bocanegra CJ, Lancheros A, Tovar H, Hernández JI, et al. 2014. Caracterización de la diabetes mellitus tipo 2 y el control metabólico en el paciente hospitalizado. Acta Med Colomb 39 (4): 344-351.
6. Chaudhary BL, Chandra C, Shukla S. 2014. Bacteriology of urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern among diabetic patients. Int J Bioassay 3 (8): 3224-3227.
7. Adeyeba OA, Adesiji YO, Omosigho PO. 2007. Bacterial Urinary Tract Infections in Patients with Diabetes Mellitus. Int J Trop Med 2 (3): 89-92.
8. Ajebe NF, Chongsi ME, Francis MJ, Tanjeko AT, Kwenti TE. 2014. Glycemic Control and Urinary Tract Infection in Diabetes Mellitus: A Cross Sectional Study. RRJMHS 3 (1): 83-88.
9. Simkhada R. 2013. Urinary tract infection and antibiotic sensitivity pattern among diabetics. Nepal Med Coll J 15 (1): 1-4. Epub 2014/03/07.
10. Beveridge LA, Davey PG, Phillips G, McMurdo ME. 2011. Optimal management of urinary tract infections in older people. Clin Interv Aging 6: 173-180. Epub 2011/07/15.
11. Juthani-Mehta M. 2007. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in older adults. Clin Geriatr Med 23 (3): 585-594, vii. Epub 2007/07/17.
12. Acharya D, Bogati B, Shrestha GT, Gyawali P. 2015. Diabetes mellitus and Urinary Tract Infection: Spectrum of Uropathogens and their Antibiotic Sensitivity Pattern. JMMIHS 1 (4): 24-28.
13. Tahir N, Uddin QT. 2009. Frequency of urinary tract infection in diabetic females. KUST Med J 1 (2): 55-58.
14. Saber H, Lovely Barai L, Ashraful HJ, Alam JS, Begum J. 2010. The Pattern of Organism Causing Urinary Tract Infection in Diabetic and Non Diabetic Patients in Bangladesh. Bangladesh J Med Microbiol 4: 6-8.
15. Aswani SM, Chandrashekar U, Shivashankara K, Pruthvi B. 2014. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. Australas Med J 7 (1): 29-34. Epub 2014/02/26.
16. Sowmya S, Lakshmidhevi N. 2013. Antibiotic susceptibility pattern of urinary tract infection causing pathogens isolated from diabetic patients. International Journal of Development Research 3 (8): 16-22.
17. Eshwarappa M, Dosegowda R, Aprameya IV, Khan MW, Kumar PS, Kempegowda P. 2011. Clinico-microbiological profile of urinary tract infection in south India. Indian journal of nephrology 21 (1): 30-36. Epub 2011/06/10.
18. Grebo. 2014. Contención de la resistencia bacteriana. Boletín Grebo 6: 29.

Osteoporosis del varón: hallazgos clínicos y de la densitometría ósea en 70 casos

Antonio Zapata P.¹, Óscar Contreras O.² y Gilberto González V.¹

Frequency and causes of osteoporosis among males referred for bone densitometry

Background: Among males, osteoporosis is less common than in women, but can also be a health issue. **Aim:** To report the frequency and clinical manifestations of osteoporosis among males referred to perform a bone densitometry. **Material and Methods:** All densitometries performed during one year at a clinical institution were analyzed and those corresponding to males aged over 18 years were selected to review the clinical record of the patient. Osteoporosis was defined as a bone mineral density T score < -2.5 among males aged over 50 years or a Z score below -2.0 and a history of osteoporotic fracture among males aged less than 50 years. **Results:** Of 5792 densitometries performed, 439 (8%) corresponded to males aged more than 18 years. Among these 156 (82% aged more than 50 years) had an abnormal densitometry. Seventy patients had osteoporosis, (67% only by DXA) and the rest had an osteoporotic fracture. Mean age and body mass index of the latter was 62 ± 15 years and 25.9 ± 3 kg/m² respectively. Forty two percent had osteoporosis in the spine, 35% in the hip and 23% in both sites. Thirty six of the 70 patients with osteoporosis (51%) had a history of osteoporotic fracture in column, hip, wrist and other sites in 55, 11, 8 and 26% respectively. Seventy eight percent of these patients were aged more than 50 years. The most common causes of osteoporosis were idiopathic in 21%, induced by glucocorticoids in 20%, associated with vitamin D deficiency in 16% and associated to chronic renal failure in 14%. **Conclusions:** One of six male referred for bone densitometry have osteoporosis, usually associated with other underlying diseases. In half of these patients, osteoporosis is severe.

Key words: Osteoporosis, men, bone densitometry.

¹Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sin financiamiento. No hay conflicto de interés.

Correspondencia a:

Dr. Gilberto González V.
Lira 85, 5° Piso (Departamento de Endocrinología), Santiago, Chile.
Teléfono: (56-2)2354-3095
Fax: (56-2)2638-5675
E mail: ggonzale@med.puc.cl

Recibido: 18-08-2015

Aceptado: 26-10-2015

Introducción

La osteoporosis del varón es un problema de salud de importancia creciente. En EE. UU aproximadamente el 20% de los pacientes con osteoporosis sobre los 50 años son hombres. Además, 1/3 de las fracturas osteoporóticas ocurren en hombres, las que presentan 2 a 3 veces mayor morbilidad y mortalidad que en mujeres^{1,2}.

En hombres, la incidencia de fracturas tiene una distribución bimodal, con un alza entre los 15-45 años, ocurriendo fractura preferentemente en huesos largos y con mecanismo por trauma de alta energía; un segundo aumento se observa en mayores de 70 años, dado esta vez principalmente por fracturas osteoporóticas.

El diagnóstico de osteoporosis en el varón, se basa en la ocurrencia de fractura por fragilidad (aquellas que

ocurren espontáneamente o en presencia de trauma de baja energía) y/o hallazgos anormales de la DXA, según criterios definidos por la OMS y la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD). Así, para hombres > 50 años se sugiere utilizar el puntaje T, definiendo osteoporosis, del mismo modo que en mujeres, es decir, con puntaje T < -2,5. En hombres < 50 años se sugiere usar puntaje Z para la evaluación de la DMO^{2,3}, considerando como normal puntaje Z hasta -2,0. Valores de DMO con puntaje Z < -2,0, se catalogan como DMO baja y no indican osteoporosis *per se*, a menos que concurrentemente haya fractura por fragilidad o múltiples factores de riesgo para fractura (e.g. uso de glucocorticoides, hipogonadismo, etc.).

La osteoporosis del varón tiene una causa secundaria de 50%, a diferencia de lo que ocurre en la mujer postme-

Artículo Original

nopáusica, donde ello no es mayor del 20-30%. En ausencia de una causa identificable la osteoporosis del varón es referida como idiopática en hombres entre 30-70 años y relacionada con la edad en > 70 años^{2,3}.

La *Endocrine Society* en sus guías de manejo de la osteoporosis del varón, propone la pesquisa de osteoporosis y evaluación de DMO en sujetos mayores de 70 años o en menores de 70 años con algún factor de riesgo asociado⁴.

En Chile existen pocos datos respecto a la ocurrencia y la presentación de la osteoporosis del varón. Así, el objetivo del presente estudio fue describir la ocurrencia y presentación clínica de osteoporosis en varones referidos a nuestra institución para efectuarse DXA.

Sujetos y Métodos

Del total de DXAs realizadas durante el período de un año (julio de 2011 a junio de 2012), en dos centros de referencia nacional de nuestra institución (Centro Médico San Joaquín UC y Hospital Clínico UC), se seleccionaron para análisis aquellas DXAs realizadas en hombres mayores de 18 años. Se clasificaron éstas según criterios de la ISCD. En aquellos casos con DXA anormal, se hizo una revisión de su ficha clínica, identificando casos de osteoporosis según puntaje $T \leq -2,5$ en mayores de 50 años u ocurrencia de fractura clínica por fragilidad en < 50 años o > 50 años con osteopenia. De estos pacientes se rescató la información de su ficha clínica respecto a parámetros antropométricos al momento del diagnóstico (peso, talla), hábitos (consumo de alcohol, tabaco, uso de drogas, consumo de lácteos, actividad física), forma de diagnóstico de osteoporosis (DXA o fracturas por fragilidad), etiología de la osteoporosis (idiopática o secundaria) y tratamiento recibido. Los equipos de DXAs en el período analizado se mantuvieron bajo programa de calibración interna y externa, sin cambio de equipo en el mismo. El estudio recibió autorización por parte del comité de ética de nuestra institución.

Resultados

De 5.792 DXAs realizadas entre julio de 2011 a junio de 2012, 439 (7,6%) correspondieron a hombres > 18 años. Entre éstos, hubo 156 (35,5%) con DXA anormal (82% de ella eran > 50 años). En 70 de los 156 varones con DXA anormal (44,8%), post revisión ficha, se clasificaron como osteoporosis (67% sólo por DXA) y el resto por DMO baja + fractura clínica por fragilidad (Figura 1). El promedio $\pm$ DE de edad e IMC fue de 61,9 años ($\pm$ 14,7), y 25,9 kg/m² ($\pm$ 3,4) respectivamente. La distribución por sitio de osteoporosis fue: columna 28%, caderas 24%, ambos sitios 16% y restantes 32%. En el 51,4% (36/70) hubo fractura clínica por fragilidad: columna 55%, cadera 11%, muñeca 8% y otros sitios 26% (Figura 2). Los pacientes con fractura correspondieron, en su gran mayoría (78%) a sujetos > 50 años. Las causas más frecuentes de osteoporosis fueron: idiopática (21%), inducida por glucocorticoides (20%), asociada a déficit de vitamina D (16%) y asociada a insuficiencia renal crónica (14%) (Figura 3).

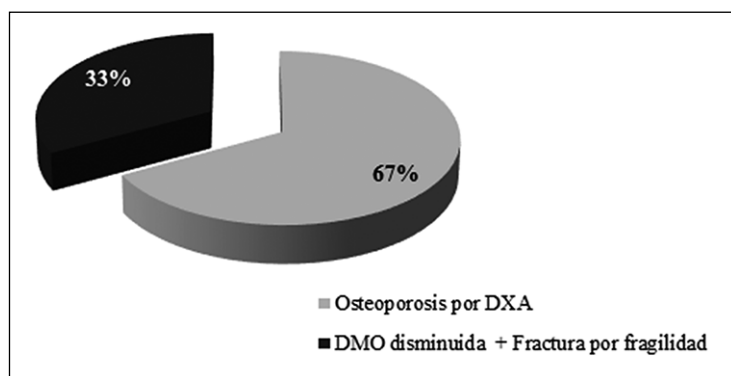


Figura 1. Diagnóstico de osteoporosis en varones.

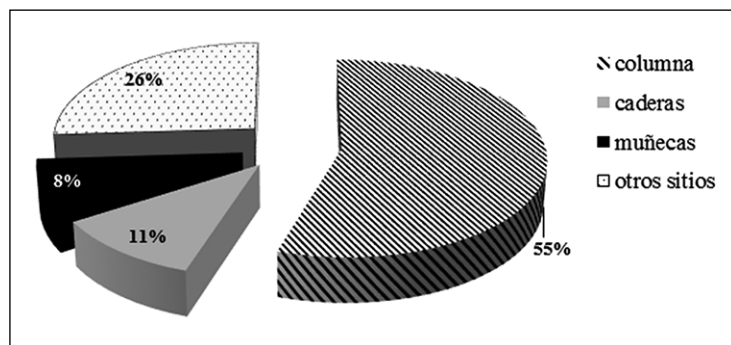


Figura 2. Sitios de fractura por fragilidad en varones.

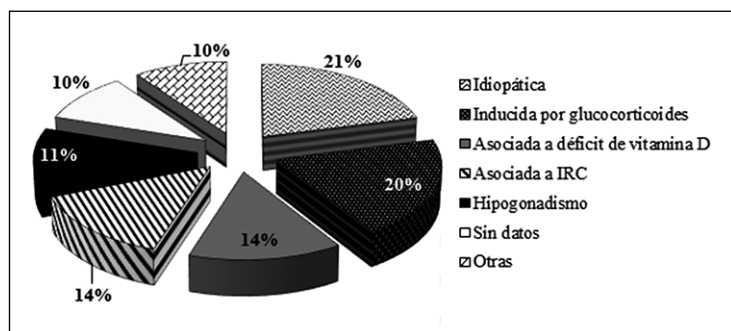


Figura 3. Etiología de la osteoporosis del varón.

