

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes cumple una década como órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes
pág. 5

Artículos Originales

Programa de Transición: una intervención para adolescentes con diabetes tipo 1. Estudio de casos y controles.
pág. 7

Utilidad diagnóstica de la ecografía tiroidea en la evaluación de nódulos tiroideos en niños y adolescentes.
pág. 11

Caso Clínico

Hiperparatiroidismo primario en adolescente. Reporte de caso.
pág. 16

Artículo de Revisión

Evaluación piloto de la reducción de niveles séricos de productos de glicación avanzada (AGEs) sobre la electrofisiología de la visión, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
pág. 20

Summary

Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes celebrates a decade as the official organ for scientific communication of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes.
pp. 5

Original Articles

Transition Program: an intervention for adolescents with type 1 diabetes. Cases and controls study.
pp. 7

Diagnostic utility of thyroid ultrasound ecography in thyroid nodules evaluation in children and adolescents.
pp. 11

Clinical Case

Primary hyperparathyroidism in adolescent. Case report.
pp. 16

Review Article

Pilot evaluation of the serum levels reduction of advanced glycation products (AGEs) on the vision electrophysiology in type 2 diabetic patients.
pp. 20

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. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad 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 y Obstetricia. Clínica Las Condes.
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. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica 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.



Fundada el 4 de junio de 1958.

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

Directorio 2016 - 2018

Presidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Past Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Vicepresidente

Dr. Pedro Pineda B.

Secretaria General

Dra. Erika Díaz V.

Tesorero

Dr. José Miguel Domínguez R-T.

Directores

Dra. María Soledad Báez P.	(Representante Provincia No GES)
Dra. María Eugenia Bruzzone V.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. María Victoria Figueroa F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.	(Representante Área Occidente)
Dr. Rodolfo Lahsen M.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dra. Alejandra Martínez G.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Virginia Pérez F.	(Representante Pediatría)
Dr. Rafael Ríos S.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Patricio Salman M.	(Representante GES)
Dra. Cecilia Vargas R.	(Representante Área Norte)

Invitada

Dra. Jocelyn Cortés R. (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

Secretaria 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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes cumple una década como órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.
Carmen Gloria Aylwin

5

Artículos Originales

Programa de Transición: una intervención para adolescentes con diabetes tipo 1. Estudio de casos y controles.
Guillermo Santibáñez G., Claudia Rubio C., Elizabeth Toro T., Gloria Briones B., Marcos Estica R., Silvana Muñoz S., Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A. y Juan Pablo Miranda O.

7

Utilidad diagnóstica de la ecografía tiroidea en la evaluación de nódulos tiroideos en niños y adolescentes.
Rojas P., Retamal A., Pérez L., Castro A., Huneus A. y Horvath E.

11

Caso Clínico

Hiperparatiroidismo primario en adolescente.
Reporte de caso.
Claudia Lozano C., Macarena Salinas V. y Marcela Molina P.

16

Artículo de Revisión

Evaluación piloto de la reducción de niveles séricos de productos de glicación avanzada (AGEs) sobre la electrofisiología de la visión, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
M. Pía de la Maza C., Cecilia Algarin C. y Juan Manuel Rodríguez S.

20

Ética, Humanismo y Sociedad

Refugios para el corazón.
José Carlos Bermejo

28

Comentarios de Literatura Destacada

Francisco Pérez B. y Gabriel Cavada Ch.

30

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

32

Instrucciones a los Autores

33

Content

Editorial

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes celebrates a decade as the official organ for scientific communication of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes.
Carmen Gloria Aylwin

5

Original Articles

Transition Program: an intervention for adolescents with type 1 diabetes. Cases and controls study.
Guillermo Santibáñez G., Claudia Rubio C., Elizabeth Toro T., Gloria Briones B., Marcos Estica R., Silvana Muñoz S., Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A. and Juan Pablo Miranda O.

7

Diagnostic utility of thyroid ultrasound ecography in thyroid nodules evaluation in children and adolescents
Rojas P., Retamal A., Pérez L., Castro A., Huneus A. and Horvath E.

11

Clinical Case

Primary hyperparathyroidism in adolescent.
Case report
Claudia Lozano C., Macarena Salinas V. and Marcela Molina P.

16

Review Article

Pilot evaluation of the serum levels reduction of advanced glycation products (AGEs) on the vision electrophysiology in type 2 diabetic patients
M. Pía de la Maza C., Cecilia Algarin C. and Juan Manuel Rodríguez S.

20

Ethics, Humanism and Society

Refuge of the heart.
José Carlos Bermejo

28

Comments Outstanding Literature

Francisco Pérez B. and Gabriel Cavada Ch.

30

Calendar of courses, Symposia and Meetings

32

Instructions to Authors

33

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes cumple una década como órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes celebrates a decade as the official organ for scientific communication of the Chilean Society of Endocrinology and Diabetes

En enero de 2008 se publicó el primer número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes que con esta edición cumple una década de ininterrumpida publicación trimestral.

La revista nació en respuesta al fructífero desarrollo y crecimiento alcanzado por nuestra sociedad a 50 años desde su fundación y a la necesidad de tener un medio de difusión específico para comunicar la creciente investigación clínica y básica de nuestra disciplina que se estaba generando en nuestro país. La transferencia del conocimiento a través de las publicaciones, es un elemento clave para el desarrollo de una ciencia o un campo específico, y así lo entendió el directorio de la época, presidido por el Dr. Hernán García Bruce, para dar este gran paso que fue la fundación de la revista como un órgano oficial de la SOCHED.

El Dr. José Manuel López, su primer Editor entre los años 2008-2011, en la editorial del número 1 calificó el nacimiento de la revista como “una buena noticia”, afirmando “el advenimiento de una revista nueva en el ambiente médico y científico nacional, y en este caso dedicada a la endocrinología, merece ser considerada como una muy buena y promisorio noticia”, agregando “este nacimiento debe constituir para todos los miembros de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes una amalgama de legítimo orgullo por el logro societario, satisfacción por el estímulo que significa a su propio trabajo endocrinológico y esperanzadora tranquilidad por el futuro de nuestra disciplina en Chile”.

A diez años de su nacimiento, nuestra revista está plenamente consolidada por la regularidad de sus publicaciones, la calidad de sus contenidos y su rigor científico en servicio a la comunidad endocrino-diabetológica y médica en general. Se difunde en forma impresa y en forma digital a través de un portal web con libre acceso a todos sus contenidos, lo que ha permitido ampliar su difusión y medir cuánto y desde donde nos visitan. Se publican artículos científicos originales, casos clínicos, revisiones, información de actualidad en temas que nos competen, nos ha acercado a los conocimientos estadísticos, documentado en la historia de la especialidad y sus personajes e incorporando temas éticos y humanísticos. No hay duda que sus aportes la han convertido en un instrumento de divulgación del conocimiento científico en nuestra disciplina, pero también ha contribuido a incrementar la cultura médica y humanista.

El Dr. Francisco Pérez Bravo, editor desde el año 2012, comentaba en la editorial de los 5 años de la revista “Hoy, al cumplirse un lustro de nuestra revista surgen nuevas tareas y desafíos mayores. Uno de los más relevantes que debemos abordar tiene relación con los artículos originales y los casos clínicos que en ella se publican. Hoy en día, si bien hemos mejorado en estos aspectos, estamos todavía lejos ya que cubrimos sólo un 50% de lo requerido en originalidad para postular a otros sistemas de indexación electrónica como SciELO”.

Estamos próximos a este desafío. El número de publicaciones originales ha aumentado especialmente en las últimas ediciones, lo que nos acerca a un mayor nivel de indexación. Es nuestra misión continuar involucrándonos en el crecimiento de la revista lo que nos permitirá un mayor factor de impacto y un estímulo para la publicación.

Agradecemos a sus dos editores, coeditores, a los miembros de su Comité Editorial Nacional e Internacional, quienes, número tras número, con rigor científico, han ayudado a perfilar sus contenidos para hacerla realidad. A todos quienes han colaborado en forma anónima en las distintas y múltiples tareas necesarias para su edición. A todos los autores y a todos los lectores por su apoyo e interés, que hacen posible que hoy la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes tenga más de 10.000 visitas al mes en la *web* al cumplir 10 años desde su fundación.

Para todos los miembros de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes este logro societario es un orgullo y no hay duda que este 10° aniversario constituye “una muy buena noticia”.

Dra. Carmen Gloria Aylwin
Presidenta Sociedad Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Programa de Transición: una intervención para adolescentes con diabetes tipo 1. Estudio de casos y controles

Guillermo Santibáñez G.^a, Claudia Rubio C.^b, Elizabeth Toro T.^c, Gloria Briones B.¹, Marcos Estica R.², Silvana Muñoz S.³, Lilian Sanhueza M.⁴, Pilar Durruty A.^d y Juan Pablo Miranda O.⁵

Transition Program: an intervention for adolescents with type 1 diabetes. Cases and controls study

Introduction: The transition programs (TP) are planned interventions with specific aims which support type 1 diabetes adolescents in their process to emigrate from a pediatric care system to an adult care system. **Objective:** To evaluate the effectiveness of a TP in type 1 diabetes adolescents. **Subjects and Method:** This study was performed in 20 adolescents: 10 in TP and 10 controls (no TP) attended in an adult care system in a traditional way. The applied program included: coordination of attention dates, administrative supervision of the cases, and integral health team attention: physician every three months, psychologist with psychosocial follow-up every three months, nutritionist and university nurse according to the case necessities. After a year of the TP implementation the indicators of adherence were evaluated: continuity of care, regular medical appointments, physician/adolescent relationship, psychosocial follow-up, and to maintain or improve the HbA1c. The statistical analysis of variables comparison was performed with Kwallis Test o Mann-Whitney Test, in STATA 12.0 program. **Results:** At comparing groups, it was found that the intervened adolescents presented a major frequency of: continuity of diabetes care, regular medical appointments, physician/adolescent relationship and psychosocial follow-up ($p < 0,01$); the indicator of maintaining or improving the HbA1c was better in the patients with TP (60% vs 30%) yet not significant. **Conclusion:** In type 1 diabetes adolescents, with the applied TP we get better indicators of adherence to the diabetes treatment.

Key words: Transition program, adolescents, type 1 diabetes.

¹Médico Jefe Internista. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

²Médico Internista. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

³Médico Internista-Diabetóloga. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

⁴Médico Internista-Diabetóloga. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

⁵Médico. Unidad de Pacientes Críticos. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

^aDoctor en Psicología. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

^bNutricionista. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

^cEnfermera Universitaria. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

^dBioquímica. Unidad de Diabetes. Hospital San Juan de Dios.

Sin apoyo financiero.

Sin conflicto de interés.

Correspondencia:

Guillermo Santibáñez González
Fax: +56 226817414
Santo Domingo 1161, Depto. 410.
Santiago, Chile.
guillermo.santibanez@rehsalud.gob.cl

Recibido: 05-06-2017

Aceptado: 23-10-2017

Introducción

La adolescencia es una etapa de profundos cambios físicos y psicológicos. El cuerpo se transforma, deja de parecerse al de un niño y se asemeja al de un adulto. La mente se expande dando paso a una experiencia de sí que antes no existía, comienza la búsqueda de una identidad y de ser parte de algo distinto a la familia. Son los duelos de una infancia que se va¹.

Junto a estos cambios, la diabetes aparece como un extraño que se aloja en el cuerpo y en la mente para exigir una manera particular de vivir y estar en el mundo. Los adolescentes con diabetes se rebelan, se frustran y hacen esfuerzos por no ser lo que son: portadores de una condición crónica que los hace distintos, pero capaces de cumplir con los desafíos del camino hacia la adultez.

En el año 2011 la Asociación Americana de Diabetes,

Artículo Original

a través de su grupo de trabajo en transición, publicó las principales recomendaciones² para atender las necesidades sanitarias de los adolescentes y jóvenes con diabetes tipo 1 (DM1) que deben emigrar de un sistema de atención pediátrica a uno de adultos.

El programa de transición (PT) son intervenciones interdisciplinarias planificadas, cuya finalidad es ayudar y apoyar a los adolescentes en este camino de normalizar su condición de salud, asumiendo los logros y fracasos del tratamiento sin limitar su desarrollo psicosocial. El PT es un acompañamiento activo que se adapta a las necesidades y limitaciones de cada adolescente que debe transitar hacia una madurez física, psicológica y sanitaria. Esta última asociada fuertemente al concepto de autocuidado y adherencia terapéutica³.

El objetivo de este estudio fue evaluar la puesta en marcha y ejecución de un PT, como apoyo a la adherencia y autocuidado de los adolescentes que emigran de un sistema de atención pediátrica a uno de adultos, en un sistema público de salud.

Sujetos y Método

El estudio se realizó en 20 adolescentes DM1 de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 15 y 19 años que se atienden en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios. En el PT participaron 10 adolescentes (grupo experimental) y como grupo control 10 pacientes que no estaban en PT.

Los criterios de inclusión para ambos grupos fueron: traslado local desde pediatría a la Unidad de Diabetes, y haber cumplido un año en atención adulta. Los criterios de exclusión: traslado no local o ingreso forzoso a atención adulta por debut a los 15 años.

De los registros clínicos se obtuvo los datos generales: sexo, edad al término del primer año en atención adulta, años de diagnóstico DM1 y antecedentes de evaluación psicosocial antes de su traslado a la atención adulta; los que se presentan en la Tabla 1.

El PT aplicado incluye: coordinación de horas de atención, vigilancia administrativa de los casos y atención integral del equipo de salud: médico cada tres meses, psicólogo con seguimiento psicosocial cada tres meses, nutricionista y enfermera universitaria según las necesidades de cada caso.