Respecto a los hábitos de los sujetos, en sólo 15 había registro del consumo de lácteos, con un promedio de consumo de 1,5 unidades/día; en 36 había registro de consumo de tabaco (12/36) y alcohol (11/36). En cuanto al tratamiento, el 60% recibió suplementos de calcio, 55% suplemento de vitamina D, 49% algún tipo de bisfosfonatos, 5% terapia de reemplazo con andrógenos y 6,3% no recibió tratamiento. En 9% de los pacientes no se pudo obtener acceso a su ficha clínica.

Discusión

En Chile, como en otros países de la región, el envejecimiento de la población ha llevado a que la osteoporosis sea un problema de salud de importancia creciente. La osteoporosis en la mujer ha sido considerada una enfermedad de alta relevancia, dado su asociación a fracturas por fragilidad y riesgo de morbilidad y en particular al mayor riesgo de éstas para sufrir osteoporosis, principalmente en el período postmenopáusico. En el hombre, la importancia asignada en nuestro medio a la osteoporosis ha sido menor, considerando que la información respecto a osteoporosis masculina es escasa y antigua. En los estudios de Contreras et al⁵ y Pumarino et al⁶, realizados en la década de los 90 basados en registros de egresos hospitalarios del sistema público de salud, se observó para entonces en < 75 años, las fracturas eran más frecuentes en hombres, asociado a mayor frecuencia de traumatismos en esta población y que la incidencia de fractura de cadera aumentaba con la edad, quintuplicándose en ambos sexos. En la información más reciente del estudio de Barrera et al⁷, diseñado para evaluar el efecto de la obesidad en osteoporosis, el 11% de los hombres > 70 años presentan osteoporosis a nivel de cuello femoral vs 25% de las mujeres de la misma edad. En la última Encuesta Nacional de Salud (2009-2010)⁸, cuya muestra es representativa de la población general del país, interesantemente la prevalencia en adultos, de fractura (independiente de su causa), fue mayor en hombres comparado con mujeres (22,4% vs 13,7%), siendo sólo superior en mujeres en el subgrupo de mayores de 65 años (24,1% vs 30,5%). Estas diferencias podrían entenderse al considerarse que en grupos < 65 años, las causas más frecuentes de fracturas se relacionan con traumas deportivos y/o laborales, más comunes en hombres, mientras que en adultos mayores prevalece la osteoporosis, más común en mujeres.

En nuestro estudio, más de un tercio de las DXAs realizadas en hombres presentaron algún grado de disminución de DMO y alrededor de 1 de cada 6 varones referidos para DXA, tenían osteoporosis. En la mitad de nuestros pacientes con osteoporosis, existió fractura clínica por fragilidad, ocurriendo mayormente en columna. Es

importante destacar que la presencia de fractura vertebral predice la ocurrencia de otras fracturas y se asocian a mayor mortalidad en hombres que en mujeres^{3,9,10}.

En nuestra población de estudio, sólo un 21% del grupo en estudio presentó osteoporosis identificada como idiopática y cerca del 70% de los pacientes con osteoporosis presentaron alguna causa secundaria asociada, lo que es más alto que lo publicado en la literatura internacional^{3,4}, lo cual quizá pudiera explicarse por sesgo de referencia en esta muestra. Las causas de osteoporosis secundaria más frecuente son similares a las reportadas en estudios previos: uso de glucocorticoides, la deficiencia de vitamina D, la insuficiencia renal crónica y el hipogonadismo como las más importantes, por tanto, la mayoría de éstas, causas prevenibles y/o tratables.

Respecto a los hábitos, existe un registro menor de esta información en los sujetos estudiados, dado que sólo en la mitad de ellos se consignó el consumo de tabaco y alcohol, y en sólo el 21% se consignó el consumo de lácteos. Estos 3 son factores de importancia a considerar para el desarrollo de osteoporosis^{11,12}.

En cuanto al tratamiento, en nuestro estudio la mayoría recibió tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D y casi la mitad recibió algún tipo de bisfosfonato. Rodríguez et al¹³, publicaron el año 2003 un estudio que evaluó el reconocimiento y tratamiento de osteoporosis en pacientes hospitalizados por fracturas de cadera en el Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile y en el Hospital de Asistencia Pública de Santiago (18% de los sujetos eran hombres), el que mostró que en más del 90% de los casos no se reconoció el diagnóstico de osteoporosis ni se instauró un tratamiento adecuado al alta, lo cual explica en parte la baja proporción de pacientes en tratamiento. Además, existen pocos estudios sobre la eficacia del tratamiento para la osteoporosis del varón. Esto se explica en parte porque las investigaciones sobre tratamiento de osteoporosis involucran a menor población masculina y los objetivos en los estudios están orientados a evaluar cambios en DMO, existiendo escasa información respecto al efecto de terapias en la prevención y/o disminución de fracturas¹⁴. Así, si bien existe evidencia de reducción de fracturas vertebrales con alendronato, risedronato, zoledronato, denosumab y teriparatide, no ocurre lo mismo para las fracturas de cadera^{4,14-18}.

Nuestro estudio, es un análisis descriptivo en una población seleccionada por su derivación para DXA, ya sea porque presentaba algún tipo de patología o condición de riesgo de osteoporosis, por lo cual los resultados del mismo no son extrapolables a la población general. Sin embargo, los resultados de este estudio se basan en un alto número de casos, estudiados similarmente en un mismo centro, por lo cual éstos son de interés clínico para

Artículo Original

conocer la forma en que se presenta la osteoporosis del varón en nuestro medio.

En conclusión, la osteoporosis del varón, al igual que en la mujer debe ser considerada una patología relevante. En nuestro estudio, más de la mitad de los casos de osteoporosis del varón se asociaron a causas secundarias, las que en gran parte son prevenibles y/o tratables. Sin embargo, el diagnóstico de osteoporosis del varón es tardío, considerando que en más de la mitad de los casos las DXAs con DMO disminuidas estuvieron asociadas a fracturas por fragilidad. Es importante generar mayor conciencia de la osteoporosis del varón en la comunidad médica, para fomentar medidas preventivas e identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de osteoporosis, favoreciendo su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Referencias bibliográficas

1. Khosla S, Amin S, Orwoll E. 2008. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 29: 441-464.
2. Ebeling P. 2012. Osteoporosis in men. *New Engl J Med* 358: 1474-1482.
3. Gielen E, Vanderschueren D, Callewaert F, Boonen S. 2011. Osteoporosis in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabolism* 25: 321-335.
4. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, *et al.* 2012. Osteoporosis in men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 1802-1822.
5. Contreras L, Kirschbaum A, Pumarino H. 1991. Epidemiología de las fracturas en Chile. *Rev Med Chile* 119: 92-98.
6. Pumarino H, Contreras L, Kirschbaum A. 1997. Tendencia de las tasas de fracturas de cadera en 12 años en Chile: ¿aumento independiente del envejecimiento poblacional? *Rev Med Chile* 125: 893-898.
7. Barrera G, Bunout D, Gattás V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. 2004. A High Body Mass Index Protects Against Femoral Neck Osteoporosis in Healthy Elderly Subjects. *Nutrition* 20: 769-771.
8. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. págs. 794-796. Disponible en: www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf (consultado el 01 de julio de 2015).
9. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. 1996. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European vertebral osteoporosis study. *J Bone Min Res* 11: 1010-1018.
10. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. 2007. Risk of subsequent fracture after low trauma fracture in men and women. *JAMA* 295: 387-394.
11. Eleftheriou KI, Rawal JS, James LE, Payne JR, Loosemore M, Pennell DJ, *et al.* 2013. Bone structure and geometry in young men: The influence of smoking, alcohol intake and physical activity. *Bone* 52: 17-26.
12. Rudäng R, Darelid A, Nilsson M, Nilsson S, Mellström D, Ohlsson C, *et al.* 2012. Smoking is associated with impaired bone mass development in young adult men. A 5-year longitudinal study. *J Bone Min Res* 27: 2189-2197.
13. Rodríguez JA, Borzutzky A, Barnett C, Marín PP. 2003. Falta de reconocimiento de osteoporosis y omisión de tratamiento en adultos mayores con fractura de caderas en Chile. *Rev Med Chile* 101: 773-778.
14. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, Lippuner K, Zanchetta J, Langdahl B, *et al.* 2012. Fracture Risk and Zoledronate Acid Therapy in men with osteoporosis. *New Engl J Med* 367: 1714-1723.
15. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, *et al.* 2000. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *New Engl J Med* 343: 604-610.
16. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. 2006. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: result of a 1 year study. *Rheumatol Int* 26: 719-725.
17. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Pérez A. 2003. The effect of teriparatide therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18: 9-17.
18. Schwarz P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Vestergaard P. The evidence for efficacy of Osteoporosis Treatment in Men with Primary Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Antiresorptive and Anabolic Treatment in Men. *J of Osteoporos* 259818. doi: 10.4061/2011/259818. Disponible en: www.hindawi.com/journals/jos/2011/259818/ (consultado el 01 de julio de 2015).

Frecuencia de anticuerpos anti-transglutaminasa y antiendomiso en pacientes con diabetes tipo 1

Macarena Lillo G.¹, Giannina Saavedra B.¹, Francisca Concha C.¹, Alejandra Ávila A.², Ethel Codner D.², Magdalena Araya Q.², Amaya Oyarzún A.² y Francisco Pérez B.^{2,3}

Association of type 1 diabetes mellitus with celiac disease

Background: Type 1 diabetes mellitus and celiac disease share common genetic and immunological aspects and celiac disease is more common among type 1 diabetic patients. **Aim:** To determine the frequency of anti endomysial and anti transglutaminase antibodies among patients with type 1 diabetes. **Material and Methods:** Anti endomysial antibodies determined by indirect immunofluorescence and anti transglutaminase antibodies determined by ELISA were measured in 410 serum samples of patients with type 1 diabetes. **Results:** Seventy one samples (17%) had positive anti transglutaminase antibodies. Among these, 17 had also positive anti endomysial antibodies. In 11 of these 17 patients, the presence of celiac disease was confirmed. **Conclusions:** Among patients with type 1 diabetes mellitus, the frequency of celiac disease is three times higher than in the general population.

Key words: Celiac disease, Type 1 diabetes mellitus, anti tTG, EMA.

¹Laboratorio de Nutrigenómica. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

²Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). Hospital San Borja Arriarán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Laboratorio de Inmunogenética. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile.

Correspondencia a:

Dr. Francisco Pérez Bravo
Laboratorio de Nutrigenómica, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.
Teléfono: 978 62 42
E mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 28-08-2015

Aceptado: 11-11-2015

Introducción

Las enfermedades autoinmunes resultan de la falla en la inducción o conservación del fenómeno de tolerancia, instaurándose respuestas inmunes contra antígenos propios (autoantígenos). La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune órgano-específica caracterizada por la destrucción paulatina de las células β pancreáticas a través de mecanismos de necrosis o apoptosis mediado por células T reactivas¹⁻³. En su etiología están involucrados factores genéticos y ambientales, que participan en el proceso inmunológico de destrucción celular⁴⁻⁵.

Los pacientes con DM1 presentan una mayor frecuencia para desarrollar otras enfermedades de carácter autoinmune⁶. Entre ellas, la enfermedad celíaca (EC) un desorden sistémico mediado inmunológicamente, gatillado por la exposición al gluten y prolaminas relacionadas, en individuos genéticamente susceptibles⁷. Las presentaciones clínicas son variables, con predominio de ma-

nifestaciones digestivas o sin ellas, formas silentes, potenciales o latentes⁸. Se caracteriza por la presencia de una combinación variable de manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos anti-transglutaminasa (IgA-tTG) y anticuerpos anti-endomiso (EMA) positivos, perfil genético de riesgo (haplotipos HLA DQ2 y DQ8) y enteropatía con diferentes grados de infiltrado linfoplasmocitario y aplanamiento vellositario en la biopsia duodenal-yeyunal^{8,9}. Existe amplia evidencia que muestra que entre los pacientes con DM1, la EC es varias veces más frecuente que en la población general, con frecuencias que van desde un 4,4% a un 11,1%^{10,11}.