El grupo control recibió la atención tradicional de un policlínico de adultos, básicamente el control médico cada tres meses; sin supervisión del cumplimiento.

Siguiendo las recomendaciones ADA² e indicaciones emanadas de otros estudios^{4,5,6} se estableció como resultados de adherencia los siguientes indicadores para comparación entre los grupos:

1. Continuidad del cuidado diabético

Garantizar que no pasen más de 3 meses entre el último control pediátrico y el primer control adulto.

2. Regularidad de los controles médicos

Supervisar que existan 4 controles al año cada 3 meses, como mínimo.

3. Relación médico/adolescente

Asegurar que el mismo médico realice todos los controles durante el primer año de transición adulta.

4. Seguimiento psicosocial

Contactar al adolescente o sus cuidadores para pesquisar problemas de adaptación y/o adherencia.

5. Mantener o mejorar la HbA1c

Revisar los valores de HbA1c durante la transición pediatría-adulto. Se considera importante la mantención del nivel de HbA1c que tenían en la atención pediátrica (que no empeore) o que logren mejores controles metabólicos.

El registro y cumplimiento de los indicadores fue supervisado por el psicólogo autor de este trabajo.

Análisis estadístico: para comparación de los datos generales y los indicadores se utilizó Kwallis Test o Mann-Whitney Test, en Programa Stata 12.0, considerando el valor p bajo 0,05 como estadísticamente significativo.

Tabla 1. Datos generales. Adolescentes DM1 en Programa de Transición y sin Programa de Transición

		Grupo en PT (n = 10)	Grupo sin PT (n = 10)
Mujeres	n (%)	3 (30%)	3 (30%)
Hombres	n (%)	7 (70%)	7 (70%)
Edad al año de transición	MA (rango)	17,4 (16-19)	17,3 (16-20)
Años de diagnóstico DM1	MA (rango)	8,7 (4-16)	7,3 (3-15)
Evaluación psicosocial previa	n (%)	10 (100%)	4 (40%)

Resultados

En cuanto a los datos generales (Tabla 1), tanto en los adolescentes con PT como en los controles, el 30% eran mujeres y el 70% hombres. El promedio de edad al cumplir el primer año en atención adulta fueron similares, 17,4 años en los jóvenes con PT y 17,3 años en los controles. En los participantes en el PT el promedio de años de diagnóstico DM1 fue de 8,7 y en los controles fue de 7,3 (NS). El 100% de los adolescentes con PT tuvieron una

evaluación psicosocial previa al traslado (requisito del PT) y el 40% de los controles tuvieron dicha evaluación en algún momento de su paso por pediatría.

Al comparar los indicadores de adherencia y autocuidado (Tabla 2) se encontró diferencia estadísticamente significativa en la continuidad del cuidado diabético observada en el 100% de los adolescentes con PT y 30% de los controles; en la regularidad de la atención médica, el 80% de los jóvenes con PT asistieron a todas sus citas y sólo el 20% de los sin PT; en la relación médico/adolescente la que se conservó en el 90% de los participantes del PT y en el 30% de los controles; en el seguimiento psicosocial que fue realizado al 90% de los adolescentes con PT y en ninguno de los controles. La mantención o mejoría de la HbA1c se logró en el 60% del grupo experimental vs el 30% de grupo no intervenido, aunque fue superior en los con PT no hubo diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

Los programas de transición para adolescentes con DM1 se instalan dentro de un proceso de transición aún mayor que es la adolescencia en sí misma. De esta forma, los equipos de salud están llamados a facilitar el tránsito de la niñez a la adultez de estos pacientes poniendo especial énfasis en acompañar y guiar el desarrollo de conductas sanitarias de autocuidado.

Este PT tiene la ventaja de haber establecido objetivos claros como indicadores de resultado (Tabla 2), lo cual es una recomendación importante de la mayoría de los estudios internacionales^{4,6} que se han realizado para validar estos programas. Los datos de nuestro estudio entregan una evidencia contundente acerca de los beneficios que los adolescentes en transición pueden lograr si están amparados bajo un programa estructurado que garantice una supervisión y seguimiento de los aspectos administrativos, sanitarios y psicosociales que impactan en la adherencia y que son particularmente vulnerables al cambio desde pediatría a adulto.

En cuanto a la edad de traslado desde un servicio de pediatría a un servicio de adultos, el tema no está zanjado, varios estudios^{4,5} señalan los 18 y hasta los 20 años como una edad adecuada para este cambio, sin argumentar los puntos de corte. En este estudio el promedio de traslado para ambos grupos (experimental y control) fue entre los 16 y 17 años; en el caso de los adolescentes con PT este cambio era reforzado por una evaluación psicosocial previa que garantizaba la presencia de características psicológicas, familiares y sociales mínimamente funcionales que ayudaban a predecir una adherencia suficiente a los indicadores del programa. En nuestra experiencia podemos decir que el tema no debe centrarse en cuál es la edad

Tabla 2. Indicadores de adherencia. Adolescentes DM1 en Programa de Transición y sin Programa de Transición

	Grupo en PT (n = 10)	Grupo sin PT (n = 10)	p-value
Continuidad del cuidado diabético	10 (100%)	3 (30%)	< 0,001
Regularidad de los controles médicos	8 (80%)	2 (20%)	< 0,002
Relación médico/adolescente	9 (90%)	3 (30%)	< 0,007
Seguimiento psicosocial	9 (90%)	0 (0%)	< 0,0001
Mantener o mejorar la HbA1c	6 (60%)	3 (30%)	NS

oportuna (una vez cumplidos los 15 años) para realizar el traslado sino más bien, cuáles son las condiciones psicosociales suficientes para cada caso que permitan al equipo de salud hacer una transición pediatría-adulto informada y personalizada.

Los indicadores de continuidad del cuidado diabético y regularidad de los controles médicos son altamente recomendados para garantizar el cumplimiento de las metas de control de esta población. Nuestros datos demuestran que cuando existe un programa de transición aumenta significativamente la probabilidad de que los adolescentes emigren de pediatría con la certeza de una atención en adulto (continuidad) y disminuye considerablemente la pérdida de horas de control mejorando el acceso oportuno a una atención médica especializada (regularidad).

De nuestro estudio, se concluye que habilitar un PT para mantener un seguimiento médico y psicológico de los casos permite asegurar que la atención profesional se transforme en un facilitador de la adherencia de los adolescentes al tratamiento. En el PT es fundamental que un mismo médico realice las consultas durante el primer año en adulto y así establecer un vínculo que promueva la colaboración y los acuerdos en las tareas de tratamiento (relación médico/adolescente); asimismo, la consulta psicológica resulta ser una medida de apoyo a la adherencia al evaluar constantemente los factores psicosociales⁷ que la influyen (seguimiento psicosocial).

El mantener o mejorar la HbA1c que es un indicador tradicional del control metabólico, fue superior en los participantes del PT aunque no significativo respecto a los controles. Es sabido que los adolescentes por sus propios procesos de cambios hormonales y maduración biológica registran comúnmente importantes variaciones en sus glicemias lo que dificulta lograr niveles aceptables de HbA1c.

La adherencia del adolescente con DM1 implica el compromiso progresivo de ellos, el de sus cuidadores y la implementación de programas de apoyo para la transición a la adultez por los profesionales de salud que trabajan con estos pacientes.

Artículo Original

Referencias

1. Aberastury A, Knobel M. 1999. La adolescencia normal: un enfoque psicoanalítico. Capítulo 5: 69-74. Editorial Paidós.
2. Peters A, Laffel L. American Diabetes Association Transitions Working Groups. 2011. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems. *Diabetes Care* 34: 2477-2485.
3. Sabaté E. Organización Mundial de la Salud. 2004. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. *Organización Panamericana de la Salud* 10: 71-72.
4. Hilliard M, Perlus J, Clark L, Haynie D, Plotnick L, Guttman-Bauman I, Iannotti R. 2014. Perspectives from before and after the pediatric to adult care transition. A mixed-methods study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37: 346-354.
5. Monaghan M, Baumann K. 2016. Type 1 diabetes: addressing the transition from pediatric to adult-oriented health care. *Endocrine Disorders* 6: 31-40.
6. Lyons S, Becker D, Helgeson V. 2014. Transfer from pediatric to adult health care: Effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes* 15: 10-17.
7. Sabaté E. Organización Mundial de la Salud. 2004. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. *Organización Panamericana de la Salud* 10: 80-82.

Utilidad diagnóstica de la ecografía tiroidea en la evaluación de nódulos tiroideos en niños y adolescentes

Paula Rojas G.^{1,2}, Andrés Retamal C.³, Lizbeth Pérez M.⁴, Alex Castro M.⁵, Andrea Huneus V.² y Eleonora Horvath P.⁴

Diagnostic utility of thyroid ultrasound ecography in thyroid nodules evaluation in children and adolescents

Aim: To evaluate the diagnostic utility of ultrasonography and other antecedents and exams usually availables, in the study of patients with thyroid nodules aged 0-20 years. **Subjects and methodology:** Cross-sectional analytical observational study. We reviewed the data of patients undergoing FNAP (thyroid puncture with a fine needle) and / or thyroidectomy between January 2007 and December 2013. The ultrasound evaluation was performed by 3 specialists. The surgical biopsy was considered an indicator of benignity or malignancy and, in its absence the FNAP (excluding the Bethesda diagnoses 3 and 4). The association between cancer and the different variables was evaluated through binary logistic regression, with measure of association of odds ratio (OR). With the initially significant variables, a multivariate analysis was carried out and a cut-off score was subsequently defined to allow the diagnosis to be discriminated. **Results:** 104 nodules are included in the analysis (100 patients), 89♀ / 11♂; age $x16 \pm 2.8$; TSH $2.8 \text{ uIU / ml} \pm 5$; lymphocytic thyroiditis 30%; pathological anatomy: benign 46 (44%) cancer 58 (56%). Sonographic findings predictive of malignancy were: hypoechoogenicity (OR 2.95 $p = 0.008$) irregular shape (100% CA) non-smooth edges (OR 8.5 $p = 0.000$) microcalcifications (OR 39 $p = 0.000$) thick calcifications (OR 18 $p = 0.001$) and presence of suspicious adenopathy (100% CA). In the TIRADS classification, cases classified as 4 and 5 corresponded to cancer in 50 and 92%. The presence of thyroiditis did not show an insignificant association with malignancy. From the joint analysis of the significant variables, a score with adequate sensitivity and specificity is obtained. **Conclusions:** The usefulness of ultrasound as a fundamental examination in the evaluation of the pediatric patient who consults by thyroid nodule is corroborated. Accurately describing their sonographic characteristics and, above all, analyzing them together, allows us to determine an approximate risk of malignancy and define with greater certainty the indication of performing FNAP.

Key words: Thyroid nodule; Thyroid ultrasound; Thyroid cancer diagnosis.

¹Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Alemana de Santiago.

²Centro de Adolescencia, Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago.

³Residente Radiología Pediátrica, Departamento de Radiología, Clínica Alemana de Santiago.

⁴Departamento de Radiología, Clínica Alemana de Santiago.

Correspondencia:

Paula Rojas Goñi
San Carlos de Apoquindo 746.
Las Condes, Santiago.
projas@alemana.cl

Recibido: 12-09-2017

Aceptado: 09-11-2017

Introducción

La prevalencia de nódulos tiroideos palpables en niños y adolescentes se reporta históricamente en 1,8%¹. El uso frecuente de la ecografía cervical ha aumentado significativamente su diagnóstico en los últimos años por lo que hoy constituye un motivo de consulta relativamente habitual^{2,3}. El principal problema diagnóstico es determinar el riesgo de malignidad en cada caso. La

posibilidad de que un nódulo tiroideo resulte ser cáncer, en este grupo etario, se describe de un 22 a 43%⁴⁻⁶, más alta que en adultos donde es de 7-15%⁷.

A pesar de que algunos antecedentes clínicos y exámenes iniciales de laboratorio pueden sugerir mayor riesgo de malignidad⁸⁻¹¹ los principales métodos diagnósticos son la ecografía y la punción aspirativa con aguja fina (PAAF)^{12,13}.

Es conocido el rol de la ecografía tiroidea como un

Artículo Original

examen útil en el estudio de un nódulo tiroideo¹⁴. Es un método de alto rendimiento, no invasivo y de bajo costo por lo que es clave en la evaluación inicial. La clasificación TIRADS, descrita por Horvath en adultos^{15,16}, busca integrar en un score único estos diferentes patrones ecográficos, entregando información sobre el riesgo de malignidad de un determinado nódulo.

En niños y adolescentes se ha reportado asociación de cáncer con hipoecogenicidad, forma del nódulo más alta que ancha, presencia de microcalcificaciones y linfonodos patológicos¹⁷.

La PAAF se considera actualmente el examen de mayor certeza diagnóstica, pues permite el estudio anatomopatológico, sin embargo, es un procedimiento invasivo y de mayor costo que requiere de equipos especializados, por lo que los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados. Su indicación ha sido revisada por varios autores considerando la dificultad práctica de realizar el procedimiento a esta edad y una aparente menor sensibilidad de los resultados que lo descrito en adultos¹⁸⁻²¹.

Nos interesó conocer la situación de esta patología en nuestro centro, investigar la asociación de hallazgos clínicos y ecográficos con el diagnóstico de malignidad y determinar su utilidad para orientar al endocrinólogo en la evaluación de los pacientes de este grupo etario.

Material y Método

Estudio observacional analítico de corte transversal, realizado en Clínica Alemana de Santiago. Se revisaron los antecedentes clínicos y ecográficos de todos los pacientes de 0-21 años con diagnóstico de nódulo tiroideo que fueron sometidos a PAAF y/o tiroidectomía en nuestro centro entre enero de 2007 y diciembre de 2013. En caso de bocio multinodular se analizó por separado cada nódulo que contaba con estudio anatomopatológico.