Considerando el aumento en el diagnóstico de nuevos casos con DM1 en nuestro país¹² y el mayor reporte de patologías gastrointestinales en la población, específicamente para EC como lo refleja la Encuesta Nacional de Salud 2010¹³, el objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de anticuerpos característicos en la EC tales como anti-tTG y EMA en población pediátrica y adolescente con DM1 en la Región Metropolitana.

Artículo Original

Pacientes y Métodos

Pacientes

Se evaluó una muestra de conveniencia formada por los pacientes reclutados prospectivamente entre los años 2008 al 2013. Se analizaron 410 muestras séricas de pacientes diagnosticados con DM1 antes de los 15 años, provenientes del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) de la Universidad de Chile. Los criterios de inclusión consideraron que el paciente no presentara otra patología autoinmune conocida y que recibieran terapia insulínica desde el momento del diagnóstico. La determinación de anticuerpos anti-tTG forma parte de un panel de anticuerpos característicos para diabetes (anti-GAD65 y anti-IA-2) que se realiza a los niños al momento del debut de DM1. El protocolo clínico de estas investigaciones forma parte del proyecto FONDECYT 1130240 y ha sido aprobado por el Comité de Ética en Investigación Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Central (CEC), del Hospital San Borja Arriarán. Todos los padres y/o apoderados de los niños y adolescentes participantes firmaron un consentimiento informado antes de entrar al protocolo.

Se realizó una entrevista semi-estructurada a la madre del caso con DM1 en la que se registró la historia clínica, incluyendo lactancia materna efectiva, peso de nacimiento y edad gestacional, peso y talla al momento del diagnóstico, edad al diagnóstico de DM1 y presencia de cetoacidosis al momento del debut. Al final de la entrevista se obtuvo la muestra de 3 ml de sangre venosa para el análisis de anticuerpos. La recolección de datos fue realizada por una nutricionista, única encargada de esta actividad en la investigación. Los análisis serológicos de anticuerpos se realizaron entre la tercera y cuarta semana desde el debut, una vez que el paciente se encontraba estabilizado metabólicamente.

Determinación de anticuerpos anti-GAD y anti-IA-2

Los anticuerpos anti-GAD65 y anti-IA-2 fueron determinados mediante inmunoensayo enzimático (ELISA) con el uso de kits comerciales (Medizym® Diagnostic, Berlín, Alemania). La detección de anticuerpos se llevó a cabo de manera semi-cuantitativa tomando como referencia de positividad el valor de > 5 UI/mL para GAD65 y > 10 UI/mL para IA2, según la recomendación del fabricante. La sensibilidad y especificidad fue de 92,3%, 98,6% para anti-GAD65 y 85% y 98% para anti-IA-2. Todas las muestras fueron tratadas en duplicado y los valores detectados se encontraron dentro de los rangos esperados para un ELISA de acuerdo al programa DASP, Diabetes Antibody Standardization Program¹⁴.

Determinación de anticuerpos IgA-tTG y EMA

La determinación de anticuerpos IgA-tTG se realizó mediante un ensayo ELISA convencional (ALPCO Immunoassays, USA), cuyo rango de detección lineal va de 0 a 300 U/ml. El límite de detección para este ensayo es de 1 U/ml. El punto de corte recomendado por el fabricante para clasificar a los individuos como positivos fue > 15 U/ml. Las muestras fueron tratadas en duplicado. Se obtuvo un coeficiente de variación intra-ensayo de 1,9% e inter-ensayo de 2,8%. La determinación de EMA se realizó a través de inmuno-fluorescencia indirecta (IFI) utilizando el kit comercial (IMMCO Diagnostic, Irlanda), este ensayo se realizó sólo en aquellas muestras que fueron positivas para anti-tTG.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media y desviación estándar. El perfil de anticuerpos positivos se expresó como porcentajes respecto de la muestra total. Se utilizaron test de comparaciones para analizar las diferentes frecuencias de anticuerpos anti-GAD y anti-IA-2 de acuerdo a la estratificación por el anticuerpo anti-tTG. Valores de p menores a 0,05 se consideraron significativos estadísticamente.

Resultados

La Tabla 1 muestra la distribución de los pacientes con DM1 estratificados según la presencia o ausencia de anticuerpos anti-tTG. Desde el punto de vista de los marcadores de enfermedad celíaca, 71 de las 410 muestras de sangre fueron IgA-tTG positivas (17,3%). El promedio de los títulos de IgA-tTG fue de 83,1 (16,7-491,6) U/ml en las 71 muestras IgA-tTG positivas y de 10,1 (1,8-11,8) U/ml en el grupo con anti-tTG negativo ($p < 0,01$).

Los pacientes con DM1 cuyo perfil de anticuerpos anti-tTG fue positivo mostraron valores significativamente mayores de cetoacidosis (73,5% vs 61,2%, $p < 0,05$) y una mayor positividad del anticuerpo anti-IA-2 (71,4% vs 51,1%, $p < 0,01$).

En los casos anti-tTG positivos se analizó la presencia de anticuerpos EMA. De las 71 muestras positivas para tTG, 17 de ellas dieron valor positivo para EMA (23,9%).

Los pacientes ($n = 17$) fueron informados de estos resultados y se derivaron a servicio de gastroenterología. Un total de 12 pacientes continuó con el estudio de confirmación de posible EC, cinco de ellos rehusaron realizarse la biopsia intestinal. De los 12 pacientes con DM1 y sospecha de EC, se logró la confirmación de la enfermedad en 11 de ellos.

Artículo Original

Tabla 1. Características clínicas e inmunológicas de los pacientes con DM1 de acuerdo al perfil positivo o negativo de tTG

	Pacientes DM1 tTG negativos (n = 339)	Pacientes DM1 tTG positivos (n = 71)
Edad (años)	9,11 ± 4,2	9,08 ± 4,0
Edad al diagnóstico (años)	8,21 ± 0,4	7,11 ± 1,4
Edad de la Madre (años)	38,3 ± 1,5	38,1 ± 1,8
Cetoacidosis al debut (%)	61,2	73,5*
Edad Gestacional (semanas)	28,9 ± 3,8	28,3 ± 3,3
Lactancia materna (meses)	7,1 ± 7,2	7,8 ± 7,6
% Anticuerpo Anti-GAD65 positivo	65,6	64,3
% Anticuerpo Anti-IA-2 positivo	51,1	71,4**
Anti-GAD65 + anti-IA-2 positivo (%)	43,8	57,1*

*p < 0,05 grupo tTG negativo vs tTG positivo. **p < 0,01 grupo tTG negativo vs tTG positivo.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que en los pacientes con DM1, el porcentaje de anticuerpo IgA-tTG positivo fue considerablemente más elevado (17,3%) que los valores encontrados en la literatura (valor de 11%, según referencia 15). Una posibilidad en nuestra hipótesis de trabajo para explicar esta diferencia es que un alto porcentaje de las muestras (> 56%) fueron tomadas entre la segunda y tercera semana posterior al debut de DM1, y son estas muestras de la tercera semana las que mostraron mayor positividad en IgA-tTG (datos no mostrados). Esta idea es concordante con datos publicados que muestran durante el período del debut de DM1 que hay un aumento de la detección de anticuerpos para distintas enfermedades autoinmunes, como tiroiditis, EC, entre otras¹⁵⁻¹⁷.

A pesar de que utilizamos una técnica semi-cuantitativa, es posible separar a los pacientes a través de títulos relativos del anticuerpo anti-tTG, en este caso la presencia de mayores títulos se asoció a un perfil más agresivo del debut de diabetes (mayor cetoacidosis al debut). Todos los pacientes con doble patrón de anticuerpos positivo para EC fueron derivados a consulta con gastroenterólogo para estudio de biopsia. De los 17 pacientes con DM1 y serología positiva para EC, se confirmó el diagnóstico en 11 de ellos. De este modo considerando el total de la muestra analizada (n = 410), la frecuencia de EC confirmada en este grupo fue de 2,7%.

La prevalencia de la EC entre niños y adultos con DM1 reportada en la literatura varía según el país de estudio; datos procedentes del Reino Unido sugieren que ésta sería entre el 3,3 y 4,4%, respectivamente¹⁸. Sin embargo, las prevalencias de EC en grupos de población con DM1 varían drásticamente y de acuerdo al tipo de pesquisa realizado (tTG, tTG +EMA, etc.) mostrando variaciones que

van desde un 4,4% hasta un 11,1% en población del norte de India¹⁹.

Las manifestaciones gastrointestinales de la EC son infrecuentes en los pacientes con DM1; la mayoría son asintomáticos o solamente presentan versiones suaves de los síntomas y ésta puede ser una de las razones para el sub-diagnóstico. Además, se ha descrito que los pacientes con DM1 pueden presentar síntomas extra-intestinales, como baja estatura, bajo IMC y retraso en el desarrollo puberal. A pesar de que las cifras de prevalencias descritas en la literatura sean variables, existe consenso entre los especialistas que los pacientes con DM1 constituyen un grupo de riesgo para el desarrollo de EC. Esto se ha traducido en la práctica en que en varios países a estos pacientes se les hace rutinariamente el rastreo de EC, práctica que debiéramos incorporar en nuestro medio. La literatura internacional indica que la EC es más prevalente en mujeres que en hombres con DM1²⁰, en nuestro caso no se observaron diferencias entre los casos diagnosticados.

En conclusión, este estudio corrobora que los pacientes con DM1 constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de EC, con valores de prevalencia mayores a los que se han descrito en la población general.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en la sección anticuerpos como parte del proyecto Fondecyt 1130240.

Referencias bibliográficas

- van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. 2011. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological reviews* 91: 79-118.

Artículo Original

2. Hawa MI, Beyan H, Buckley LR, Leslie RD. 2002. Impact of genetic and non-genetic factors in type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115: 8-17.
3. Stankov K, Benc D, Draskovic D. 2013. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 132 (6): 1112-1122.
4. Bach JF. 2005. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 25 Suppl: 74-80.
5. Cooke A. 2009. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes? *Immunology* 126: 12-17.
6. Doyle EA. 2015. Autoimmune Conditions Associated With Type 1 Diabetes. *Pediatr Nurs* 41 (2): 89-91.
7. Kupfer SS, Jabri B. 2012. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 22 (4): 639-660.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, *et al.* 2012. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 54 (1): 136-160.
9. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, Méndez M, Mimbacas A, Motta P, *et al.* 2011. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53 (4): 429-434.
10. Kang JY, Kang AH, Green A, Gwee KA, Ho KY. 2013. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. *Aliment Pharmacol Ther* 38 (3): 226-245.
11. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlouer K, Clipp SL, *et al.* 2010. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 42 (7): 530-538.
12. Carrasco E, Pérez-Bravo F, Dorman J, Mondragón A, Santos JL. 2006. Increasing incidence of type 1 diabetes in population from Santiago of Chile: trends in a period of 18 years (1986-2003). *Diabetes Metab Res Rev* 22 (1): 34-37.
13. Chile, M.d.S.d., Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 (National health Survey). http://www.minsal.gob.cl/portal/docs/page/minsalcl/g_home/. Accessed March 27, 2015., 2010.
14. Törn C, Mueller PW, Schlosser M, Bonifacio E, Bingley PJ. 2008. Participating Laboratories. Diabetes Antibody Standardization Program: evaluation of assays for autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and islet antigen-2. *Diabetologia* 51 (5): 846-852.
15. Barker J, Liu E. 2008. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. *Adv pediatric* 55: 349-365.
16. Jaeger C, Hatzigelaki E, Petzoldt R, Bretzel R. 2001. Comparative analysis of organ-specific autoantibodies and celiac disease-associated antibodies in type 1 diabetic patients, their first-degree relatives, and healthy control subjects. *Diabetes Care* 24: 27-32.
17. Kakleas K, Karayianni C, Critselis E, Papathanasiou A, Petrou V, Fotinou A, *et al.* 2010. The prevalence and risk for celiac disease among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Practice* 90: 202-208.
18. Narula P, Porter L, Langton J, Rao V, Davies P, Cummins C, *et al.* 2009. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease. *Pediatrics* 124 (3): e489-95.
19. Fallahi GH, Ahmadian JH, Rabbani A, Yousefnezhad AS, Rezaei N. 2010. Screening for celiac disease in diabetic children from Iran. *Indian Pediatr* 47 (3): 268-70.
20. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A. 2015. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients* 26; 7 (9): 7143-62.