De los antecedentes clínicos se consignó edad, género, valor de hormona tiroestimulante (TSH) y presencia o no de tiroiditis de Hashimoto. El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto se estableció por el informe anatomopatológico de tiroiditis linfocitaria en los pacientes operados o por anticuerpos anti tiroglobulinas en títulos significativos y ecografía sugerente en los pacientes no operados.

La descripción de las imágenes ecográfica fue realizada en forma ciega al diagnóstico anatomopatológico por una radióloga pediátrica en los pacientes menores de 15 años (LP) y por una radióloga de adultos en los pacientes \geq a 15 años (EH, especialista en ecografía tiroidea). Se analizaron las siguientes variables: tamaño, estructura (sólido/quístico/mixto), ecogenicidad (hipoecogénico/iso-hiperecogénico), bordes (lisos/no lisos), forma (circular/ovalado/irregular/multilobulado), cápsula (ausente/

completa/incompleta) vascularización (ausente/pobre/moderada/marcada), calcificaciones (microcalcificaciones/calcificaciones gruesas/sin calcificaciones), ganglios sospechosos (tamaño aumentado/forma redondeada/microcalcificaciones/pérdida de hilio central). También fue evaluada la categoría TIRADS de acuerdo a lo descrito¹⁵.

Para definir cada nódulo como benigno o maligno se utilizó el informe final de la biopsia quirúrgica. En aquellos pacientes que no fueron operados se consideró el resultado de la PAAF, excluyendo del análisis los diagnósticos indeterminados Bethesda 3 y 4²¹.

Análisis

La asociación entre cáncer y las diferentes variables estudiadas fue evaluada a través de regresión logística binaria, con medida de asociación de odds ratio (OR). Los intervalos de confianza fueron del 95% y se utilizó significación del 5%.

Con las variables que inicialmente resultaron significativamente asociadas a cáncer se realizó un análisis multivariado y posteriormente se definió un puntaje de corte que permitiera discriminar el diagnóstico, dicho puntaje se logró sumando el OR respectivo si la característica estaba presente en el nódulo. La calidad de discriminación se evaluó mediante el área bajo la curva ROC, proponiéndose un punto de corte que lograra una adecuada sensibilidad y especificidad al evento de malignidad del nódulo.

Los datos fueron procesados en programa STATA versión 14.0.

El estudio fue aprobado por el comité de ética y la unidad de investigación y ensayos clínicos de Clínica Alemana de Santiago.

Resultados

Se identificó inicialmente a 124 pacientes, de los cuales 24 fueron eliminados del estudio (17 por no contar con la información requerida y 7 por resultado de la PAAF no concluyente, Bethesda III y IV); en definitiva se incorporaron al estudio 104 nódulos tiroideos, correspondientes a 100 pacientes. 46 nódulos (44%) fueron benignos y 58 malignos (56%). El diagnóstico anatomopatológico fue por biopsia quirúrgica en 72 y PAAF en 32 nódulos. Los diagnósticos malignos fueron cáncer papilar clásico 81%, cáncer papilar variedad folicular 6%, cáncer papilar otros subtipos histológicos 11% y cáncer medular en 1 caso.

La Tabla 1 corresponde a la descripción de la muestra. La edad, género y valor de TSH no se asoció significativamente al diagnóstico de cáncer. El diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto mostró un OR de 2,3 (IC 95% 0,9-5,7) que no fue significativo ($p = 0,06$).

En cuanto a los hallazgos ecográficos el tamaño, la

Tabla 1. Variables demográficas y ecográficas totales y comparación entre grupos de nódulos benignos y malignos

	Total (104)	Benigno (46)	Cáncer (58)	OR (95% IC)	p value
Edad (años x ± DS)	16,7 ± 2	16,2 ± 2	17 ± 2	1,1 (0,9-1,2)	0,17
Género (F/M)	88/12	37/7	51/5		
TSH (uUI/ml x ± DS)	2,8 ± 5	1,6±1	3,4 ± 6	1,08 (0,8-1,3)	0,47
T Hashimoto (%)	30 (28)	9	21	2,3 (0,9-5,7)	0,06
Características ecográficas					
Tamaño (mm x ± DS)	15 ± 10	17,6 ± 10	13 ± 9	0,9 (0,9-1)	0,054
Estructura sólida (%)	72 (73)	19	53	15 (5-44)	0,000
Hipoecogenicidad (%)	56 (54)	18	38	2,9 (1,3-6,5)	0,008
Forma irregular (%)	9 (8)	0	9		
Bordes no lisos (%)	30 (29)	4	26	8,5 (2,7-27)	0,000
Microcalcificaciones (%)	43 (41)	4	39	39 (11-134)	0,000
Macrocalcificaciones (%)	11 (11)	2	9	18 (3,3-97)	0,001
Adenopatías (%)	19 (18)	0	19		
Estructura quística (%)	2 (2)	2	0		
Estructura mixta (%)	30 (29)	25	5	0,5 (0,01-0,2)	0,000
Forma ovalada (%)	54 (52)	32	22	0,3 (0,1-0,8)	0,02

vascularización y las características de la cápsula no mostraron asociación significativa. En el análisis univariado se encontró la mayor asociación en: presencia de microcalcificaciones OR 39 (IC 95% 11-134), calcificaciones gruesas OR 18 (IC 95% 3,3-97), estructura sólida OR 15 (IC95% 5-44), bordes no lisos OR 8,5 (IC 95% 2,7-27) e hipoecogenicidad OR 2,9 (IC 95% 1,3-6,5). El hallazgo de adenopatía sospechosa se asoció a malignidad en el 100% de los casos. Características asociadas a benignidad fueron estructura quística 100% de los casos, estructura mixta OR 0,5 (IC95% 0,01-0,1) y forma ovalada OR 0,3 (IC95% 0,1-0,8).

Para calcular el puntaje se sumó el respectivo OR aproximado al entero superior si la presencia de la característica ecográfica está presente, es decir, usando la siguiente ecuación:

Puntaje = 3*hipoecogenicidad + 7*estructura sólida + 5*bordes no lisos + 24*microcalcificaciones + 21*macrocalcificaciones

De este modo se construyó la distribución del puntaje por condición de malignidad. La Tabla 3 muestra las estadísticas de clasificación para los distintos puntos del puntaje (sensibilidad, especificidad, clasificación correcta, likelihood ratio positivo y negativo).

De acuerdo a esta tabla nos parece interesante observar que un punto de corte de ≥ 15 en el valor del puntaje, muestra una sensibilidad de 87,9% y especificidad de 84,8% para el diagnóstico de malignidad. Con fines prácticos habría que decir que este valor se obtiene si el

Tabla 2. Resultado de análisis multivariado de características ecográficas seleccionadas

	OR	p value	Intervalo de confianza 95%	
Hipoecogenicidad	2,53	0,153	0,71	9,05
Estructura sólida	6,77	0,006	1,74	26,37
Bordes no lisos	4,81	0,064	0,91	25,45
Microcalcificaciones	23,6	0,000	5,94	93,70
Macrocalcificaciones	20,93	0,004	2,72	161,31

Tabla 3. Estadísticas de clasificación para los distintos puntos del puntaje

Punto de corte puntaje (\geq)	Sensibilidad	Especificidad	Bien clasificados	LR+	LR-
3	100,0	30,4	69,2	1,4	0,0
5	98,3	47,8	76,0	1,9	0,0
7	98,3	52,2	77,9	2,1	0,0
8	96,6	73,9	86,5	3,7	0,0
10	96,6	76,1	87,5	4,0	0,0
15	87,9	84,8	86,5	5,8	0,1
21	82,8	87,0	84,6	6,3	0,2
24	81,0	89,1	84,6	7,5	0,2
27	79,3	89,1	83,7	7,3	0,2
28	75,9	91,3	82,7	8,7	0,3
31	70,7	91,3	79,8	8,1	0,3
33	55,2	95,7	73,1	12,7	0,5
34	53,5	95,7	72,1	12,3	0,5
36	37,9	100,0	65,4		0,6

Artículo Original

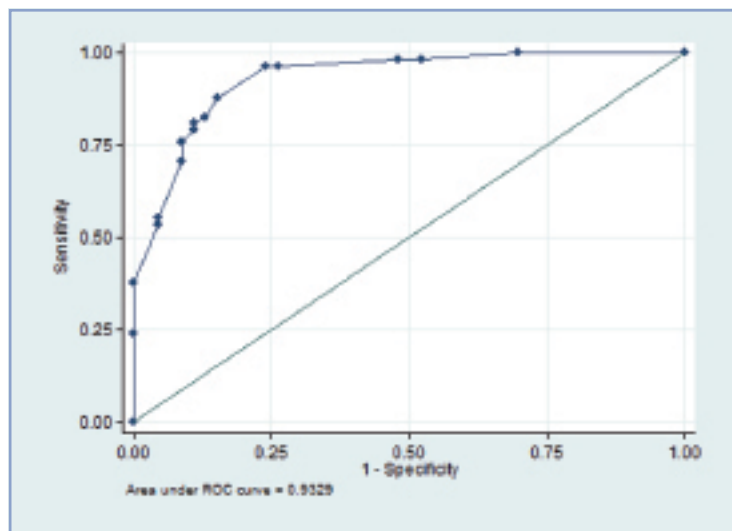


Figura 1. Curva ROC y puntos de corte.

nódulo reúne las características de estructura sólida + hipoeogenicidad + bordes no lisos, en tanto que la presencia de microcalcificaciones o macrocalcificaciones por sí solas ya alcanzan ese puntaje.

El área bajo la curva ROC fue de 93,3% (IC 88,6-97,7) que según el criterio de Hosmer-Lemeshow está en el rango de clasificación “excelente”²².

Al evaluar la clasificación TIRADS se obtiene que en los casos catalogados como 4 y 5 se encuentra malignidad en un 50 y 92% respectivamente. El hallazgo de nódulos TIRADS 2 es muy bajo en nuestra muestra (4 casos), lo cual se explica porque habitualmente en los nódulos TIRADS 2 no se realiza PAAF ni cirugía. De este grupo hubo un nódulo que resultó maligno (25%). En aquellos informados como TIRADS 3 el 100% fueron benignos.

Discusión

Esta investigación aporta información de interés en relación al estudio diagnóstico de los nódulos tiroideos en población pediátrica. Se confirma para este grupo etario lo publicado previamente en adultos de que la ecografía es el examen de mayor importancia en la evaluación inicial de los nódulos tiroideos. Otros elementos que han sido considerados por algunos autores asociados a mayor riesgo de cáncer como TSH elevada, sexo masculino y presencia de tiroiditis de Hashimoto no mostraron asociación significativa a malignidad en la población por nosotros estudiada.

En relación a los hallazgos de la ecografía encontramos que la presencia en el nódulo de alguna de las siguientes características: estructura sólida, hipoeogenicidad, bordes irregulares, micro o macrocalcificaciones se asocia a mayor riesgo de malignidad. También se debe destacar la existencia de adenopatías sospechosas en los compartimientos cervicales, ya que en nuestros resultados este hallazgo se asoció a cáncer en todos los casos. Por el contrario, la ausencia de estas características en el nódulo, así como el tener estructura quística o mixta se asoció a benignidad, lo que permitiría en la mayoría de los casos evitar la PAAF y plantear el seguimiento ecográfico como herramienta de manejo.

Nuestros resultados iniciales plantean que el análisis conjunto de aquellas características que mostraron mayor asociación a malignidad expresada como un puntaje, permitiría conocer con bastante precisión la posibilidad de malignidad del nódulo en evaluación. Este resultado novedoso requiere ser validado por estudios posteriores que incluyan mayor número de pacientes y de evaluadores.

Con respecto a la evaluación TIRADS, podemos decir que los resultados obtenidos son bastante semejantes a lo descrito por Horvath en población adulta^{15,16} por lo que se puede postular como una herramienta también de gran utilidad para aplicar en población pediátrica.

Planteamos como las principales limitantes de este estudio: a) el sesgo que determina que el grupo evaluado corresponde sólo a nódulos que tienen análisis anatómopatológico (PAAF o biopsia quirúrgica) y, por lo tanto, estos resultados no pueden ser totalmente extrapolados a la población general de pacientes que acuden para una evaluación inicial; b) que no hay una información precisa respecto al seguimiento clínico de los nódulos cuya punción fue benigna.

Consideramos que nuestros hallazgos corroboran la utilidad de la ecografía como el examen fundamental en la evaluación inicial del paciente pediátrico que consulta por el hallazgo de enfermedad nodular de tiroides. El describir con precisión sus características ecográficas y sobre todo analizarlas en conjunto nos permiten determinar un riesgo aproximado de malignidad y de esta forma definir con mayor certeza la indicación de realizar la PAAF para complementar su estudio.

Agradecimientos

Agradecemos a la unidad de ensayos clínicos de Clínica Alemana, en especial al Dr. Cristóbal Carvajal por su apoyo en la recopilación y ordenamiento de los datos y al Sr. Gabriel Cavada por su colaboración en el análisis estadístico.

Referencias bibliográficas

1. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. 1991. Natural History of Thyroid Abnormalities: Prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 91:363-70.
2. La Franchi S. 2017. Thyroid nodules and cancer in children. En: *UpToDate*, Ross DS, Geffner ME (Ed), *UpToDate*, Whaltman.
3. Avula S, Daneman A, Navarro OM, Moineddin R, Urbach S, Daneman D. 2010. Incidental thyroid abnormalities identified on neck US for non-thyroid disorders. *Pediatr Radiol* 40: 1774-80.
4. Canadian Pediatric Thyroid Nodule (CaPTN) Study Group. 2008. The Canadian Pediatric Thyroid Nodule Study: an evaluation of current management practices. *Journal of pediatric surgery* 43: 826-30.
5. Niedzela M. 2006. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocrine-related cancer* 13: 427-453.
6. Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, et al. 2013. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 3238-45.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2016. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1-133.
8. Bonora E, Tallini G, Romeo G. 2010. Genetic Predisposition to Familial Nonmedullary Thyroid Cancer: An Update of Molecular Findings and State-of-the-Art Studies. *Journal of Oncology*, Article ID 385206, 7 pages, 2010. doi:10.1155/2010/385206.
9. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, et al. 2009. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from The British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer* 125 (10): 2400-2405.
10. Corrias A, Cassio A, Weber G, Mussa A, Wasniewska M, Rapa A, Gastaldi R, et al; Study Group for Thyroid Diseases of Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (SIEDP/ISPED). 2008. Thyroid nodules and cancer in children and adolescents affected by autoimmune thyroiditis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162 (6): 526-531.
11. Chiu HK, Sanda S, Fechner PY, Pihoker C. 2012. Correlation of TSH with the risk of paediatric thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77: 316-22.
12. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. 2016. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr* 1; 170 (10): 1008-1019. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0486. PubMed PMID: 27571216.
13. Bauer AJ, Francis GL. 2016. Evaluation and management of thyroid nodules in children. *Curr Opin Pediatr* 28 (4): 536-544.
14. Domínguez JM, Baudrand R, Cerda J, Campusano C, Fardella C, Arteaga E, et al. 2011. An ultrasound model to discriminate the risk of thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 18 (2): 242-245.
15. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. 2009. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1748-51.
16. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodríguez I, Skoknic V, Castro A, et al. 2016. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol* [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27718080.
17. Goldfarb M, Gondek SS, Sánchez Y, Lew JI. 2012. Clinic-Based Ultrasound Can Predict Malignancy in Pediatric Thyroid Nodules. *Thyroid* 22: 827-31.
18. Corrias A, Mussa A. 2013. Thyroid nodules in pediatrics: Witch Ones can be left alone, which ones must be Investigated, When and How. *J Clin Pediatr Endocrinol* 5 (Suppl 1): 57-69.
19. Amirazodi E, Propst EJ, Chung CT, Parra DA, Wasserman JD. 2016. Pediatric thyroid FNA biopsy: Outcomes and impact on management over 24 years at a tertiary care center. *Cancer* 124 (11): 801-810.
20. Stevens C, Lee JK, Sadatsafavi M, Blair GK. 2009. Pediatric Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology: A meta-analysis. *J Pediatric Surgery* 44: 2184-2191.
21. Cibas E, Syed A. 2009. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol* 132: 658: 65.
22. Applied Logistic Regression. Second edition Editorial John Wiley & Sons, año 2000, pag 162.

Caso Clínico

Hiperparatiroidismo primario en adolescente. Reporte de caso

Claudia Lozano C.¹, Macarena Salinas V.² y Marcela Molina P.³

Primary hyperparathyroidism in adolescent. Case report

¹Pediatra. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

²Becada de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

³Endocrinólogo Infantil. Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

Autores declaran no presentar conflictos de interés ni financiamiento.

Correspondencia:

Claudia Lozano Canales
Claro Solar 115, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.
Teléfono (045) 2325769
claudia.lozano.canales@gmail.com

Recibido: 18-10-2017

Aceptado: 29-11-2017

Introduction: The hypercalcemia is infrequent in pediatrics, its clinical is diverse, and its etiology is determined by age. Among the dependent causes of parathormone (PTH) is the hyperthyroidism, state of hypersecretion of PHT by parathyroid glands (PG). The primary hyperparathyroidism (PHPT) is rare in children, there are 200 reported cases. In older children, the causes for PHPT correspond to parathyroid adenoma, multiglandular disease and parathyroid carcinoma. **Objective:** Report a case of an 11 years old male adolescent. He presents three months symptoms of constipation, anorexia, vomiting and weight loss. Urgent consultation due to an increase of his symptoms, in exams stand out: calcemia 16.67 mg/dl (NV 8.8-10.8 mg/dl), phosphatemia 2.21 mg/dl (NV 4.5-5.5 mg/dl), parathormone (PTH) 308.7 pg/ml (NV 15-68.3 pg/ml), calciuria/creatininuria 0.56 (NV < 0.2). He was hospitalized to manage his severe hypercalcemia, it was indicated hyperhydration, monopotassium phosphate, intravenous hydrocortisone and furosemide. In his study was performed a cervical ultrasound which showed a solid node in the right parathyroid gland, hypoechogenic and scintigram parathyroid compatible with right superior parathyroid adenoma. In the waiting for surgery was necessary the administration of intravenous pamidronate. In the post-operative, he evolved with hipocalcemia that was corrected with intravenous calcium carbonate, overlapping to oral calcium and calcitriol. **Conclusion:** The PHPT is a pathology of low prevalence in pediatrics, one hundred times less than adults. In the adolescent, the most frequent cause is the parathyroid adenoma. It should be considered as a differential diagnosis in cases of symptomatic hypercalcemia in this age group.

Key words: Hypercalcemia, hyperparathyroidism, parathyroid adenoma.

Introducción

La hipercalcemia se define con un calcio total sérico mayor a 10,5 mg/dl¹, es infrecuente en niños, sus manifestaciones clínicas aparecen con calcemia mayor a 12 mg/dl². Los síntomas son inespecíficos, incluyen debilidad, irritabilidad, letargia, confusión, anorexia, náuseas, vómitos, constipación, entre otros². Las etiologías están determinadas por edad, pudiendo encontrarse una base genética³. Las causas pueden ser dependientes o no de parathormona (PTH)³. Entre las primeras, está el hiperparatiroidismo; estado de hipersecreción de PTH por las glándulas paratiroides (PT)⁴. Se clasifica en primario cuando existe excesiva secreción de PTH por hiperplasia, adenoma o carcinoma paratiroideo; secundario a hipocalcemia o deficien-

cia de vitamina D; y terciario por función autónoma de PT después de hiperparatiroidismo secundario prolongado^{1,4}.

El hiperparatiroidismo primario (HPP) en niños es raro, reportándose 200 casos en la literatura⁵. En neonatos y lactantes la causa más habitual son mutaciones del receptor sensible a calcio (CaSR)⁵. En niños mayores y adolescentes las etiologías son adenoma paratiroideo único, enfermedad multiglandular por trastornos familiares hereditarios, síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula y carcinoma paratiroideo⁵.

Objetivo

Reportar caso de un adolescente con hipercalcemia severa provocada por hiperparatiroidismo primario a causa de un adenoma paratiroideo.

Caso Clínico

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Días desde inicio de estudio	1	2	9	9 Cirugía	15	42	56
Calcemia (VN 8,8-10,8 mg/dl)	16,67	13,2	7,8		6,9	9,3	9,1
Fosfemia (VN 4,5 a 5,5 mg/dl)	2,21	2,7	2,6		4,3	5,1	4,6
PTH (VN 15-68,3 pg/ml)		308,7	1.634		77,7		
Índice calciuria/creatininuria (VN < 0,2)		0,56				0,47	

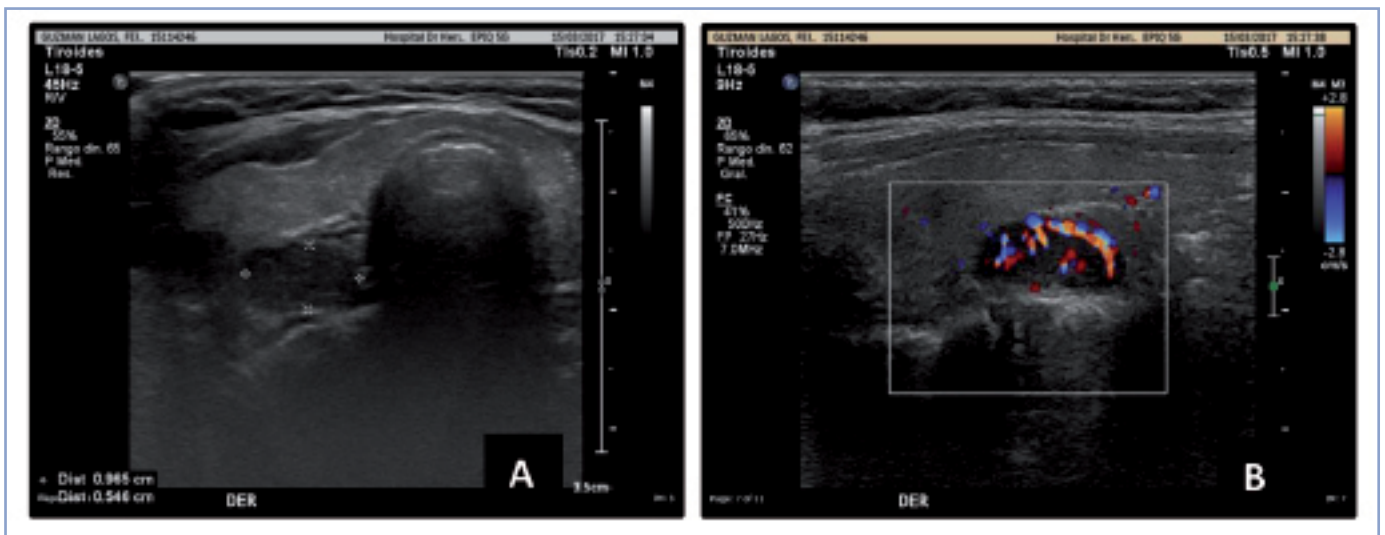


Figura 1. Ecografía cervical. **A.** Glándula paratiroides derecha con nódulo de aspecto sólido, hipocogénico, de contornos bien delimitados de 9,6 por 5,4 por 12 mm de diámetro. **B.** Nódulo antes descrito se observa vascularizado al Doppler.

Caso clínico

Adolescente masculino de 11 años, previamente sano. Presenta historia de tres meses de constipación y anorexia. A los dos meses, se agregan náuseas, vómitos y pérdida de peso de 10 kg. Acude a Servicio de Urgencia, se solicitan exámenes, destacando: calcemia 16,67 mg/dl (VN 8,8-10,8 mg/dl) y fosfemia 2,21 mg/dl (VN 4,5-5,5 mg/dl). Ingresa a Servicio de Pediatría de Hospital Hernán Henríquez Aravena, para manejo y estudio. Se inicia hiperhidratación, fostato monopotásico, hidrocortisona y furosemida intravenosos (iv). En exámenes (Tabla 1), destaca: PTH 308,7 pg/ml (VN 15-68,3 pg/ml), calcemia de 13,2 mg/dl (VN 8,8-10,8 mg/dl) y fosfemia de 2,7 mg/dl (VN 4,5-5,5 mg/dl), índice calciuria/creatininuria 0,56 (VN < 0,2). Se realiza ecografía cervical que muestra PT derecha con nódulo sólido, hipocogénico, de contornos delimitados, vascularizado al Doppler de 9,6 por 5,4 por 12 mm (Figura 1), por hallazgo se solicita cintigrama paratiroideo con Tecnecio 99 metaestable (Tc99m)-Ses-

tambi, destaca foco de acumulación de Sestamibi en polo superior del lóbulo tiroideo derecho, probable adenoma paratiroideo (Figura 2).

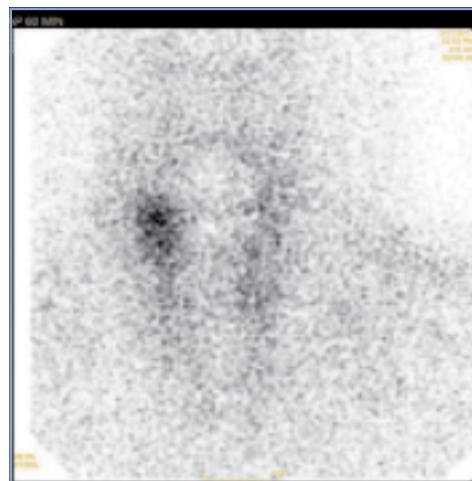


Figura 2. Cintigrama de paratiroides con Tc99m-Sestamibi. Foco de acumulación de Sestamibi en polo superior de lóbulo tiroideo derecho, probable adenoma paratiroideo.

Caso Clínico

Para evaluar compromiso y etiología se solicita densitometría ósea: cadera derecha Z-score -1,9, cadera izquierda Z-score -2,0, columna vertebral lumbar Z score -0,7, ecografía reno-vesical normal, IGF-1 202 ng/ml (VN 183-850 ng/ml), 25-hidroxi-vitamina D 29,4 ng/ml (VN 20-100 ng/ml), prolactina 5,42 ng/ml (VN 3,46-19,4 ng/ml), TSH 0,91 mUI/L (VN 0,5-4,8 mUI/L), T4 libre 1,11 ng/dl (VN 0,8-1,7 ng/dl), FSH 0,65 mUI/ml (VN 0,95-11,95 mUI/ml), LH 1,87 mUI/ml (VN 0,57-12,07 mUI/ml), testosterona 1,18 ng/ml (Tanner II VN 0,18-0,50ng/ml), cortisol 6,2 ug/ml (VN 3,7-19,4 ug/ml). Se excluye compromiso hipofisiario actual como parte de neoplasia endocrina múltiple (NEM). Hipercalemia no generó repercusión renal, pero sí ósea.

Evoluciona con bradicardia y QT corregido corto (0,28 segundos). Se traslada a Unidad de Tratamiento Intermedio para administración de pamidronato y monitorización. Se reseca adenoma paratiroideo. En postoperatorio presenta hipocalcemia que se corrige con carbonato de calcio iv, el que se traslapa a carbonato de calcio y calcitriol orales. PTH desciende de 1.634 pg/ml a 77,7 pg/ml. Evoluciona asintomático, con normalización de calcemia y fosfemia.