Aldosterona e IL-17 en la génesis de la hipertensión arterial mineralocorticoídea, un estudio *ex vivo*

Andrea Vecchiola C.¹, Cristóbal Fuentes Z.¹, Natalia Muñoz-Durango², Alejandra Tapia-Castillo¹, Luis M. González-Gómez¹, René Baudrand B.¹, Cristian Carvajal M.¹, Carmen Campino J.¹, Alexis Kalergis P.², Carlos F. Lagos A.¹ y Carlos Fardella B.¹

Aldosterone and il-17 in the genesis of mineralocorticoid arterial hypertension: an ex vivo study

Background: Treatment of dendritic cells (DC) with aldosterone induces the secretion of IL-6 and TGF- β . The polarization of naïve T cells to helper 17 T lymphocytes with DCs pre-incubated with aldosterone, has been described *in vivo*, generating an IL-17 hyper-secreting phenotype, a cytokine associated with cardiac and renal fibrosis. There are mineralocorticoid receptors (MR) in immune cells and their activation may determine the inflammatory (M1) or adaptive (M2) macrophage phenotype. Aldosterone levels could regulate immunogenic gene expression in these cells, modulating the liberation of specific cytokines. **Aim:** To assess in humans the association of aldosterone levels and IL-17 with inflammatory markers in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). **Material and Methods:** In blood samples of 176 participants aged 18 to 67 years (61% women) with a body mass index of 27.1 ± 4.8 kg/m², aldosterone, plasma renin activity (ARP), cortisol, C reactive protein, and IL-17 were measured. mRNA was isolated from PBMCs to measure the expression of MR RAC-1, HO-1, TLR-4, CD-14, NGAL and IL-17 by real time polymerase chain reaction. **Results:** Aldosterone correlated positively with ARP and the expression of CD-14 in PBMCs. Plasma levels of IL-17 were positively associated with the expression of MR, Rac1a and NGAL. **Conclusions:** Aldosterone and IL-17 levels were associated with inflammatory activation markers in PBMC, which could activate MR and promote a subclinical inflammatory status inducing hypertension.

Key words: Aldosterone, interleukin 17 (IL-17), mineralocorticoid receptor (MR).

¹Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Laboratorio de Microbiología. Departamento de Genética Molecular y Microbiología.

Correspondencia a:

Dr. Carlos Fardella
E-mail: cfardella@med.puc.cl
Dra. Andrea Vecchiola
E-mail: andreavecchiola@gmail.com
Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile. Alameda 340, Casilla 114-D, Santiago de Chile.

Recibido: 29-09-2015
Aceptado: 09-12-2015

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es una importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en el mundo entero^{1,2} y es considerada como un predictor de las patologías cardiovasculares³. Una causa común de hipertensión secundaria es el aldosteronismo primario (AP)^{4,5}, caracterizado por la producción excesiva y autónoma de aldosterona, independiente del sistema renina-angiotensina⁶. Aproximadamente el 15% de los pacientes hipertensos esenciales (HE) tienen niveles inapropiados de aldosterona^{7,8}.

La aldosterona participa en el control del intercam-

bio electrolítico del cuerpo humano, mantenimiento del balance hidrosalino y presión sanguínea a largo plazo. El principal regulador de la secreción de aldosterona es el sistema renina-angiotensina (RAS)⁹. La síntesis de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal es modulada por la abundancia de la enzima aldosterona sintasa la cual se induce por Angiotensina II dependiente de Renina. Esta última se sintetiza en respuesta a señales como la disminución de la filtración glomerular o disminución de la concentración de sales intratubulares¹⁰. Una vez producida la aldosterona, ésta se une al receptor de mineralocorticoides (MR) a nivel del túbulo colector distal del nefrón. El complejo formado por aldosterona-MR

Artículo Original

dimeriza y migra al núcleo en donde promueve la transcripción de genes¹¹⁻¹⁴, uniéndose a elementos de respuesta hormonales (HRE) presentes en los promotores de genes específicos como el canal apical de sodio epitelial y la Na-K ATPasa basolateral¹⁵⁻¹⁷. En conjunto este mecanismo incrementa la reabsorción de sodio a expensas de potasio, conduciendo al aumento en la volemia y la presión sanguínea.

Recientemente, se ha demostrado que la ingesta excesiva de sal puede causar la activación del MR en ausencia de ligando¹⁸, llevando a una acción sinérgica entre la aldosterona y la ingesta excesiva de sal, aun cuando la sal disminuye los niveles circulantes de aldosterona¹⁹. Se ha propuesto que la actividad biológica del MR está regulada por Rac1, una pequeña proteína de unión a GTP, que a su vez está asociada al desarrollo de HT sal sensible y daño cardiovascular^{20,21}. Esta GTPasa estaría modulando la expresión de marcadores de estrés oxidativo, tales como hemoxigenasa-1 (HO-1), factor nuclear- κ B (NF- κ B), y la expresión de la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), este último, también gen blanco de MR²².

Actualmente es conocido que el MR se expresa en diversos tejidos no epiteliales, tales como células del sistema inmune (dendríticas (DCs) y macrófagos), hígado, tejido adiposo, corazón, músculo liso y endotelio²³. Así mismo se ha descrito la síntesis de aldosterona extra-adrenal en adipocitos²⁴⁻²⁸. Más aún, se ha visto que células T reguladoras (Tregs) modulan los efectos deletéreos en modelos murinos tratados con aldosterona³². Estos estudios mostraron que la transferencia adoptiva de células T CD4+CD25+ purificadas, en ratones, previo a la infusión con aldosterona, previno efectos deletéreos como daño cardiovascular y un aumento en el estrés oxidativo cardiovascular y renal, lo que no se asoció directamente a una disminución de la presión arterial³². Es más, la transferencia de células T CD4+CD25-, exacerbó la mayoría de los efectos inducidos por aldosterona, incluyendo estrés oxidativo, la expresión de proteína de adhesión a célula vascular-1 en la arteria mesentérica y en la migración de monocitos/macrófagos y células T³². Estos resultados apoyan la idea de que la activación del sistema inmune por aldosterona contribuye a empeorar el fenotipo cardíaco en modelos animales.

Estudios previos de nuestro grupo han demostrado *in vitro* que DCs estimuladas con aldosterona, y luego co-incubadas con CD4+ inducen la polarización de linfocitos T naive a Th17, efecto revertido por antagonistas de MR³³. Experimentos en ratones tratados con DOCA-Sal, también aumentaron la polarización a Th17 y aumentó la producción de IL-17A, efectos revertidos por espironolactona³⁴. El mecanismo por el cual las aldosterona modula esta actividad en el sistema inmune no está descrito. A pesar del hecho que en la literatura describe a la IL-17A

como una citoquina secretada por las células T, La mayoría de la IL-17A liberada durante una respuesta inflamatoria es producida por las células inmunes innatas³⁵⁻³⁷. Estas evidencias sugieren la posibilidad de que aldosterona estaría modulando la actividad autoinmune en pacientes hipertensos.

La respuesta inmunitaria innata depende del reconocimiento de patrones moleculares que activan los complejos multiméricos de proteínas que constituyen el inflammasoma y producen la activación de la caspasa 1, que induce la secreción de citoquinas proinflamatorias y una forma de muerte celular. Entre los receptores de reconocimiento de patrón molecular, los TLRs son los mejores estudiados y, hasta la actualidad, el único grupo que se ha demostrado que desempeña un papel en la inflamación relacionada con la hipertensión. Los TLRs son expresados por los linfocitos T y B, células presentadoras de antígeno y las células somáticas, incluyendo las células del músculo liso vascular y endotelial.

Existe una gran variedad de moléculas de inflamación vascular y la disfunción asociadas a estos receptores de patrones moleculares capaces de activar estos TLRs, incluyendo angiotensina II³⁸, proteína C reactiva, ácido úrico³⁹⁻⁴⁰ y las proteínas de estrés térmico HSP-60⁴¹ y HSP-70⁴², proteína C-reativa, ácido úrico^{43,44} también han sido asociados con la hipertensión esencial.

Estudios realizados en humanos han demostrado que la aldosterona tiene un impacto tanto en el sistema cardiovascular^{45,46} como en el sistema inmune, en los cuales se traduce en un aumento de las moléculas de estrés oxidativo o citoquinas séricas inflamatorias⁴⁷. Se ha demostrado que la activación de los monocitos de pacientes con aldosteronismo primario (AP) liberan más TNF- α , IL-1 β , e IL-6 comparados con los niveles presentes en los pacientes hipertensos esenciales (HE)⁴⁸. Estos marcadores clásicos de inflamación por activación de TLR4, receptor cuya sensibilidad a componentes bacterianos como LPS es potenciado por CD14⁴⁹, son a su vez necesarios para inducir la polarización de células Th-17A³⁵.

En este sentido, resulta interesante estudiar la asociación entre los niveles plasmáticos de aldosterona o la IL-17A con marcadores plasmáticos como usPCR, leptina y adiponectina y la expresión de marcadores proinflamatorios en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) como TLR-4, CD14, HO-1, RAC-1A, NGAL, e IL-17.

Sujetos y Métodos

Pacientes

Se estudiaron 176 sujetos de ambos sexos mayores de 18 años de edad, (114 mujeres y 62 hombres). El protocolo

Artículo Original

lo de reclutamiento fue escrito de acuerdo a las guías de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). El estudio y protocolo fue explicado a todos los participantes y se obtuvo el consentimiento informado firmado de cada uno. El estudio se realizó en el Laboratorio de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, con los siguientes criterios de exclusión: índice de masa corporal (IMC) mayor a 35 kg/m², padecer enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad hepática o renal crónica, epilepsia, cáncer; o enfermedades psiquiátricas como depresión, bipolaridad, crisis de pánico, etc. padecer alcoholismo, embarazo.

- 1. Mediciones antropométricas:** Se midió el porcentaje de grasas y peso utilizando el monitor de composición corporal y balanza OMRON modelo HBF-500INT. La talla se obtuvo utilizando el tallímetro (*Harpender stadiometer Holtain, Crymych, Pembrokeshire, UK*). El IMC (kg/m²) fue calculado de los datos antropométricos considerándose con sobrepeso entre el rango 25-29,9 y obesidad ≥ 30 . La presión arterial, se midió utilizando un Dinamap CARESCAPE V100, GE Healthcare, (*Medical Systems Information Technologies, Milwaukee, WI*)^{3,38}, la cual fue calculada considerando tres mediciones consecutivas con intervalos de 5 min del brazo derecho, el sujeto se mantuvo sentado 15 min previos a la medición y durante el proceso. Para el patrón mineralocorticoideo: La aldosterona fue medida en las muestras de plasma en el laboratorio central de la PUC utilizando el kit comercial, (RIA) Coat-A-Count kit (Siemens, CA). La actividad de renina plasmática (ARP) se obtuvo mediante análisis de RIA con el kit comercial (DiaSorin, Stillwater, MN)⁵¹.
- 2. El estado inflamatorio se evaluó midiendo:** La proteína C-reactiva ultra-sensible (PCRus) mediante un en-

sayo nefelométrico (BN ProSpec®Systems, Siemens, USA). con un CV < 5%. IL-17 mediante ELISA (IL-17A (homodimer) de EBioscience, Ref: 88-7176-88). Se midieron los niveles de creatinina sérica. La adiponectina sérica circulante: La funcionalidad del adipocito se evaluó cuantificando los niveles séricos de adiponectina y leptina, analizadas por RIA (Millipore, Billerica, MA, US y Diasource, Nivelles, Belgium respectively) con un CV < 5%.

- 3. Para determinar los niveles de ARNm en células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMC):** El ARNm de las PBMC fue aislado desde TRIZOL (Invitrogen, San Diego, California, USA) según las indicaciones del fabricante. El ARN se transcribió a cDNA y se amplificaron los genes de IL-17, Rac-1a, NGAL, TLR-4 y CD14. 18 s fue utilizado como control (Tabla 1). La amplificación de los genes fue mediante PCR en tiempo real, utilizando la enzima SYBR (MAXIMA® (K0222, Fermentas)). Los niveles de expresión fueron expresados según Livak, 2001⁴³. Se utilizaron los siguientes ciclos de amplificación: denaturación inicial: 95 °C por 5 min, seguidos por 45 ciclos a 95 °C de 15 s temperatura de alineamiento por 20 s y 15 s a 72 °C, y una curva de disociación (*melting*) que comienza en 72 °C y termina en 95 °C en aprox. 10 min. Las reacciones se realizaron utilizando el equipo RotorGene 6000 (Corbett Research, Sydney, Australia).