En controles ambulatorios se disminuye carbonato de calcio hasta suspenderse y se mantiene calcitriol. En último control, calcemia 9,1 mg/dl (VN 8,8-10,8 mg/dl), fosfemia 4,1 mg/dl (VN 4,5-5,5 mg/dl). Biopsia de PT confirma adenoma paratiroideo.

Discusión

La PTH es la principal hormona calciotrópica, su síntesis y secreción en las PT están controladas por la concentración de calcio ionizado extracelular⁴. El CaSR detecta esta concentración y desencadena la liberación de PTH en respuesta a su disminución. Cuando desciende el calcio ionizado, la PTH incrementa la resorción ósea y reabsorción renal de calcio, y estimula el metabolismo de la vitamina D a su forma activa 1,25 dihidroxi-vitamina D que participa en la absorción intestinal de calcio⁴.

El hiperparatiroidismo, estado de hipersecreción de PTH por las PT, puede ser primario cuando existe excesiva secreción de PTH por hiperplasia, adenoma o carcinoma de PT, secundario a hipocalcemia o deficiencia de vitamina D, y terciario por función autónoma de PT después de hiperparatiroidismo secundario prolongado^{1,4}.

La causa más frecuente de HPP en neonatos y lactantes son mutaciones de CaSR⁵. En niños y adolescentes las causas son adenoma paratiroideo único, enfermedad multiglandular por trastornos familiares hereditarios comprendiendo NEM tipos 1 y 2a e hiperparatiroidismo aislado familiar y carcinoma paratiroideo⁵.

La prevalencia de HPP en niños es cien veces menos frecuente que en adultos⁶, con una incidencia de 1 en 300.000 nacidos vivos⁷. En niños, el HPP presenta similar prevalencia en ambos sexos, presentándose entre los 13-16 años⁷.

En 65-70% de los casos se evidencia una mutación somática esporádica que origina un adenoma paratiroideo solitario; y en 27-31%, una mutación de línea germinal heredada que produce un adenoma o hiperplasia múltiple en todas las PT^{4,5,8}.

Los síndromes genéticos comprenden 5-15% de los HPP⁸. La NEM1, forma más común de HPP heredado (90%), edad de inicio 20-25 años, cursa con hiperplasia o adenomas paratiroideos múltiples, se asocia en 60-70% con tumor pancreático, 15-42% con tumor pituitario, que en un 25% de los casos secretan hormona de crecimiento o prolactina⁸.

El 80% de los adultos con HPP son asintomáticos^{5,9}. La presentación clínica de HPP en niños y adolescentes es más grave, un 80% son sintomáticos y un 44% con daño de órgano final^{5,8-10}. Los síntomas son inespecíficos: astenia (39%), pérdida de peso (32%); renales (41%) como hipercalciuria, poliuria, diabetes insípida nefrogénica y nefrolitiasis^{9,11}; músculo-esqueléticos (16%) como atrofia muscular, dolor óseo, debilidad, hiporreflexia y osteoporosis, fracturas patológicas, osteítis fibrosa quística⁸; gastrointestinales (25%) como náuseas, vómitos y dolor abdominal, pancreatitis, constipación⁸; neuropsiquiátricos (8%) como irritabilidad, demencia y confusión; y alteraciones cardíacas como disminución del ST y QT corto en electrocardiograma^{2,5,7}.

En estudio bioquímico de HPP destaca hipercalemia, hipofosfemia, PTH aumentada o inapropiadamente normal⁸. La calcemia se afecta por la albuminemia y estado ácido base². Se deben solicitar: fosfatasas alcalinas, función renal, 25-hidroxivitamina D, calciuria, índice calciuria/creatininuria, densitometría ósea y ecografía renal^{2,5}. En asintomáticos, con hipercalemia leve, PTH marginalmente elevada o normal e hipocalciuria debe descartarse hipercalemia hipocalciúrica familiar^{5,8}. Debe excluirse NEM⁸.

Para evidenciar glándulas aumentadas de volumen y si la alteración es única o múltiple, se realiza estudio imagenológico que comprende ecografía cervical y cintigrafía con Tecnecio 99 metoxi-isobutilnitrilo-Sestamibi (Tc99m-Sestamibi). En la primera, los adenomas se observan como nódulos ecoicos homogéneos, altamente vascularizados al Doppler. Tiene una sensibilidad de 86%, especificidad de 67% y un valor predictivo positivo de 95% en identificación de glándulas adenomatosas e hiperplásicas^{8,9}.

El cintigrama Tc99m-Sestamibi evidencia adenomas paratiroideos y glándulas hiperplásicas. El 60-80% de los

adenomas se detectan por Sestamibi, existen limitaciones en enfermedad multiglandular y adenomas pequeños. Es mejor que la ecografía para detectar adenomas ectópicos. Para el estudio de HPP esporádica tiene una sensibilidad de 60-92% y especificidad de 97%. La ecografía junto a cintigrama Tc99m-Sestamibi presentan una sensibilidad de 73-95% en evidenciar adenomas únicos^{8,9}.

El 86% de los adolescentes con HPP presenta una glándula afectada, los adenomas únicos representan el 65% de los casos, un 27% corresponde a hiperplasia paratiroidea^{9,12,13}.

El objetivo del manejo médico es optimizar la excreción de calcio, disminuir su salida desde el compartimento óseo y aumentar sus depósitos^{2,5}. Pacientes con calcemia mayor a 12,02 mg/dl, requieren hospitalización para hiperhidratación con solución fisiológica 3.000-4.000 ml/m²/día, administración de furosemida 1 mg/kg cada 6 h, hidrocortisona 5 mg/kg cada 6 h que disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta su excreción urinaria e infusión de bifosfonatos como pamidronato que bloquean la resorción ósea¹¹. Asintomáticos con hipercalcemia leve-moderada deben estudiarse, no requieren manejo específico.

El tratamiento definitivo implica cirugía, para corrección permanente de calcemia y PTH, alivio de síntomas, y prevención o reversión del daño de órgano final. La técnica, depende de la patología paratiroidea y estudio imagenológico. La cirugía es segura y efectiva, con baja tasa de complicaciones y una tasa de curación del 100% a los 6 meses¹⁴. La paratiroidectomía mínimamente invasiva, produce menor morbilidad y estadía hospitalaria^{5,15}. Debe considerarse suplementación de calcio y vitamina D3⁵.

Conclusiones

La hipercalcemia es infrecuente en niños, sus manifestaciones son inespecíficas, requiere un alto índice de sospecha diagnóstica. Se puede diferenciar etiología según edad, y determinar si es una causa dependiente o no de PTH. Si se encuentra PTH elevada se debe sospechar hiperparatiroidismo, que puede ser primario, secundario o terciario. Si es primario la etiología más probable es un adenoma paratiroideo, se debe realizar estudio imagenológico y resección tumoral, procedimiento de significancia curativa.

Referencias bibliográficas

1. Garfias C, Villanueva S, Ugarte F. 2011. Hiperparatiroidismo primario: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 82 (4): 336-343.
2. Aránguiz C, Trujillo O, Reyes M. 2005. Emergencias endocrinas en pediatría: diagnóstico y manejo. *Rev Med Chile* 133: 1371-1380.
3. Davies J. 2015. Approach to the Child with Hypercalcaemia. *Endocr Dev. Basel, Karger* 28: 101-118.
4. Bilezikian J, Marcus R, Levine M, Marcocci C, Silverberg S, Potts J. 2015. The Parathyroids. Third Edition 2015. Chapter 25: Primary Hyperparathyroidism in Children and Adolescents.
5. Alagaratnam S, Kurzawinski T. 2015. Aetiology, Diagnosis and Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Children: New Trends. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 365-375.
6. Fraser W. 2009. Hyperparathyroidism. *Lancet* 374: 145-158.
7. Mallet E. 2008. Working Group on Calcium Metabolism. Primary Hyperparathyroidism in Neonates and Childhood. *Horm Res* 69: 180-188.
8. Marcocci C, Cetani F. 2011. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011; 365: 2389-97.
9. Roizen J, Levine M. 2014. A Meta-Analysis Comparing the Biochemistry of Primary Hyperparathyroidism in Youths to the Biochemistry of Primary Hyperparathyroidism in Adults. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (12): 4555-4564.
10. Crouzeix G, Kerlan V. 2014. Hyperparathyroïdie primaire: nouveaux concepts, nouvelles recommandations. *Annales d'Endocrinologie* 75: S21-S36.
11. Kollars J, Zarroug A, Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suárez L, et al. 2005. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics* 115: 974.
12. Belcher R, Metrailar A, Bodenner D, Stack B. 2013. Characterization of hyperparathyroidism in youth and adolescents: A literature Review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 77: 318-322.
13. Lou I, Schneider D, Sippel R, Chen H, Elfenbein D. 2017. The Changing Pattern of Diagnosing Primary Hyperparathyroidism in Young Patients. *Am J Surg* 213 (1): 146-150.
14. Mancilla E, Levine M, Adzick N. 2017. Outcomes of minimally invasive parathyroidectomy in pediatric patients with primary hyperparathyroidism owing to parathyroid adenoma: A single institution experience. *J Pediatr Surg* 52 (1): 188-191.
15. Pashtan I, Grogan R, Kaplan S, Devon K, Angelos P, Liu D, et al. 2013. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg Int* 29: 275-279.

Artículo Original

Evaluación piloto de la reducción de niveles séricos de productos de glicación avanzada (AGEs) sobre la electrofisiología de la visión, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

M. Pía de la Maza C.^{1,2}, Cecilia Algarin C.^{1,3} y Juan Manuel Rodríguez S.¹

Pilot evaluation of the serum levels reduction of advanced glycation products (AGEs) on the vision electrophysiology in type 2 diabetic patients

¹Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

²Clínica Alemana de Santiago.

³Fundación Oftalmológica Los Andes.

Financiamiento: Concurso investigación SOCHED

Correspondencia:

M. Pía de la Maza C.
El Líbano 5524, Macul, Región Metropolitana.
mpmaza@inta.uchile.cl

Recibido: 12-11-2017

Aceptado: 22-11-2017

Background: Diabetic vascular complications are associated with elevated concentrations of advanced glycation end-products (AGEs). These substances can be originated endogenously by hyperglycaemia and oxidative stress, but also by dietary intake. There is indirect evidence suggesting that these complications can be prevented by lowering AGEs levels by dietary or pharmacological interventions, however its clinical benefits are still not clear enough because this would require long periods of treatment. Specific neuro-ophthalmologic tests like Multifocal Electroretinogram (MFERG) and visual evoked potentials (VEP) can detect retinal and myelinic nerve early changes, and thus could represent good methods to study the results of certain interventions in shorter lapses. The aim of this preliminary study was to evaluate the effects of a pharmacological intervention designed to lower AGEs levels, on these variables. **Patients and Methods:** We included 7 patients with type 2 diabetes (DM2), with more than 5 and less than 10 years of disease, without clinically evident micro and macrovascular disease, without renal failure, hypothyroidism nor vitamin B12 deficiency, whose AGEs dietary intake was moderately elevated or high (according to dietary recalls). Upon admission, a clinical evaluation, urine and blood samples were obtained for routine labs, plus ultrasensitive C Reactive Protein (usCRP) as an inflammatory marker, and carboxymethyl-lysine (CML) as representative of AGEs. Then a complete ophthalmologic evaluation was performed, including fundus, MFERG and VEP. After the initial evaluation, placebo capsules were prescribed (12 daily capsules, 4 with each main meal) during 3 months, repeating the same initial evaluation at completion of this period. Then the active treatment followed, with capsules containing cholestyramine (4 capsules containing 500 mg each, totaling 6 g per day). Patients were cited each month, to register adverse events and repeating the same evaluation after this second 3 months period. **Results:** The sample was composed of 2 male patients, mean age was 55.1 ± 3.8 years, and diabetes was managed with metformin plus other oral agents or o insulin (4 cases). In addition, 4 patients received lipid lowering and 4 antihypertensive drugs. Metabolic control and lipid levels were variable (ranges of HbA1c 6.2-8.4%, LDL cholesterol 45-141 mg/dL, triglycerides 70-220 mg/dL). AGEs levels represented by CML were highly variable (median 31.7, range min-max 3.4-58.9 ug/uL). Basal usCRP was also variable (median 405.9, range min-max 265.6-490.7 mg/L). The treatment was well tolerated, except for mild constipation associated with cholestyramine intake. No significant changes in electroretinography or evoked potentials were observed when comparing the initial placebo period with cholestyramine treatment. A significant increase in triglyceride levels and decrease of vitamin D levels after cholestyramine treatment was observed. No changes were detected in serum concentrations of CML, usCRP or glycemic control, after treatment. The latter variables were not correlated with neuroophthalmologic studies. **Discussion:** In this preliminary study we did not observe changes in MFERG nor VEP after 6 g/day cholestyramine treatment, which did not induce lowering of CML levels. This could be attributed to the many limitations of a pilot study, such as a small sample size, short duration of treatment, reduced doses. However this design allowed to evaluate the patients' tolerance to the drug and rule out adverse effects, in order to plan further studies using the necessary doses to obtain lowering of AGEs.

Key words: AGE, glycation, bile acid sequestrant, electroretinogram, cholestyramine.

Introducción

Entre los mecanismos postulados para explicar las complicaciones micro y macro vasculares de la diabetes mellitus se menciona la acumulación de productos de glicación avanzada (AGEs) en proteínas de larga vida¹⁻³. La vía de los AGEs es considerada como la más importante en la génesis y progresión de la microangiopatía diabética², así como también explica el alto riesgo cardiovascular, atribuyéndose un rol fundamental en la “memoria metabólica”⁴. Estas moléculas son generadas a través de la reacción de Maillard, asociado al mayor estrés oxidativo. Existen múltiples moléculas derivadas de este proceso de glicoxidación, llamadas genéricamente AGEs⁵, que se elevan significativamente en la circulación y tejidos en los pacientes con DM, afectando principalmente las células endoteliales² y al colágeno⁶. Sin embargo, los niveles de AGEs detectados en diabéticos dependen críticamente del método de detección y de la función renal de los pacientes⁷. Aparte del mecanismo vascular, los AGEs pudieran provocar efectos desmielinizantes directos o inflamatorios neurales directos^{1,8}.

Este fenómeno de glicoxidación no deriva exclusivamente de fuentes endógenas (DM), sino que también puede derivar del tabaquismo y del consumo dietario de AGEs. Alrededor del 10% de los AGEs dietarios son absorbidos y de éstos 2/3 son retenidos en los tejidos, así los niveles séricos de AGEs resultan del balance entre su absorción intestinal, formación en proteínas circulantes, turnover tisular y excreción renal⁹. Esto explica que en la insuficiencia renal, independiente de su etiología, se acumulen AGEs en los tejidos, acelerando el daño⁶.

Los AGEs son conocidos desde hace mucho tiempo por los tecnólogos en alimentos, quienes los aprovechan para dar sabor, color y apariencia a los productos alimentarios, y que ingeridos en cantidades moderadas no causan problemas. Sin embargo, Vlassara y cols han demostrado la importancia que tienen las fuentes dietarias de AGEs, tanto en las complicaciones de la DM como en el envejecimiento y otras patologías crónicas¹⁰. Sus estudios en animales señalan que dietas con alto contenido de AGEs elevan los niveles circulantes y se asocian a aterosclerosis¹¹ y enfermedad renal, que pueden prevenirse con restricción de la ingesta dietaria de AGEs¹².

Los AGEs ejercen su acción uniéndose a un receptor de superficie RAGE (receptor de AGEs), el cual activa una cascada de señalización intracelular que aumenta el estrés oxidativo y la producción de citocinas proinflamatorias a nivel celular¹³. En cambio, la forma soluble de RAGE inhibe competitivamente la unión del ligando al receptor, ejerciendo potencialmente un efecto antiaterogénico¹⁴. Además, se ha descrito otro receptor, el AGER1, que participa en la detoxificación de AGEs¹⁵,

pero su expresión y función disminuye en condiciones de estrés oxidativo, como la DM y el envejecimiento. En cambio la restricción de AGEs dietarios, lograda modificando solamente la humedad, temperatura y tiempo de cocción de éstos¹⁶, revierte la mayor parte de los efectos deletéreos mencionados¹⁷⁻¹⁹. Aparte de la restricción dietaria, en pacientes con DM2 se ha logrado reducir la carga de AGEs, mejorar el control glicémico y reducir inflamación utilizando Sevelamer, un quelante de fosfato utilizado habitualmente en pacientes con insuficiencia renal crónica²⁰. A pesar del escepticismo inicial, estudios recientes comprueban que la reducción de la carga de AGEs tiene efectos beneficiosos en pacientes diabéticos y en diversas otras condiciones²¹⁻²⁸. Sin embargo, el tema de cuáles AGEs son los más dañinos y la falta de metodología estandarizada para su determinación y que la mayor parte de los estudios provenga del mismo grupo provoca aun gran controversia²². Estudios preliminares de nuestro grupo demostraron elevada ingesta dietaria de AGEs entre sujetos < 50 años, sanos o diabéticos²³ y reducción de niveles de carboximetil lisina (CML), el AGE más representativo, a través de dieta hipocalórica mediterránea²⁴.

A pesar de que los resultados antes mencionados son promisorios, el impacto clínico de la reducción de niveles de AGEs en pacientes con DM sería esperable a largo plazo, con lo cual se hace más difícil establecer una relación causal con la disminución de AGEs a través de dieta o fármacos. Más aun, la adherencia a prescripciones dietarias y medicamentos es limitada, especialmente en patologías crónicas. La electroretinografía multifocal (ERGFM) es un método que provee una ventana única para evaluar tanto la salud neural como la vascular, pudiendo mostrar alteraciones tempranas en patologías que afectan las diferentes capas de la retina y que se asocian con ruptura de la barrera retino-capilar, además de disfunciones centrales (maculares) o de regiones específicas. Los cambios del ERGMF anteceden los cambios morfológicos y síntomas clínicos²⁵ y responde precozmente a cambios en el estrés oxidativo²⁶ y control glicémico en DM1²⁷. De igual forma, la velocidad de conducción nerviosa puede responder rápidamente a intervenciones que influyan sobre la desmielinización, como la suplementación con vitamina B12²⁸, por lo tanto, en pacientes diabéticos es teóricamente posible detectar cambios precoces en parámetros de neuroconducción o ERGMF, como respuesta a cambios en el control metabólico o reducción de los niveles de AGEs, en la etapa previa al daño neural irreversible. Así, el objetivo del presente estudio, fue evaluar en forma preliminar, sin doble ciego, la asociación entre reducción de niveles séricos de CML utilizando colestiramina (un quelante de sales biliares con efecto hipolipemiante e hipoglicemiante demostrado) con cambios electrofisiológicos de la retina, en adultos con DM2.

Artículo Original

Pacientes y Métodos

En esta evaluación piloto se estudiaron pacientes adultos con DM2, controlados en Clínica Alemana de Santiago o en el Consultorio Félix de Amesti de la comuna de Macul en Santiago, con más de 5 y menos de 10 años de enfermedad, en tratamiento con hipoglicemiantes orales o insulina, que aceptaron participar en el estudio firmando un consentimiento informado. Como requisitos para el estudio debían tener una dieta mixta con ingesta habitual moderada o elevada de AGEs según encuesta alimentaria adaptada de Uribarri¹⁵. Se excluyeron los pacientes con $IMC \geq 40$ k/m^2 , $HbA1c > 9\%$, anemia, glicemia en ayunas > 250 mg/dL o antecedentes de complicación aguda hiperglicémica o cardiovascular en los últimos 2 años, dislipidemia severa para pacientes diabéticos ($LDL > 130$, $TG > 350$ mg/dL), deficiencia de vitamina B12 e insuficiencia de órganos, especialmente insuficiencia renal, (creatinina $> 1,5$ mg/dL o, clearance de creatinina calculado < 60 m/min). También se excluyeron los pacientes con neuropatía diabética diagnosticada clínicamente o con exámenes especializados y aquellos con patología oftalmológica que dificultase la realización del electroretinograma, tales como vicios de refracción no corregidos adecuadamente, cataratas y retinopatía diabética proliferativa o edema macular.

Al ingreso se efectuó una historia clínica con registro de medicamentos y una encuesta alimentaria que consignara específicamente los métodos de preparación de alimentos y alimentos específicos ricos en AGEs de acuerdo a mediciones efectuadas en alimentos chilenos y adaptando las encuestas de Uribarri y cols¹⁵, calificando la ingesta de AGEs como baja (< 10 $kU/día$), moderada (10-15 $kU/día$) o alta (> 15 $kU/día$), excluyendo a los pacientes con ingesta baja. En los sujetos preseleccionados de acuerdo a la encuesta e historia clínica, se efectuó antropometría (peso, talla, perímetro de cintura) y se tomó muestras de sangre en ayunas para exámenes de laboratorio clínico habitual (hemoglobina, TSH, glicemia, hemoglobina glicosilada, creatinina, protrombina, perfil lipídico y niveles séricos de vitamina B12), utilizando técnicas automatizadas de laboratorio clínico. Parte de esta sangre fue centrifugada y congelada para posterior determinación de vitamina D y PCR ultrasensible como marcador inflamatorio con kits comerciales, además de la concentración de AGEs en suero (CML a través de ELISA con anticuerpo Abcam 309017). También se obtuvo una muestra de segunda orina de la mañana para determinación de microalbuminuria (MAU/creatininuria) al inicio y al final del estudio.

Los sujetos seleccionados fueron sometidos a la evaluación oftalmológica que incluyó fondo de ojo, potenciales evocados visuales y electroretinograma multifocal en

la Fundación Oftalmológica Los Andes.

Completada la evaluación inicial, se inició un período de 12 semanas de ingesta de cápsulas de placebo (4 cápsulas 3 veces/día). Los sujetos fueron controlados mensualmente por médico y/o nutricionista para reforzar las medidas alimentarias tradicionales para mejorar el control glicémico (restricción del aporte calórico de acuerdo a la composición corporal, disminuir la ingesta de hidratos de carbono simples y aumentar el consumo de fibra soluble e insoluble para reducir la carga glicémica de los alimentos), de acuerdo a las normas para manejo de diabetes del Ministerio de Salud, pero sin intervenir sobre el consumo de AGEs. En caso necesario cada médico tratante ajustó la terapia hipoglicemiente o insulínica, con el objetivo de lograr metas de control metabólico adecuadas ($HbA1c \leq 7\%$). Finalizado este período de 3 meses se obtuvieron nuevas muestras de sangre, además de repetir los exámenes oftalmológicos específicos.

Posteriormente, se inició el tratamiento farmacológico con cápsulas de colestiramina (4 comprimidos de 500 mg cada uno de colestiramina en cada comida principal, es decir, 6 g/día), durante 12 semanas, teniendo especial precaución de no ingerirlas simultáneamente con los demás medicamentos y registrando cuidadosamente eventuales eventos adversos. Al completar 3 meses de tratamiento se repitieron los exámenes de sangre y orina además del estudio neuro-oftalmológico.

Los datos fueron analizados a través del programa estadístico Stata 13.0. Primero se analizó la distribución de las variables, se analizó la asociación entre éstas a través de test de correlación de Pearson. Posteriormente, se analizó los cambios en las variables con 2 métodos: comparando el % de cambio basal-placebo *versus* basal colestiramina con test de Wilcoxon y, además, comparando los 2 valores “basales” (es decir, basal y postperíodo placebo) con el valor obtenido post colestiramina utilizando t pareado.

Resultados

Luego del período de preselección, la muestra final estuvo constituida por 7 pacientes portadores de DM2, que cumplían con los criterios de inclusión (2 de sexo masculino). La edad promedio era $55,1 \pm 3,8$ años, con duración de la enfermedad entre 5 y 10 años. Al ingresar al estudio, todos los pacientes eran manejados con hipoglicemiantes orales (metformina 7 casos, sulfonilureas 2 casos, inhibidores DPP4 1 caso e ISGLT2 1 caso), insulina en diversos esquemas en 4 pacientes, además de hipolipemiantes e hipotensores en 4 casos cada uno.

En la Tabla 1 se muestran las variables clínicas y bioquímicas al ingreso al estudio, destacando el amplio ran-

Tabla 1. Variables clínicas y de laboratorio iniciales

Variable	Promedio ± DS	Mediana (min-max)
Talla (mts)	164,1 ± 11,6	158 (151,4-182)
Peso (kg)	79,8 ± 18,6	78,6 (53-112)
Índice de masa corporal (kg/mt ²)	29,5 ± 5,7	91 (23,1-38,5)
Presión arterial sistólica (mmHg)	128,3 ± 21,7	130 (100-155)
Presión arterial diastólica (mmHg)	75,3 ± 7,1	77 (64-83)
Glicemia capilar ayunas (mg/dL)	151,7 ± 63,1	134 (89-287)
Hemoglobina glicosilada (%)	7,2 ± 0,8	7,1 (6,2-8,4)
Hormona tiroestimulante (uU/mL)	3,2 ± 1,3	3,2 (1,8-5)
Colesterol total (mg/dL)	164,6 ± 27,8	161 (141-223)
Colesterol HDL (mg/dL)	51,6 ± 15,5	46 (37-80)
Colesterol LDL (mg/dL)	92,7 ± 31,1	81 (45-141)
Triglicéridos (mg/dL)	132 ± 60,5	99 (70-220)
Creatinina (mg/dL)	0,79 ± 0,2	0,72 (0,52-1,17)
Albúmina/creatinina orina (mg/g)	19,0 ± 23,6	6,5 (2,5-71)
Vitamina B12 (pg/mL)	686,2 ± 519,2	529,8 (241-1.857)
Vitamina D (ng/mL)	26,3 ± 5,4	23,9 (19,9-36,4)
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/L)	29,7 ± 20,9	31,7 (3,4-58,9)
Carboximetilisina (ug/uL)	380,3 ± 76,3	405,9 (265,6-490,7)

Distribución no paramétrica de las variables glicemia, vitamina B12, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos y microalbuminuria.

go de distribución de la mayor parte de éstas. En cuanto a microangiopatía, una paciente tenía microalbuminuria al inicio y se detectó retinopatía (leve) al fondo de ojo en otro paciente. Según la encuesta, el consumo dietario de AGEs era variable, con una mediana de 12,4 (10,2 a 24,9) kU/día.

En cuanto a las variables electroretinográficas y velocidad de conducción nerviosa evaluada a través de potenciales evocados visuales, se consideró cada ojo como un individuo. El OD de un paciente no fue estudiado inicialmente debido al antecedente de una trombosis retinal antigua y en algunos casos el examen no se pudo efectuar por diferentes razones. Finalmente, se contó con entre 9 y 13 ojos para analizar, dependiendo del procedimiento. En la Tabla 2 se presentan los datos de ERGMF (densidad y latencia de las señales según su distancia de la mácula, desde el anillo 1 (más cercano) al anillo 5 (más lejano) obtenidos al inicio. En la Tabla 3 se presentan los valores de los potenciales evocados visuales, que incluyen amplitud y latencia de las ondas p75 y p100 a 1 y 2 grados. Prácticamente todos los valores se encontraron dentro de rangos de normalidad (los valores controles se muestran al pie de cada tabla).