Análisis estadístico

Al aplicar pruebas de normalidad se comprobó que no existía una distribución gaussiana ($p < 0,05$) para las mediciones, por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas para la comparación entre grupos. Los parámetros clínicos y bioquímicos se expresaron como promedio $\pm$ desviación estándar ($\bar{x} \pm DS$) o porcentaje (%). Para el

Tabla 1. Partidores usados para amplificación de genes por PCR en tiempo real

Gen	NCBI	FW	RV	Producto
TLR4	NM_138557.2	385-TATCCAGGTGTGAAATCCAGACA-407	579-TGAGATGTCCAATGGGGAAGT-559	195
CD14	NM_001174104.1	274-GCAGCCGAAGAGTTCACAAG-293	553-GCAGACACACACTGGAAGG-535	280
RAC1a	NM_006908.4	442-ACGCCCTCTATCCTATCCGCAAAC-465	786-CGCTGTGTGAGCGCCGAGCA-767	288
MR	NM_000901.4	2918-TGCACCAAATCAGCCTTCAGTTTCG-2941	3147-CAGCAGCTTGGTCAGTTGGTAG-3126	230
NGAL	NM_005564.3	403-CGAGTTTACGCTGGGCAAC-421	632-CGATGTGGTTTTCAGGGAGG-613	230
HO-1	NM_002133.2	944-GACAGTTGCTGTAGGGCTTTA-964	1141-CATAGGCTCCTTCCTCCTTC-1121	198
IL-17A	NM_002190.2	46-ATGACTCTGGGAAGACCT-64	387-GGG GAC AGA GTT CAT GTG GT-368	342
18-S	NR_003286.2	1537-ACT GGC TCA GCG TGT GCC TAC-1557	1715-TAG TAG CGA CGG GCG GTG TGT AC-1693	178

Artículo Original

cálculo de la significancia estadística se usaron los test exacto de Fisher o de Mann Whitney y se estableció como significativos un $p < 0,05$. En todos los casos se tuvo en cuenta un nivel de confiabilidad del 95%.

Resultados

Se estudiaron 176 pacientes cuya edad promedio fue de $42 \pm 12,6$ años. El grupo presentó niveles de aldosterona dentro de rango normal (promedio de $10,08 \pm 9,7$ ng/dL) no detectándose pacientes con hiperaldosteronismo primario. La presión arterial también se objetivó dentro de rangos normales (PAS_X de $129,6 \pm 22,9$ y una PAD_X $82,68 \pm 14,2$ mmHg). Las mediciones de ARP fueron de $1,47 \pm 1,7$ (ng/mL/h) y no se detectaron pacientes con hiporreninemia. Los indicadores de función renal se mantuvieron dentro de parámetros normales incluyéndose la creatinina de $0,76 \pm 0,16$ (mg/dL), el FENa24h de $0,6732 \pm 0,23$ (%), una FEK24h de $7,923 \pm 3,1$ (%) y microalbuminuria (MAC) de $10,89 \pm 22,6$ (ug/mL) (Tabla 2).

Los indicadores metabólicos muestran que el grupo total presentó un IMC de $28,03 \pm 4,5$ (kg/m²) con un 25% de obesos. Los niveles circulantes de adiponectina de $6,8 \pm 3,9$ (ug/mL) y de leptina de $13,1 \pm 9,1$ (ng/mL) fueron normales. Finalmente los marcadores de inflamación muestran que estos pacientes tienen niveles de PCRus de $3,474 \pm 6,6$ (mg/L) y de IL-17 plasmática de $7,883 \pm 29,5$ (pg/mL). Se observó que los niveles circulantes de aldosterona se asociaron negativamente con la edad ($p < 0,001$; $\rho = -0,02762$) y negativamente FENa24h ($p = 0,013$; $\rho = -0,1825$), pero no se asoció con los niveles plasmáticos de IL-17. A su vez la IL-17 no se asoció con ninguno de los parámetros plasmáticos tanto clínicos como bioquímicos como se observa en la Tabla 2.

Los resultados de la expresión de los genes blanco en PBMCs y su asociación con aldosterona o IL17 plasmática se muestran en Tabla 3. Destaca, la asociación positiva entre aldosterona y la expresión de CD14 en estas células ($p = 0,024$; $\rho = 0,2556$). Por otra parte, IL17 plasmática se asoció positivamente con Rac1a ($p = 0,001$; $\rho = 0,3124$), MR ($p = 0,001$; $\rho = 0,423$), NGAL ($p = 0,005$; $\rho = 0,248$) y HO-1 ($p = 0,018$; $\rho = 0,2045$).

Discusión

En este estudio encontramos que aldosterona no se asoció con los niveles plasmáticos de IL-17A en el grupo de pacientes estudiados, sin embargo, se asocia con la aparición de la expresión de CD-14 en células mononucleares circulantes. Por otro lado, IL-17A no se asoció a las variables antropométricas o bioquímicas medidas pero si lo hizo con la expresión de Rac-1a, MR y NGAL en los PBMC de estos sujetos, sugiriendo que ambas moléculas podrían modular diferentes vías de activación inmunológica de las células mononucleares.

Tabla 2. Datos antropométricos, bioquímicos y correlación entre los niveles plasmáticos de aldosterona o IL-17 de los pacientes con estas variables

	Aldosterona (ng/dL)				IL-17 (pg/mL)		
	Media	SD	P (two-tailed)	rho	P (two-tailed)	rho	
Edad (año)	42,42	$\pm 12,6$	0,000	-0,2762	***	0,977	-0,0021 ns
Aldosterona (ng/dL)	10,08	$\pm 9,7$				0,628	-0,0368 ns
Creatininemia (mg/dL)	0,762	$\pm 0,16$	0,1528	0,1067	ns	0,385	-0,0662 ns
PAS_X (mmHg)	129,6	$\pm 22,9$	0,464	-0,0544	ns	0,621	-0,0375 ns
PAD_X (mmHg)	82,68	$\pm 14,2$	0,758	0,0229	ns	0,509	-0,0501 ns
ARP (ng/ml/h)	1,47	$\pm 1,7$	< 0,0001	0,4393	****	0,867	-0,0127 ns
FENa24h (%)	0,6732	$\pm 0,23$	0,013	-0,1825	*	0,655	0,0339 ns
FEK24h (%)	7,923	$\pm 3,1$	0,071	0,1341	ns	0,311	0,0769 ns
MAC (ug/ml)	10,89	$\pm 22,6$	0,716	0,027	ns	0,337	-0,0728 ns
IMC por fórmula	28,03	$\pm 4,5$	0,202	-0,0958	ns	0,166	-0,1061 ns
Adiponectina (ug/mL)	6,841	$\pm 3,9$	0,083	0,1292	ns	0,736	-0,0257 ns
Leptina (ng/mL)	13,1	$\pm 9,1$	0,111	0,119	ns	0,146	-0,1107 ns
PCRus (mg/L)	3,474	$\pm 6,6$	0,908	0,0087	ns	0,251	-0,087 ns
IL-17 plasma (pg/mL)	7,883	$\pm 29,5$	0,628	-0,0368	ns		

Tabla 3. Asociación de los niveles plasmáticos de aldosterona o IL-17 con marcadores proinflamatorios de los PBMC

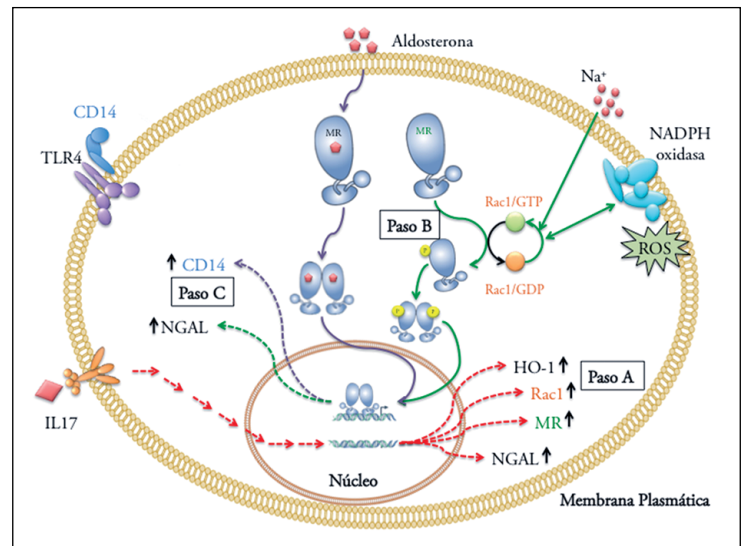
	Media	SD	Aldosterona (ng/dL)		P (two-tailed)	rho	IL17 (pg/dL)		P (two-tailed)	rho	
			P (two-tailed)	rho			P (two-tailed)	rho			
TLR-4	196,6	±1943	0,2492	0,097	ns		0,9563	0,047	ns		
CD-14	457	±3582	0,0239	0,2556	*		0,5729	0,0648	ns		
Rac1a	35,96	± 73,6	0,962	0,005	ns		0,001	0,312	**		
MR	3,468	± 4,9	0,356	-0,120	ns		0,001	0,423	***		
NGAL	13,02	± 25,2	0,328	0,086	ns		0,005	0,298	**		
HO-1	9,531	± 21,6	0,778	-0,024	ns		0,018	0,205	*		
IL-17	154132	±13420	0,246	0,135	ns		0,956	-0,007	ns		

Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que tanto *in vitro* (DCs) como en ratones, la aldosterona indujo polarización a Th17, efecto que fue revertido por antagonistas de MR^{33,34}. El mecanismo por el cual la aldosterona modula esta actividad en el sistema inmune no está descrito. En este trabajo encontramos que la aldosterona plasmática se asoció positivamente con la expresión de CD-14. Esta molécula es una proteína asociada a la señalización por TLR-4 frente a agentes patógenos y le proporciona una mejor sensibilidad a esta señalización⁴⁹.

Paralelamente observamos en estos pacientes, no hipertensos, no obesos, que sus niveles de IL-17A plasmáticos se asocian positivamente con la expresión de RAC-1a, MR, NGAL y HO-1 en PBMCs.

Pudiendo ser un marcador precoz del daño endotelio-vascular, estudios previos⁵⁷ demostraron que RAC-1, una GTPasa pequeña y componente de la NADPH oxidasa, es capaz de estimular directamente al MR en forma independiente de ligando y probablemente relacionado con el consumo de sal. Por otro lado, Latouche et al⁵⁸, demostró que NGAL, una lipocalina relacionada al daño endotelial, que produce destrucción de la matriz extracelular, es un gen blanco del MR.

En nuestro estudio la señalización inducida por IL-17A a través de su receptor, podría inducir, en un primer paso la expresión de MR, RAC-1A y HO-1 (Figura 1, paso A). Después de la traducción, esta GTPasa podría activarse por el consumo de sal o el estrés oxidativo celular y activar al MR en forma independiente de la aldosterona (Figura 1, paso B), induciendo la expresión de genes blancos del MR como NGAL, que produciría daño endotelial e inflamación (Figura 1, paso C). Nuestros resultados nos sugieren que los niveles plasmáticos de esta citoquina, IL-17, podría modular la activación de los mononucleares de manera dependiente de MR pero independiente de los niveles plasmáticos de aldosterona llevando a una inflamación subclínica, y posteriormente a daño endotelial e HTA.

**Figura 1.** Mecanismos y efectos de Aldosterona e IL17 plasmáticos sobre activación de MR en PBMCs: Aldosterona e IL-17 activan vías paralelas e independientes para la activación de genes que participan en la actividad inmunogénica de los PBMC circulantes.

Por otro lado, como los niveles plasmáticos de IL-17 están relacionadas con las enfermedades autoinmunes⁵⁹⁻⁶¹, el co-tratamiento de estas enfermedades con inhibidores del MR utilizando antagonistas de este receptor, cobraría importancia debido al gran incremento en las enfermedades autoinmunes.

Paralelamente, se ha encontrado que pacientes obesos presentan niveles elevados de aldosterona, asociados a disfunciones metabólicas⁶²⁻⁶⁴. Es conocido que la activación del MR puede gatillar fenómenos autoinmunes, alteración de la adipogénesis y de la insulino resistencia, acciones que van más allá del conocido aumento de la presión arterial descrito hace más de 50 años. En esta

Artículo Original

línea, nuestro grupo de estudio tiene un IMC promedio de $28 \pm 4,5 \text{ kg/m}^2$, categorizándose como una población con sobrepeso. Sin embargo, no se encontró una asociación entre el IMC y la aldosterona circulante. Tampoco se asoció aldosterona con los niveles de adiponectina ni con leptina, adipoquinas propias del tejido adiposo, lo que nos indica, que nuestros sujetos no presentan un desorden metabólico asociado a los niveles circulantes de aldosterona.

En resumen nuestro estudio mostró que en un grupo de estudio con antropometría y bioquímica consideró dentro de rangos normales, los niveles de aldosterona e IL-17 señalarían por vías independientes y probablemente paralelas pudiendo ser sinérgicas en algunas patologías como el hiperaldosteronismo primario generando hipertensión arterial y mayor daño vascular.

Referencias bibliográficas

1. Fiebeler A, Muller DN, Shagdarsuren E, Luft FC. 2007. Aldosterone, mineralocorticoid receptors, and vascular inflammation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16 (2): 134-142.
2. Funder JW. 2006. Minireview: Aldosterone and the cardiovascular system: Genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* p. 5564-5567.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, *et al.* 2003. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* p. 1206-1252.
4. Fardella CE, Mosso LM, Carvajal C. 2008. Hiperaldosteronismo primario. *Rev Med Chile* 136 (7): 905-914.
5. Fardella C, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, *et al.* 2000. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: Prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1863-7.
6. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Gutkin M, Fallo F, *et al.* 1992. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 2 (1): 66-74.
7. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Ávila F, Montero J, *et al.* 2003. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 42: 161-165.
8. Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, *et al.* 2004. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (3): 1045-1050.
9. Müller-Fielitz H, Lau M, Jöhren O, Stellmacher F, Schwaninger M, Raasch W. 2012. Blood pressure response to angiotensin II is enhanced in obese Zucker rats and is attributed to an aldosterone-dependent mechanism. *Br J Pharmacol* 166 (8): 2417-2429.
10. Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, Von Euw J, Reichstein T. 1953. Isolation from the adrenals of a new crystalline hormone with especially high effectiveness on mineral metabolism. *Experientia* 9 (9): 333-335.
11. Sever R, Glass CK. Signaling by nuclear receptors. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013.
12. Horie-Inoue K, Takayama K, Bono HU, Ouchi Y, Okazaki Y, Inoue S. 2006. Identification of novel steroid target genes through the combination of bioinformatics and functional analysis of hormone response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 339 (1): 99-106.
13. Bhargava A, Pearce D. 2004. Mechanisms of mineralocorticoid action: determinants of receptor specificity and actions of regulated gene products. *Trends Endocrinol Metab* 15 (4): 147-153.
14. Grossmann C, Ruhs S, Seiferth A, Gekle M. 2010. Interaction between mineralocorticoid receptor and cAMP/CREB signaling. *Steroids*. Elsevier Inc. 75 (8-9): 539-543.
15. Náráy-Fejes-Tóth A, Fejes-Tóth G. 2000. The sgk, an aldosterone-induced gene in mineralocorticoid target cells, regulates the epithelial sodium channel. *Kidney International* p. 1290-1294.
16. Derfoul A, Robertson NM, Lingrel JB, Hall DJ, Litwack G. 1998. Regulation of the human Na/K-ATPase beta1 gene promoter by mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *J Biol Chem* 273 (33): 20702-20711.
17. Takeda Y. 2005. Role of Cardiovascular Aldosterone in Hypertension. *Curr Med Chem Hematol Agents* 3 (3): 261-266.
18. Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. 2007. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor: Role of oxidative stress. *Hypertension* 50 (5): 877-883.
19. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T. 2006. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 47 (6): 1084-1093.
20. Nagase M. 2013. Role of Rac1 GTPase in salt-sensitive hypertension. *CONH* 22 (2): 148-155.
21. Fujita T. 2010. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension* p. 813-818.
22. Tarjus A, Martínez-Martínez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T, *et al.* 2015. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a Novel Mineralocorticoid Biotarget, Mediates Vascular Profibrotic Effects of Mineralocorticoids. *Hypertension* 66 (1): 158-166.
23. Muñoz-Durango N, González-Gómez LM, Vecchiola A, Simon F, Riedel CA, Fardella CE, *et al.* Modulation of Immunity and Inflammation by the Mineralocorticoid Receptor and Aldosterone. *Biomed Res Int*. Article ID 652738.
24. Briet M, Schiffrin EL. 2011. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 13 (2): 163-172.

25. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupta M, Cassis L. 2009. The adipose reninangiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol* 302): 111-117.
26. Funder JW. 2005. Mineralocorticoid receptors: Distribution and activation. *Heart Fail Rev* 10: 15-22.
27. Herrada AA, Campino C, Amador CA, Michea LF, Fardella CE, Kalergis AM. 2011. Aldosterone as a modulator of immunity. *J Hypertens* 29: 1684-1692.
28. Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, *et al.* 2003. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14211-14216.
29. Usher MG, Duan SZ, Ivaschenko CY, Frieler RA, Berger S, Schütz G, *et al.* 2010. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice. *J Clin Invest* 120 (9): 3350-3364.
30. Rickard AJ, Morgan J, Tesch G, Funder JW, Fuller PJ, Young MJ. 2009. Deletion of mineralocorticoid receptors from macrophages protects against deoxycorticosterone/salt-induced cardiac fibrosis and increased blood pressure. *Hypertension* 54: 537-543.
31. Sica A, Mantovani A. 2012. Macrophage plasticity and polarization: In vivo veritas. *Journal of Clinical Investigation* p. 787-795.
32. Kasal DA, Barhoumi T, Li MW, Yamamoto N, Zdanovich E, Rehman A, *et al.* 2012. T regulatory lymphocytes prevent aldosterone-induced vascular injury. *Hypertension* 59 (2): 324-330.
33. Herrada AA, Contreras FJ, Marini NP, Amador CA, González PA, Cortés CM, *et al.* 2010. Aldosterone promotes autoimmune damage by enhancing Th17-mediated immunity. *J Immunol* 184 (1): 191-202.
34. Amador CA, Barrientos V, Pena J, Herrada AA, González M, Valdés S, *et al.* 2014. Spironolactone decreases DOCA-salt-induced organ damage by blocking the activation of T helper 17 and the downregulation of regulatory T lymphocytes. *Hypertension*. 2014/01/15 ed. 63 (4): 797-803.
35. Gaffen SL. 2009. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group 9 (8): 556-567.
36. Mills KHG. 2008. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells. *Eur J Immunol* 38 (10): 2636-2649.
37. Nitta T, Muro R, Shimizu Y, Nitta S, Oda H, Ohte Y, *et al.* 2015. The thymic cortical epithelium determines the TCR repertoire of IL-17 producing cd T cells 16 (5): 638-654.
38. Ji Y, Liu J, Wang Z, Liu N. 2009. Angiotensin II induces inflammatory response partly via toll-like receptor 4-dependent signaling pathway in vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem* 23 (4-6): 265-276.
39. Liu N, Liu J, Ji Y, Lu P. 2010. Toll-like receptor 4 signaling mediates inflammatory activation induced by C-reactive protein in vascular smooth muscle cells. *Cell Physiol Biochem* 25 (4-5): 467-476.
40. Liu-Bryan R, Scott P, Sydlaske A, Rose DM, Terkeltaub R. 2005. Innate immunity conferred by Toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 52 (9): 2936-2946.
41. De Graaf R, Kloppenburg G, Kitslaar PJHM, Bruggeman CA, Stassen F. 2006. Human heat shock protein 60 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through Toll-like receptors 2 and 4. *Microbes Infect* 8 (7): 1859-1865.
42. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Baré O, Auron PE, *et al.* 2002. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70. Role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Biol Chem* 277 (17): 15028-150234.
43. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. 2008. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 300 (8): 924-932.
44. Thompson JA, Webb RC. 2013. Potential role of Toll-like receptors in programming of vascular dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 125 (1): 19-25.
45. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 2002. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360 (9349): 1903-1913.
46. Stier CJ, Chander PRR. 2002. Aldosterone as a mediator in cardiovascular injury. *Cardiol Rev.* (10): 97-107.
47. Freel E, Connell J. 2004. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 1993-2001.
48. Krysiak R, Okopien B. 2012. The effect of treatment on monocyte and lymphocyte cytokine release in patients with aldosteronoma. *Hypertens Res* (35): 123-125.
49. Zononi I, Granucci F. 2013. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 3 (July): 32.
50. Village G. 2004. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 114: 555-576.
51. Carvajal CA, Campino C, Martínez-Aguayo A, Tichauer JE, Bancalari R, Valdivia C, *et al.* 2012. A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern. *Hypertension* 59: 85-91.
52. Livak KJ, Schmittgen TD. 2001. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔC_T} Method. *Methods* 25 (4): 402-408.
53. Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. SWITZERLAND 16 (1): 31-41.
54. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, *et al.* 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334 (5): 292-295.
55. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease:

Artículo Original

- evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. United States; 2002; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
56. Silkensen JR, Kasiske BL. 2004. Laboratory assessment of renal disease: Clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: Saunders p. 1107-1150.
57. Kawarazaki H, Ando K, Shibata S, Muraoka K, Fujita M, Kawarasaki C, *et al*. 2012. Mineralocorticoid receptor-Rac1 activation and oxidative stress play major roles in salt-induced hypertension and kidney injury in prepubertal rats. *J Hypertens* 30 (10): 1977-1985.
58. Latouche C, El Moghrabi S, Messaoudi S, Cat AND, Hernández-Díaz I, De La Rosa DA, *et al*. 2012. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system. *Hypertension* 59 (5): 966-972.
59. Matsuki T, Nakae S, Sudo K, Horai R, Iwakura Y. 2006. Abnormal T cell activation caused by the imbalance of the IL-1/IL-1R antagonist system is responsible for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int Immunol* 18 (2): 399-407.
60. Sutton C, Brereton C, Keogh B, Mills KH, Lavelle EC. 2006. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 203 (7): 1685-1691.
61. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, *et al*. 2006. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 116 (5): 1310-1316.
62. Vaidya A, Underwood PC, Hopkins PN, Jeunemaitre X, Ferri C, Williams GH, *et al*. 2013. Abnormal aldosterone physiology and cardiometabolic risk factors. *Hypertension* 61 (4): 886-93.
63. Harada E, Mizuno Y, Katoh D, Kashiwagi Y, Morita S, Nakayama Y, *et al*. 2013. Increased urinary aldosterone excretion is associated with subcutaneous not visceral, adipose tissue area in obese individuals: A possible manifestation of dysfunctional subcutaneous adipose tissue. *Clin Endocrinol (Oxf)* 79 (4): 510-6.
64. Fallo F, Veglio F, Bertello C, Sonino N, Mea P Della, Ermani M, *et al*. 2015. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Primary Aldosteronism 91 (May): 454-9.

La ausencia del juicio en la ayuda

José Carlos Bermejo

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

The absence of judgment in aid

En el libro “Doble drama. Humanizar los rostros de la pederastia”, presento mi encuentro con una muchacha de 13 años, víctima de la violación de su padre durante un año y medio, cada dos días. Fue un encuentro duro para mí, solicitado por su madre y con su consentimiento. Buscaba ayuda, naturalmente. Ya había frecuentado a una psicóloga después del embarazo y aborto, revelador de lo que estaba sucediendo, ante su madre.

Así de duro. El padre ahora, en la cárcel. La víctima sólo reveló lo acontecido cuando, al quedarse embarazada, se lo contó a su madre, que vivía separada y con otra pareja. Por la naturaleza del encuentro, yo sabía que sólo contaría con una oportunidad de diálogo, por lo que mi objetivo se centró en fomentar en la joven la apertura a una ayuda profesional.