Las Tablas 4 y 5 muestran los cambios luego de 3 meses de placebo comparados con 3 meses de tratamiento con colestiramina, expresados como % de cambio con respecto al basal. Se muestran los valores de densidad y

Tabla 2. Valores de electroretinografía multifocal al inicio del estudio

	Densidad anillo 1 (μ V/grados) n = 9	Densidad anillo 2 (μ V/grados) n = 9	Densidad anillo 3 (μ V/grados) n = 9	Densidad anillo 4 (μ V/grados) n = 9	Densidad anillo 5 (μ V/grados) n = 9
Promedio ± DS	131,4 ± 28,2	82,8 ± 11,6	55,1 ± 6,3	40,2 ± 4,2	33,9 ± 3,3
Mediana (rango)	124,7 (95,6 – 168,3)	83,0 (65,6 – 98,1)	55,5 (47,4 – 67,3)	38,4 (36 – 47,9)	33,5 (30,2 – 41,5)
	Latencia anillo 1 (ms)	Latencia anillo 2 (ms)	Latencia anillo 3 (ms)	Latencia anillo 4 (ms)	Latencia anillo 5 (ms)
Promedio ± DS	41,6 ± 1,3	38,2 ± 1,1	37,5 ± 0,6	37,7 ± 0,7	38,0 ± 0,7
Mediana (rango)	41,2 (40,2 – 43,1)	38,2 (37,3 – 40,2)	37,3 (36,3 – 38,2)	38,2 (36,3 – 38,2)	38,2 (37,2 – 39,2)

Rangos normales de Densidad en adultos (disminuye con edad) - Anillo 1: 250 - > 130, Anillo 2: 140 - > 63, Anillo 3: 90 - > 45, Anillo 4: 70 - 35, Anillo 5: 58 - > 29 (μ V/grados). Rango normal de Latencia: 37 a 42 ms (puede disminuir en miopes).

Tabla 3. Potenciales visuales al inicio del estudio

	Latencia N75 1 g (ms) n = 10	Latencia P100 1 g (ms) n = 10	Amplitud P 100 1g (μ V) n = 10	Latencia N75 2 g (ms) n = 10	Latencia P100 2 g (ms) n = 10	Amplitud P 100 2g (μ V) n = 10
Promedio ± DS	76,2 ± 3,9	110,6 ± 5,8	9,8 ± 3,1	70,9 ± 9,2	111,7 ± 4,5	9,1 ± 2,4
Mediana (rango)	76 (69 – 82)	111 (103 – 119)	8,85 (6,1 – 17,1)	70 (60 – 89)	112 (104 – 119)	8,75 (6,3 – 13,6)

Valores normales obtenidos en una muestra piloto de sujetos jóvenes. Latencia Onda N = 76,6 ± 7,2 ms. Amplitud Onda N 13,4 ± 4,5 μ V. Latencia Onda P = 107,9 ± 7,0 ms. Amplitud Onda N 14,5 ± 4,6 μ V.

Artículo Original

Tabla 4. Porcentaje de cambio en valores de electroretinografía multifocal luego del tratamiento con placebo y colestiramina

Variables	Basal	Cambio post placebo (%)	Cambio post colestiramina (%)	p
Amplitud anillo 1 (µV)	124,7 (95,6 – 168,3)	-2,8 (-41,4 – 64,7)	5,7 (-46,2 – 67,4)	0,95
Amplitud anillo 2 (µV)	83 (65,5 – 98,1)	-18,4 (-36,7 – 11,3)	-7,8 (-23,3 – 21,4)	0,09
Latencia anillo 1 (ms)	41,2 (40,2 – 43,1)	-2,4 (-11,4 – 9,7)	-4,4 (-11,6 – 11,9)	0,95
Latencia anillo 2 (ms)	38,2 (37,3 – 40,2)	0 (-7,4 – 2,6)	-2,7 (-5,4 – 5,2)	0,81

Estadística es Wilcoxon signed Rank test.

Tabla 5. Porcentajes de cambio en valores de potenciales visuales luego del tratamiento con placebo y colestiramina

Variables	Basal	Cambio post placebo (%)	Cambio post colestiramina (%)	p
Latencia P100 1g (ms)	111 (103 – 119)	2,7 (-1,8 – 5,1)	1,4 (-9,8 – 12,8)	0,67
Amplitud P100 1g (µV)	8,9 (6,1 – 17,1)	-12,4 (-32,6 – 12,5)	-4,6 (-52,8 – 68,6)	0,61

Estadística Wilcoxon signed Rank test.

Tabla 6. Cambio en valores de electroretinografía multifocal luego del tratamiento con colestiramina

Variables	Basales promedio* (n = 13)	Colestiramina	p	% Cambio post colestiramina
Amplitud anillo 1 (µV)	138,9 (101 – 180)	140,8 (90,6 – 175,5)	0,737	6,2 (-38 – 48)
Amplitud anillo 2 (µV)	83 (67 – 112)	85,1 (61 – 104)	0,983	-1,6 (-14 – 19)
Latencia anillo 1 (ms)	41,7 (39 – 52)	41,2 (37,3 – 46,1)	0,453	-0,5 (-19 – 13)
Latencia anillo 2 (ms)	38,0 (36 – 47)	37,8 (35,3 – 40,2)	0,167	-0,6 (-18,7 – 3,9)

*Basales promedio: corresponde al promedio de los valores inicial y luego de tratamiento con placebo. Valores corresponden a Mediana (rango) y estadística es t pareado.

Tabla 7. Cambio en valores de potenciales visuales luego del tratamiento con placebo y colestiramina

Variables	Basales promedio* (n = 13)	Colestiramina	p	% Cambio post colestiramina
Latencia P100 1g (ms)	111 (103 – 119)	108 (101 – 132)	0,835	-0,45 (-11 – 10)
Amplitud P100 1g (µV)	8,9 (6,1 – 17,1)	10,4 (4,2 – 17,4)	0,571	-3,45 (-44 – 80)

*Basales promedio: corresponde al promedio de los valores inicial y luego de tratamiento con placebo. Valores corresponden a mediana (rango) y estadística es t pareado.

latencia de los anillos 1 y 2 del ERGMF debido a que son los menos influidos por vicios de refracción y los % de cambio en los potenciales visuales presentando latencia de la onda p100 y amplitud n75-p100. No se observaron diferencias significativas al comparar los cambios en el período placebo *versus* colestiramina. Al analizar los datos promediando los valores basales con los obtenidos post tratamiento con colestiramina, tampoco se observan cambios significativos atribuibles al tratamiento (Tablas 6 y 7).

En la Tabla 8 se presentan los cambios observados en las variables de laboratorio, resultando significativos solo un leve aumento porcentual en los niveles de triglicéridos y un descenso en los niveles séricos de vitamina D, post colestiramina.

En cuanto a asociaciones entre las variables estudiadas, no se detectó correlaciones significativas entre la HbA1c con ERGMF, pero sí una asociación inversa en potenciales visuales (amplitud onda P 100, $r = -0,64$, $p = 0,044$). Los niveles de CML basal se asociaron con

Tabla 8. Porcentaje de cambio en variables de laboratorio clínico luego del tratamiento con placebo y colestiramina

VARIABLES	Basal	Cambio post placebo (%)	Cambio post colestiramina (%)	p
Hemoglobina glicosilada (%)	7,1 (6,2 – 8,4)	-1,5 (-13,5 – 12,7)	-3,2 (-29,8 – 13,8)	0,21
Colesterol total (mg/dL)	161 (141 – 223)	-13,5 (-30,5 – 38,5)	2,8 (-29,1 – 58,9)	0,24
Colesterol HDL (mg/dL)	46,0 (37 – 80)	0 (-13,2 – 24,3)	-2,8 (-15,8 – 11,3)	0,71
Colesterol LDL (mg/dL)	81 (45 – 141)	0 (-55,3 – 93,3)	-4,15 (-22,3 – 109,9)	0,48
Triglicéridos (mg/dL)	99 (70 – 220)	-9,8 (-58,9 – 34,5)	20 (-25,4 – 89,1)	0,004
Creatinina (mg/dL)	0,72 (0,5 – 1,2)	7,1 (0,9 – 14,5)	5,8 (-8,5 – 12,1)	0,22
Albúmina/creatinina orina (mg/g)	6,5 (2,5 – 71)		-45,9 (-100 – 140)	
Vitamina D (ng/mL)	23,9 (19,9 – 36,4)	1,2 (-12,8 – 27,8)	-24,1 (-52 – 32)	0,048
Proteína C reactiva ultrasensible (mg/L)	31,7 (3,4 – 59)	17,7 (-39 – 141)	-0,4 (-3,7 – 17,4)	0,18
Carboximetilisinina (ug/uL)	406 (266 – 491)	8,1 (-19,1 – 34,2)	2,6 (-26,5 – 44)	0,14

Valores corresponden a mediana y rango. Estadística con Wilcoxon Sign Rank test.

latencia en onda N75 ($r = 0,75$ $p = 0,012$). Los cambios en los parámetros neuro-oftalmológicos post tratamiento con colestiramina no se asociaron a ninguna de las demás variables analizadas.

Discusión

Los resultados de este estudio piloto efectuado en 7 pacientes, con una intervención abierta y de solo 3 meses de duración, no permitieron establecer un efecto significativo de la colestiramina en dosis de 6 g/día durante 3 meses, para reducir los niveles séricos de AGEs (en este caso representados por CML), ni sobre el marcador de inflamación PCRus, ni en los parámetros neuro-oftalmológicos.

Si bien este estudio piloto tiene las evidentes limitaciones de un tamaño muestral reducido y tiempo de tratamiento breve, nos permitió establecer la variabilidad intra e interindividual de las variables en estudio, durante el período placebo. Además, este diseño nos permitió comprobar que los pacientes sí lograban ingerir las 12 cápsulas diarias indicadas si se los motivaba bien. Esto era fundamental debido a que la colestiramina no puede encapsularse en más de 500 mg para poder ser deglutida sin problemas y para ejercer su efecto quelante de sales biliares y AGEs dietarios se debía ingerir varias veces al día, durante las comidas principales. Por otra parte, a corto andar, nos dimos cuenta de que era prácticamente imposible diseñar un estudio ciego utilizando colestiramina, debido al evidente mal olor de este fármaco al abrir el envase. Afortunadamente esto no producía halitosis en los pacientes al ingerirlo y observamos muy escasos efectos adversos, principalmente una tendencia a mayor consti-

pación como era de esperarse, sin requerirse tratamientos específicos para resolverla. Así el período placebo resultó fundamental para lograr una adherencia adecuada a la ingesta de 12 cápsulas diarias.

Los pacientes seleccionados tenían bastantes años de enfermedad y control metabólico variable, sin embargo, solo 2 presentaban evidencias de microangiopatía (uno en retina y otro microalbuminuria, que revirtió post colestiramina) y en todos los casos las variables electroretinográficas y potenciales visuales estaban dentro de rangos normales. Es posible que por esta última razón no se observaran cambios significativos post intervención, sin embargo, también pudiéramos atribuir la ausencia de cambios significativos a otros factores. Entre éstos lo más relevante es que la dosis de colestiramina utilizada fue baja (6 g), pero se estableció así considerando las dificultades para lograr adherencia a dosis mayores por el número de cápsulas requeridas y posibilidad de mayores efectos adversos gastrointestinales. La colestiramina en dosis hipolipemiantes (8-16 g/día) logra efectos favorables sobre el control metabólico de la diabetes²⁹, aunque en Norteamérica se utiliza el Covelesam, teóricamente con menos efectos adversos³⁰. El grupo de Uribarri y colaboradores observaron disminución significativa de los niveles de AGEs con Sevelamer, otra resina quelante de fosfato y AGEs a nivel intestinal, en pacientes con insuficiencia renal crónica³¹. Este mismo grupo había observado reducción de los niveles de CML en algunos ensayos *in vitro* (Uribarri, datos no publicados).

A pesar de la baja dosis empleada en este estudio sí se observó una leve tendencia a mejor control metabólico, lo cual está actualmente bajo estudio para conocer los mecanismos involucrados³². De manera similar, luego de 3 meses de tratamiento con 6 g de colestiramina, los niveles

Artículo Original

de triglicéridos aumentaron leve pero significativamente, efecto conocido de este fármaco, que sería aparentemente transitorio, al menos en sujetos sanos, según las últimas evidencias, obedeciendo a un desbloqueo en la síntesis del factor de crecimiento de fibroblastos FGF-19, que inhibe la síntesis de ácidos biliares, triglicéridos y glucosa³³. En forma esperable, debido a una posible disminución en la absorción de lípidos, los niveles de vitamina D disminuyeron significativamente, alcanzando niveles bajo 20 ng/mL en 3 pacientes. Asimismo, los niveles de colesterol total y LDL tendieron a disminuir post colestiramina, aunque de manera no significativa.

Otra explicación de los resultados negativos puede atribuirse a la alta variabilidad de los niveles séricos de CML, especialmente al determinarse a través de métodos inmunológicos como el ELISA empleado en este estudio. A pesar de que CML y metilglioxal (MG) son los AGEs más representativos, aun no existe consenso en cuál es el método más apropiado para determinarlos y cuáles serían los puntos de corte considerados de riesgo. Debido a limitaciones presupuestarias no pudimos determinar otros AGEs, ni utilizar metodologías más específicas. En forma similar, el indicador de inflamación utilizado, PCRus resultó excesivamente variable en los 3 tiempos estudiados, hecho que se intentó controlar efectuando las determinaciones simultáneamente al finalizar el estudio.