Su demanda era esta: “no aguanto sin relaciones sexuales y mi mamá me va a ayudar a planificar para evitar riesgos”. Esta era una de las caras del drama. La adicción creada al sexo en un contexto tan dañino como la violación por su padre.

Y me costó

No me costó nada entrar en el mundo de María (llamémosla así). Enseguida se desahogó y se generó esa confianza que permite narrar, mirar a la cara, sacar las causas del sufrimiento, contar solamente lo que por su iniciativa deseaba, expresar cómo se sentía, lo que temía...

Puse todo mi empeño en conseguir enlazarla con un recurso de ayuda. Enseguida se resistió. La relación que había mantenido con la psicóloga había sido negativa: “me reñía porque tardé tanto en contárselo a mi madre”. Se había sentido juzgada, en lugar de acogida, reprobada en lugar de confrontada para la ayuda en el futuro.

Y es que, cuanto más se siente juzgado el ayudado, menos poder tiene el ayudante de influir positivamente sobre él, menos confianza se genera en la interacción. Lo sabemos por experiencia: cuando nos juzgan, nos replegamos, nos echamos para atrás, nos defendemos, somos capaces de emprender caminos menos comprometidos en la comuni-

cación, nos sentimos en un escenario menos adecuado para la relación de ayuda.

Ausencia de juicio moralizante

Carl Rogers, a quien podemos considerar “padre” del *counselling*, establece tres condiciones facilitadoras de las relaciones de ayuda, conocidas como empatía, congruencia o autenticidad y consideración positiva incondicional.

No es nada natural sentir consideración positiva incondicional hacia alguien de antemano. Al contrario, el juicio está presente frecuentemente en las relaciones interpersonales y también en las de ayuda.

Para Rogers, se trata de una atención calurosa, positiva, receptiva hacia el cliente, una aceptación de los sentimientos, validándolos y una ausencia de juicio sobre el otro. Se trata de una aceptación de la esencia de la persona, más allá de su conducta, sin que ello conlleve una aprobación positiva de la conducta. Rogers lo describe así: “se trata de un sentimiento positivo que se exterioriza sin reserva ni juicios”.

Lo que, aparentemente es fácil de definir, no es tan fácil de llevar a la práctica, incluso aunque sepamos que, como decía Leonardo Da Vinci: “Nada nos engaña tanto como nuestro propio juicio”. Algunos consideran que mientras que la empatía y la autenticidad son actitudes, la aceptación incondicional tiene un vínculo mayor con los sentimientos que el ayudado genera en el ayudante, dificultándose así su despliegue cuando estos son negativos.

Es obvio que María suscitaba en mí no sólo la indignación por ser víctima, sino también la rabia por no haberse defendido antes pidiendo ayuda a su mamá. Algo así le pudo pasar a la psicóloga por la que se sintió juzgada, perdiendo así el poder de continuar el acompañamiento.

Educarse en la aceptación

En cuanto a los sentimientos que las personas a las que ayudamos producen en nosotros, es obvio que se producen y no podemos forzarlos a experimentar unos u otros. Sentimos atracción o rechazo...

Ética, Humanismo y Sociedad

Ahora bien, la disposición actitudinal ante una persona a la que queremos ayudar, realmente es educable y depende también de la voluntad. Un *counselor*, un profesional de la relación de ayuda tiene el gran reto de integrar saludablemente el “nada humano me es ajeno” de Terencio. En el fondo, estamos hechos de la misma madera y todos los dinamismos humanos encuentran un eco en nosotros que, bien utilizado, puede aumentar nuestro dial comprensivo de la comunicación del ayudado. Rogers decía que “lo más íntimo es también lo más universal”.

Hemos aprendido desde muy pronto, desde niños, a discriminar entre bien y mal, a evaluarnos y evaluar a los demás en estos términos, hemos introyectado el sistema de evaluación propio de la cultura. Como adultos, podemos seguir el mismo esquema, dejándonos condicionar por el aprendizaje y por la proyección de las partes internas propias que consideramos inaceptables. Esta parte es, quizás, la más difícil de erradicar: la aceptación del otro pasa por la aceptación previa de mis partes alienadas que tiendo a proyectar hacia el exterior.

Quizás el camino para desarrollar realmente la consideración positiva incondicional de la persona a la que queremos ayudar sea interconectarla con la empatía. A través de ella, a través de la captación del mundo subjetivo profundo de la vivencia de la otra persona, de sus impulsos secretos, de sus sufrimientos y de las heridas que

están en el origen de sus conductas reprobables, podemos aumentar nuestra posibilidad de omitir juicios moralizantes sobre la persona.

Y puede que si la empatía es fundamental para alimentar la consideración positiva, la autenticidad no lo sea menos. Al escuchar a la persona a la que queremos ayudar, surge en nosotros nuestro juicio y la tarea de mirarse a sí mismo podría ser productiva para la aceptación incondicional del otro. Nuestra atención es selectiva y censura cualquier contenido que pueda sacudir nuestras certezas o pretendidas certezas. Puede ser un indicador de una falta de congruencia.

Cuando me adentro en la subjetividad del otro, cuando suelto mis propios códigos y adopto su marco de referencia, el juicio se debilita. “Los juicios sobre las personas no son jamás decisivos, surgen de resúmenes que inmediatamente hacen pensar en la necesidad de una reconsideración”, dice Iris Murdoch.

Nuestra niña necesitada de ayuda, María, no experimentará un encuentro eficaz de desarrollo personal y confianza si no está libre de ese juicio que, además de disminuir el potencial ayudador, añade un sufrimiento evitable en un contexto que pretendía ser lo contrario: alivio del sufrimiento. A la aceptación incondicional y consideración positiva, Rogers no dudará en llamarla amor por el paciente.

Historia de la Endocrinología

Jokichi Takamine (1854-1922)



El aislamiento de la adrenalina, la primera hormona que se obtuvo en forma pura y se llamó “el principio de la presión arterial derivado de las glándulas suprarrenales” fue reportado por primera vez en el año 1901. El trabajo se realizó en un pequeño laboratorio independiente dirigido por Jokichi Takamine, un bioquímico japonés que pasó la mayor parte de su vida adulta en USA. Su éxito en el aislamiento de la adrenalina fue una sorpresa para la comunidad científica, sobre todo porque su competencia incluyó figuras tan connotadas como John Jacob Abel de la Universidad Johns Hopkins y Otto von Furth de Estrasburgo, Alemania (hoy Francia).

Jokichi Takamine nació el 3 de noviembre de 1854, en un pequeño pueblo en la costa oeste de Japón. A la edad de 12 años, comenzó a estudiar “la ciencia extranjera” en Nagasaki y a la edad de 24 años fue seleccionado por el gobierno para estudiar tecnología de la Universidad de Glasgow. Al completar su formación en el área de fertilizantes, regresó para trabajar en el Departamento Japonés de Agricultura y Comercio. Poco después, fue enviado para representar a Japón en la Exposición de 1884 de algodón en Nueva Orleans y se quedó en esa ciudad. Takamine continuó su investigación en polvos de fertilizantes y tenía garantizado el apoyo del gobierno para establecer el Tokyo Artificial Fertilizer Company, la primera superfosfato trabaja para suministrar fertilizantes a los productores de arroz. Sin embargo, en USA, observó que no podía competir con la industria americana de fertilizantes y se le ocurrió un concepto que lo convertiría en un pionero de la enzimología industrial, decidiendo adaptar los métodos de sake japonés (vino de arroz) a la producción de la industria cervecera.

En 1894, Takamine obtuvo la primera patente para una enzima microbiana en USA. La preparación llamada

Taka-díastasa fue utilizada como ayuda digestiva para el tratamiento de la dispepsia. Trabajando en los laboratorios Parke Davis dedicó sus esfuerzos junto a otro joven bioquímico (Keizo Uenaka) al estudio de otros compuestos biológicos (no enzimáticos) que estaban activos en cantidades mínimas, a las que se les llamó “secreciones internas” asociadas con glándulas.

En 1895, George Oliver y Edward Schäferhad, descubrieron que cuando se extraían e inyectaban las secreciones de las glándulas suprarrenales en un animal de experimentación, aumentaba la presión arterial. La purificación de este compuesto dio origen en 1897 a un principio químico llamado epinefrina. Sin embargo, es Takamine quien mejora metodológicamente el proceso de extracción y en el año 1900 presenta la solicitud de patente denominado “Producto Extractivo glandular” llamado adrenalina.

El descubrimiento de la adrenalina transformó la cirugía, donde fue utilizado para controlar hemorragias, también encontró usos en cardiología, obstetricia, y el tratamiento del asma y alergias. Fue ampliamente prescrito para varias condiciones como el bocio, la sordera, y la enfermedad de Addison. En la actualidad es un fármaco esencial en numerosas emergencias médicas, especialmente si requieren realizar maniobras de resucitación cardiopulmonar.

El emperador de Japón reconoció la hazaña de Takamine al conferir la Orden del Sol Naciente. Jokichi Takamine murió el 22 de julio de 1922 y se le reconoce como el Thomas Edison japonés y el Pasteur japonés, también se le ha considerado el padre olvidado de la biotecnología estadounidense.

Dr. Francisco Pérez

Comentarios de Literatura Destacada

Artículo

Infant growth and risk of childhood-onset type 1 diabetes in children from 2 scandinavian birth cohorts
JAMA Pediatr 2015; 169 (12): e153759

Pregunta de Investigación

¿Es el crecimiento aumentado durante los primeros años de vida un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 1?

Antecedentes

La diabetes tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas de mayor frecuencia en la infancia. Posee componentes genéticos y ambientales que interaccionan entre sí generando una compleja red de combinaciones. Dentro de los factores ambientales que se han asociado a su desarrollo se encuentran ciertos tipos de virus, algunos componentes de la dieta, contaminación ambiental entre muchos otros. Sin embargo, aún no se ha establecido ningún factor ambiental exacto como un factor de riesgo directo.

Uno de los factores que se ha asociado a la mayor incidencia de DM1 ha sido el patrón de crecimiento durante el primer año de vida.

Recientemente se ha publicado una interesante investigación que tabula información a partir de dos grupos de estudio escandinavos de niños nacidos entre los años 1998 y 2009. El análisis se llevó a cabo entre noviembre de 2014 y junio de 2015 y el promedio de edad de los niños al final del seguimiento fue de 8,6 años en el grupo de niños de Noruega y 13 años en el de niños de Dinamarca. El estudio incluyó a 99.832 niños (59.221 desde el grupo de estudio de Noruega y 40.611 del grupo de estudio de Dinamarca). La incidencia de DM1 desde los 12 meses hasta el final del seguimiento fue de 25/100.000 casos / habitantes/año en el grupo Danés y 31/100.000 casos/habitantes/año en el grupo Noruego. Los autores muestran en este análisis que el aumento de peso desde el nacimiento hasta los 12 meses se relacionó con un mayor riesgo para desarrollar DM1 y el cambio promedio del peso corporal desde el nacimiento hasta los 12 meses fue de 6 kilogramos. No se observó asociación significativa entre el incremento de talla desde el nacimiento hasta los 12 meses y DM1.

Si bien, el estudio tiene limitaciones al no considerar varios otros aspectos ambientales que podrían relacionarse a una mayor ganancia de peso y DM1, tiene la fortaleza de su tamaño de muestra y ser el primer estudio pobla-

cional prospectivo, que proporciona evidencia de que el incremento de peso durante el primer año de vida se asociaría positivamente con un mayor riesgo para desarrollar DM1 al menos en estas poblaciones.

Enfoque estadístico

La forma de abordar el problema, mediante un estudio de cohorte de base poblacional, es sin duda el mejor diseño para dar respuesta a este.

Una cohorte cuyo tamaño es de 99832 niños, parece bastante gigantesca como para siquiera plantearse problemas por un tamaño de muestra, se podría pensar que los resultados serían casi poblacionales. Las ramas de comparación tienen tamaño 59221 para MaBa (Noruega) y 40611 para DNBC (Danesa). Esta es la razón por lo que la tabla 1 no exhibe p-values de comparación entre las cohortes, pues cualquier diferencia (por pequeña que esta sea) aparecerá como significativa. Con idéntico argumento es que la tabla 2 no exhibe p-values.

Un estudio de cohorte que pretende explorar posibles factores de riesgo, en esencia no propone hipótesis de investigación, esta es la razón por la que cuando se evalúan dichos factores, la medida de asociación (HR) se presente sólo con su intervalo de confianza. En general los p-values es mejor reservarlos cuando las investigaciones obedecen a diseños experimentales, los cuales siempre tienen hipótesis de investigación asociadas, por lo tanto hipótesis estadísticas que en consecuencia necesitan ser docimadas en cuyo caso se entronizan los conceptos de significación, potencia, p-value, tamaño del efecto, etc.

Dado que la respuesta principal es el tiempo transcurrido hasta presentar diabetes tipo I, el análisis estadístico es adecuado, en este caso el modelo de riesgos proporcionales de Cox, que al ser usado, deben chequearse cuidadosamente sus supuestos, este artículo declara explícitamente el chequeo de los mismos. Como ya se anticipó, la medida de asociación para el análisis de sobrevida es el Hazard Ratio (HR) y dado el carcate exploratorio del estudio, esta medida está acompañada de su respectivo intervalo de confianza. El valor de nulidad del HR (la no asociación de la sobrevida libre de DB I y algún factor pronóstico) es 1, así un factor se alza como pronóstico en la medida de que su intervalo de confianza no contenga al 1. En la actualidad la evaluación del tiempo al evento (sobrevida) se suelen usar modelos paramétricos (regresión de Weibull, exponencial u otros) pues entregan estimaciones de riesgo más precisas (errores estándar más pequeños) sin embargo estos modelos requieren conocimientos de distribuciones de probabilidades, que no es un tema de amplio dominio (de ahí el uso popu-

Comentarios de Literatura Destacada

lar del modelo de Cox), sin embargo el modo que está adquiriendo mayor uso en análisis de sobrevida son los Modelos Flexibles Paramétricos (Royston-Parmar) cuyos papers primicia tienen no más de 5 años. En un futuro muy cercano, buena parte de los estudios cuya respuesta sea “tiempo al evento” debería analizarse con esta metodología.

Desde el punto de vista estadístico, el artículo está

analizado de forma satisfactoria y los resultados expuestos son confiables.

Gabriel Cavada Ch.¹ y Francisco Pérez B.²

¹*Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y
Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.*

²*Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.*

Calendario Cursos y Congresos

Curso Médicos no especialistas

Fecha: 13 y 14 de mayo de 2016

Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.

Directores: Dra. Erika Díaz y Dr. Verner Codoceo

Curso de Actualización en el Diagnóstico y Manejo de Cáncer y Nódulos Tiroideos

Fecha: 05 y 06 de agosto de 2016

Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.

Directores: Dr. José Miguel Domínguez y
Dr. Patricio Gac

XXVII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 de noviembre de 2016

Lugar: Enjoy Coquimbo, Chile.

Secretaria Ejecutiva: Dra. Cecilia Vargas

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Dr. Fardella es reconocido con galardón científico por investigación sobre la hipertensión



El especialista socio de la SOCHED, recibió el Premio a la Investigación Científica Universitaria que otorgan el Banco Santander y El Mercurio, en la categoría senior, que incluye estudios de carácter clínico o de salud pública, con una antigüedad inferior a diez años, superando a otras 15 investigaciones de ocho universidades.

“Mi interés por investigar la hipertensión tiene dos razones. Una porque se trata de una enfermedad altamente prevalente y frecuente en la población chilena, y, la otra, es porque se sabe muy poco sobre sus causas”, expresó a El Mercurio el Jefe del Departamento de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica. Su trabajo en los últimos 20 años se ha centrado en identificar los mecanismos involucrados en el desarrollo de la hipertensión, con el objetivo de desarrollar tratamientos más eficaces y seguros. La ceremonia de premiación se realizará el próximo martes 10 de noviembre.

Dr. René Baudrand, socio de SOCHED obtiene reconocimiento de Sociedad Médica de Santiago



El especialista recibió el martes 10 de noviembre el premio al mejor trabajo de investigación publicado durante el año 2014 en una revista nacional o extranjera.

En una ceremonia realizada en su auditorio, la Sociedad Médica de Santiago, entregó dos de sus Grandes Premios 2015.

El premio “Sociedad Médica de Santiago”, otorgado al mejor trabajo de investigación publicado durante el año precedente (2014) en una revista nacional o extranjera fue concedido a los autores: René Baudrand, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Vöhringer PA, Cerda J, Owen G, Kalergis AM, Fardella CE por su comunicación “High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome” publicada en *Clinical Endocrinology* (Oxford) en Mayo del 2014, en el volumen 80, número 5 en las páginas 677-684.

Este trabajo fue elegido entre más de 1.000 publicaciones de autores nacionales por un jurado electo por la mesa directiva de la Sociedad Médica de Santiago. Los autores recibieron un diploma y galvano que acredita el premio además de un premio en dinero.

Durante la ceremonia se entregó además un reconocimiento a todos los médicos que integraron el Directorio de la Sociedad Médica durante el periodo 2013-2015, el cual finalizará sus funciones al final del próximo congreso chileno de medicina interna a efectuarse en los próximos días en Viña del Mar.

Posterior a la entrega de premios y certificados se efectuó un cóctel en el jardín de invierno de la sede de la Sociedad Médica, en la que participaron los directores actuales, ex-presidentes de la Sociedad Médica de Santiago y los galardonados con los grandes premios con sus familiares.

Multitudinaria asistencia tuvo exitoso XXVI Congreso SOCHED

Más de 600 personas se dieron cita en Concepción. Tanto los organizadores como los participantes destacaron la calidad de la reunión médica



Un balance positivo del XXVI Congreso de Endocrinología y Diabetes, efectuado en el Centro de Eventos Suractivo, en Concepción, desde el 22 al 24 de octubre, realizaron tanto directivos de nuestra Sociedad, como también los organizadores. “Estamos muy contentos con la asistencia, ya que hubo más de 600 asistentes. También

Noticias

estamos felices con los contenidos entregados, que fueron un aporte tanto para nuestros socios como para los médicos de la región”, afirmó el Dr. Jorge Sapunar, presidente SOCHED.

Asimismo, el médico se refirió a los principales temas tratados, y de las diversas actividades que se desarrollaron. “Se habló de avances en diabetes, en enfermedades de las glándulas en general, tuvimos la oportunidad de hacer algunas actividades que nos permitieron estar en contacto con la población local, y también tuvimos actividades del tipo deportivas para promoción de la vida saludable, que es la base del manejo de la diabetes mellitus”, explicó el Dr. Sapunar. “Como presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sólo me resta felicitar y agradecer a todos aquellos que han hecho posible esta actividad”, añadió.



El secretario ejecutivo del XXVI Congreso SOCHED, Dr. Carlos Stehr, también se sumó a las palabras de satisfacción con respecto al desarrollo de la actividad. “Hemos llegado al final de nuestro Congreso anual, que es la actividad científica más importante que tenemos todos los años, y digo con gran satisfacción que se creó un programa muy completo, donde fomentamos el interés y la discusión de nuestra especialidad, sobre todo en esta región, lo que a nivel personal para mí es muy importante, ya que yo soy de acá”, expuso.

Además, el Dr. Stehr destacó que una de las nuevas instancias que se ideó para este congreso, fue una sección que incluyó la discusión de casos clínicos. “Dentro de las innovaciones que quisimos desarrollar este año fue el desarrollo de una nueva sección, que fue la discusión de casos clínicos. Tuvo una gran asistencia, una muy buena convocatoria, lo que nos deja muy contentos, ya que hubo un gran dinamismo, muchas discusiones clínicas. Muchos socios se acercaron posteriormente para recomendar y hacer sugerencias en esta nueva modalidad, y ojalá implementarlas el próximo año”, expresó el secretario ejecutivo de la reunión clínica, quien además afirmó que espera que el congreso del próximo año, que se efectuará en el

mes de noviembre en Coquimbo, “sea igual o más exitoso que este”.

Por su parte, el Past President de la Sociedad, Dr. Gilberto González, realzó que los objetivos planteados fueron totalmente cumplidos. “Este fue un gran Congreso, en el cual se alcanzaron plenamente los objetivos que nuestra Sociedad, dirigida por el Dr. Sapunar, se ha planteado. Tener un espacio de discusión académica de los temas relevantes y emergentes en endocrinología y diabetes, con una organización que permitió que cada uno de los asistentes lograra el mejor encuentro posible, y aprovechara de mejor manera el traslado desde sus sitios de residencia a la sede del congreso. Y en último lugar y muy importante, en un ambiente de cordialidad que para nuestra Sociedad es muy importante, para estrechar lazos a partir de lo cual surgen estudios colaborativos, estadías, donde sobre todo se pueda traer gente joven que vaya renovando, año a año, los encargados de producir trabajos y presentar esto. Así que estamos muy contentos”, manifestó el Dr. González.

Experiencia internacional



Dentro de los expositores internacionales, también hubo elogios hacia el XXVI Congreso SOCHED. Fue así como el Dr. Guillermo Umpierrez, profesor de la Emory University School of Medicine, valoró el haber participado en la instancia, y habló del gran nivel que hubo. “Fue un honor participar en este congreso. El nivel académico de las presentaciones científicas, de los profesores nacionales e internacionales, fue espectacular. El nivel fue tan bueno como cualquier congreso en los Estados Unidos, o en Europa. La atención, el entusiasmo del público, ha sido también muy acogedora. Así que ha sido un honor, y una satisfacción el haber estado aquí”, dijo Umpierrez.

En tanto, el Dr. Enrico Carmina, profesor y jefe de la Unidad de Endocrinología de la Universidad de Palermo, expuso que “Chile tiene una unión, desde el punto de vista científico, que a mí me parece que es la mejor en América Latina”.

Por su parte, la Dra. Carolyn Deacon, profesora asociada de la Sección Investigación Endocrinológica del Instituto Panum, del Departamento Ciencias Biomédicas

de la Universidad de Copenhague, afirmó que el XXVI Congreso, “fue un encuentro fantástico, quedé muy fascinada con el gran número de especialistas, y con la calidad de las presentaciones”.

Reconocimientos

En la reunión médica hubo momentos llenos de emotividad que fueron apreciados por la audiencia. Uno de ellos fue la conferencia del Socio Honorario 2014, Dra. Gladys Larenas, quien expuso “El desarrollo de la Endocrinología en la Araucanía: desafíos y logros”. Previo a la presentación de la Dra. Larenas, el Dr. Jorge Sapunar, quien ha trabajado desde hace más de una década con la endocrinóloga, hizo una introducción con los hitos más relevantes de su carrera, como también ilustró parte de su historia personal.

Otra instancia de reconocimiento a la trayectoria, se vivió al darse a conocer el Socio Honorario 2015, título que fue conferido a la Nutricionista, Sra. Elena Carrasco Piña.

Asimismo, se le entregó un presente a Ximena Quinteros, por su gran labor en la organización del XXVI Congreso SOCHED, donde también se destacó su rol en años anteriores.

También hubo un espacio para que el Dr. Juan Patri-

cio Valderas, quien fue galardonado con el mejor trabajo publicado en el extranjero 2014, y el Dr. Francisco Pérez, quien fue el investigador destacado del 2014, pudieran referirse a sus trabajos.

Premiación

En la clausura del evento médico, se dieron a conocer el Premio Traslacional, que recayó en Fernando Rivas, Soraya Gutiérrez, e Iván Quevedo de la sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Biología Molecular, de la Universidad de Concepción.

También se anunció el Premio al Mejor Trabajo Clínico, cuyos autores son Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, María Soledad Urrea, y Hernán González, del Departamento de Cirugía Oncología, del Laboratorio de Oncología, de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica.

Corrida 3K

Una instancia para fomentar la vida saludable, y el ejercicio, se dio el segundo día del XXVI Congreso SOCHED, donde directivos, socios, y asistentes, corrieron 3 kilómetros en dependencias de la Universidad de Concepción.

Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

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

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

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

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

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

3.2 Resumen

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

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

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

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

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

Instrucciones a los autores

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

3.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

- b) Para Capítulos de Libros.

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

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Med Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

3.10 Figuras

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses

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

Guía de exigencias para los manuscritos

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

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

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

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor	Códigos de Participación
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

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

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

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

Abreviaturas de Instituciones

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

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