Con estos resultados preliminares podemos suponer que podrían requerirse dosis mayores de colestiramina para lograr diferencias en niveles séricos de CML y eventualmente otros AGEs, porque de otra manera el tamaño muestral requerido para obtener cambios significativos en las concentraciones sería superior a 400 sujetos por grupo. En cuanto a la evaluación neurooftalmológica, nos provee una ventana única para estudiar tanto el endotelio capilar como la indemnidad neuronal (conos de la retina en el ERGMF y vías mielínicas en los potenciales evocados visuales), en etapas precoces, porque interesa prevenir o detener el desarrollo de las lesiones retinales vasculares propias de la DM. Sin embargo, es posible que se requiera seleccionar sujetos que ya presenten algún grado de alteración en estas funciones, con grados mínimos o ausencia de retinopatía, para poder detectar cambios en respuesta a alguna intervención dietaria o farmacológica; en el presente ensayo todos las variables analizadas estuvieron dentro de los márgenes de normalidad para los rangos etarios estudiados, por lo cual era menos esperable conseguir mejorías asociadas al tratamiento.

En conclusión, este estudio piloto, si bien no logró efectos positivos, permitió investigar preliminarmente los efectos de un fármaco antiguo, pero con enormes potencialidades debido a sus efectos a nivel del metabolismo de sales biliares, específicamente el receptor farnesoide X y la microbiota intestinal, que actualmente están siendo ac-

tivamente investigadas por su participación en numerosas enfermedades, entre ellas obesidad, síndrome metabólico, hígado graso y diabetes mellitus³⁴.

Referencias bibliográficas

1. Said G. Diabetic neuropathy-a review. 2007. *Nature. Clin Practice Neurology* 3: 331-340.
2. Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. 2017. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol* 90: 1-7.
3. Yamagishi SI, Nakamura N, Matsui T. 2017. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes* 9: 141-148.
4. Yamagishi S, Nakamura N, Matsui T. 2017. Glycation and cardiovascular disease in diabetes: A perspective on the concept of metabolic memory. *J Diabetes* 9: 141-148.
5. Vlassara H, Striker GE. 2013. Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:697-719.
6. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. 1986. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 314: 403-408.
7. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, et al. 1991. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325: 836-842.
8. Kawai T, Takei I, Tokui M, Funae O, Miyamoto K, Tabata M, et al. 2010. Effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes, in relation to suppression of N(varepsilon)-carboxymethyl lysine. *J Diabetes Complications* 24: 424-432.
9. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Buenting C, et al. 1997. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 10; 94: 6474-6479.
10. Vlassara H, Palace MR. 2003. Glycoxidation: the menace of diabetes and aging. *Mt Sinai J Med* 70: 232-241.
11. Lin RY, Choudhury RP, Cai W, Lu M, Fallon JT, Fisher EA, et al. 2003. Dietary glycotoxins promote diabetic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 168: 213-220.
12. Zheng F, He C, Cai W, Hattori M, Steffes M, Vlassara H. 2002. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products. *Diabetes Metab Res Rev* 18: 224-237.
13. Chawla D, Bansal S, Banerjee BD, Madhu SV, Kalra OP, Tripathi AK. 2014. Role of advanced glycation end product (AGE)-induced receptor (RAGE) expression in diabetic vascular complications. *Microvasc Res* 95: 1-6.
14. Lindsey JB, de Lemos JA, Cipollone F, Ayers CR, Rohatgi A, Morrow DA, et al. 2009. Association Between Circulating Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and

- Atherosclerosis. Observations from the Dallas Heart Study. *Diabetes Care* 32:1218-1220.
15. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Striker GE, Vlassara H. 2008. AGE-receptor-1 counteracts cellular oxidant stress induced by AGEs via negative regulation of p66shc-dependent FKHRL1 phosphorylation. *Am J Physiol Cell Physiol* 294:145-152.
 16. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. 2010. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc* 110: 911-916.
 17. Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, et al. 2011. Restriction of Advanced Glycation End Products Improves Insulin Resistance in Human Type 2 Diabetes: Potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care* 34: 1610-1616.
 18. Vlassara H, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Yong A, Zhu L, et al. 2009. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low AGE intake: Role of a new anti-inflammatory AGEreceptor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4483-4449.
 19. Uribarri J, Peppas M, Cai W, Goldberg T, Lu M, He C, et al. 2003. Restriction of dietary glycotoxins markedly reduces AGE toxins in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 14: 728-731.
 20. Vlassara H, Uribarri J, Cai W, Goodman S, Pyzik R, Post J, et al. 2012. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 934-942.
 21. Yamagishi S, Matsui T. 2016. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention. *Nutrition* 32: 157-165.
 22. Clarke RE, Dordevic AL, Tan SM, Ryan L, Coughlan MT. 2016. Dietary Advanced Glycation End Products and Risk Factors for Chronic Disease: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Nutrients* 8: 125-151.
 23. Jara N, Leal MJ, Bunout D, Hirsch S, Barrera G, Leiva L, et al. 2012. Dietary intake increases serum levels of carboxymethyllysine (CML) in diabetic patients. *Nutr Hosp* 27: 1272-1278.
 24. Rodríguez JM, Leiva L, Concha MJ, Mizón C, Bunout D, Barrera G, et al. 2015. Reduction of serum advanced glycation end-products with a low calorie Mediterranean diet. *Nutr Hosp* 31: 2511-7.
 25. Bronson-Castain KW, Barse MA, Neuville J, Jonasdotiir S, King-Hooper B, Barez S, et al. 2009. Adolescents With Type 2 Diabetes. Early Indications of Focal Retinal Neuropathy, Retinal Thinning, and Venular Dilation. *Retina* 10: 1-9.
 26. Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, Varano M, Saviano S, Piermarocchi S, CARMIS Study Group. 2008. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy Italian study. *Ophthalmology* 115: 32-333.
 27. Laron M, Barse MA Jr, Bronson-Castain K, Jonasdottir S, King-Hooper B, Barez S, et al. 2012. Association between Local Neuroretinal Function and Control of Adolescent Type 1 Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 7071-7076.
 28. Verdugo RJ, Brito A, Hertampf E, Castillo JL, Lavados M, Albala C, et al. 2009. Functional impact of vitamin B12 deficiency on nerve conduction velocity parameters in the elderly. *J Neurol Sci* 285, Suppl. 1: S153.
 29. Garg A, Grundy SM. 1994. Cholestyramine therapy for dyslipidemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A short-term, double-blind, crossover trial. *Ann Intern Med* 121: 416-22.
 30. Brunetti L, DeSantis EH. 2015. Patient tolerance and acceptance of colesevelam hydrochloride: focus on type-2 diabetes mellitus. *Pharmacy & Therapeutics* 40: 62-7.
 31. Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretzky L, Vlassara H, Striker GE; AGE-less Study Group. 2015. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 759-66.
 32. Out C, Groen AK, Brufau G. 2012. Bile acid sequestrants: more than simple resins. *Curr Opin Lipidol* 23:43-55.
 33. Sjöberg BG, Straniero S, Angelin B, Rudling M. 2017. Cholestyramine treatment of healthy humans rapidly induces transient hypertriglyceridemia when treatment is initiated. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 313: E167-E174.
 34. Chávez-Talavera O, Tailleux A, Lefebvre P, Staels B. 2017. Bile Acid Control of Metabolism and Inflammation in Obesity, Type 2 Diabetes, Dyslipidemia, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 152: 1679-1694.

Ética, Humanismo y Sociedad

Refugios para el corazón

José Carlos Bermejo

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

Refuge of the heart

Hace poco, en un interesante documento, llamado *Misericordia et Misera*, el papa decía: “*Todos tenemos necesidad de consuelo, porque ninguno es inmune al sufrimiento, al dolor y a la incomprensión. Cuánto dolor puede causar una palabra rencorosa, fruto de la envidia, de los celos y de la rabia. Cuánto sufrimiento provoca la experiencia de la traición, de la violencia y del abandono; cuánta amargura ante la muerte de los seres queridos*”.

Ciertamente, hay muchos sufrimientos que serían evitables, particularmente aquellos que nos procuramos unos a otros las conductas provenientes del rencor, la envidia, los celos, la traición, la violencia, el abandono, a los que se refiere el texto. Pero efectivamente, nadie es inmune al sufrimiento que éstas y otras causas, producen en las personas.

En todo caso, aun en los males que sufrimos y podrían haber sido evitados, como también en los males inevitables procedentes de algunas pérdidas y de la misma naturaleza que nos hace vulnerables, los seres humanos necesitamos refugiarnos en algún lugar para aliviarlos. Somos las personas los mejores refugios unos de otros. El corazón roto necesita ser hospedado por otro corazón hospitalario y compasivo dispuesto a apoyar y confortar.

Al calor del refugio

Es cierto que necesitamos la soledad para elaborar nuestros males, para dar espacio a la reflexión, a la conciencia del daño sufrido, de la pérdida experimentada, para adaptarnos, e incluso para hacer nuestros procesos de pacificación y de perdón –si es el caso- al origen del mal.

Pero el corazón humano requiere también apoyarse en el otro, en alguien comprensivo, hospitalario que, sin juzgar ni convertirse en guía autoritaria o mágica que quiera guiar nuestra vida, sepa acompañarnos en nuestro malestar. Superadas formas de ayuda basadas en los tópicos, la vida de los demás puede ser el mejor refugio cuando la

nuestra nos desespera. El refugio no evita las tormentas, pero protege de ellas y de su virulencia. La compasión del prójimo es un refugio para el sufrimiento de quien tiene el coraje de dejarse ayudar.

El verdadero refugio para el corazón no es aquel que niega la crudeza de las amenazas de los temporales vitales. Quien encuentra un refugio, no tiene como fin dejar de mirar a la tormenta de su corazón para esconderse de ella o vivir a espaldas de ella, sino para no dejarse hundir por ella y, arropado por las defensas, mirarla desde otro ángulo más protector para uno mismo.

El poder del significado

Cada vez me siento más convencido del poder que tiene la capacidad humana de significar, particularmente ante la adversidad. No es solo la intensidad del mal, de cómo arrecia, o del ruido de los truenos o fuerza de las olas o del viento internos. Los seres humanos tenemos la libertad de dar un significado a lo que nos acontece. Por eso, el sufrimiento no es siempre proporcionado a la intensidad de la amenaza, sino al significado que damos a la misma. Un mismo trauma puede ser mortal para una persona, o trampolín para rebotar o, al menos, no sucumbir ni dejarse vivir.

A significar aprendemos. Nos influyen los medios de comunicación, la cultura, el proceso de introyección de arquetipos... “Estamos perdidos”, “es lo peor que me podía pasar”, “no puedo con ello”, “es un desastre”, “no tiene sentido”... son posibles expresiones con las que describimos el modo como vivimos una experiencia adversa. Este significado no viene en el hecho. Es resultado de nuestra libertad, de nuestra elección, junto con los influjos de los que somos víctimas en nuestra vida.

Refugiarse en otra persona cuando vivimos temporales vitales, puede tener el riesgo de buscar en ella un espacio para regodearnos en nuestro mal y reforzar esos significados que, de alguna forma, parece que nos confortan porque ponen al culpable fuera, suben el volumen de

Ética, Humanismo y Sociedad

la experiencia negativa, nos colocan en actitud pasiva y no reclaman nuestra responsabilidad ante el mal. Un consuelo superficial, un refugio engañoso sería aquel que nos da la razón en estas significaciones primeras, cómodas a primera vista, que producen una sensación muy pasajera de confort, como si nos envolvieran en piel de osito.

El refugio válido en la adversidad del corazón, es aquel que contribuye a buscar alternativas, que confronta miradas de pasividad o victimización, que acompaña a identificar las fuerzas internas para enfrentar las tormentas. Tenemos más recursos de los que nos parece cuando miramos agazapados, atemorizados por “el ruido” de la tempestad. El mundo no necesariamente termina con nuestro problema, ni nuestra vida tiene por qué cerrar por claudicación en la lucha.

La libertad de significar

Aunque somos hijos de una cultura en la que nos encanta la libertad de elección, puede que busquemos refugio engañosamente en lo cómodo. Es más fácil atribuir la culpa del propio malestar a quien nos hirió, a la naturaleza, al sinsentido, a la fatalidad. Es más fácil entregar los brazos flácidos a la rendición, a la espera de que quién sabe qué fuerza nos levante.

Es más comprometido aceptar el refugio que estimula al cambio, a la promoción de la propia autonomía, a la responsabilidad en la asignación de significados posibles que damos al trauma. El verdadero refugio es aquella persona que se convierte no en hogar de huida, sino en cora-

zón que contribuye a hacer circular la sangre de la vida, del compromiso por ser feliz, por superar la adversidad, colocando el significado adecuado, aquel que no nos derrumbe ni nos instale en la pasividad.

Las relaciones de ayuda, entre las que se sitúa el *counseling* pueden constituir un sano refugio para el corazón de quien se siente herido por alguna causa, una mansión donde la necesidad y el dolor encuentran un reparo, un asiento, pero no para quedarse en él lamentándose del temporal, sino para seguir el camino responsable de abordaje de las dificultades.

Así, ayudar a mirar de una manera libre a los problemas, confrontar con las posibilidades de interpretar la adversidad de una manera no victimista, constituye un desafío para quien quiere convertirse en refugio del corazón herido. Hoy se dice también que esto es ayudar al otro a salir de su zona de confort en la que se está aparentemente mejor, pero sin posibles viables en acción, sin explotar al máximo las propias potencialidades. La zona de confort es ese lugar mental en el que estamos a gusto, sin pensar en cambiar; pero estar a gusto no necesariamente es lo mejor para uno mismo.

Significar de manera pasiva el propio malestar y buscar un cómplice aliado para echar la culpa al prójimo, puede ser un mal vicio para crear falsos refugios para el corazón. El buen refugio es aquel que nos protege, sí, pero también nos despierta a la nueva luz, nos empuja al nuevo camino, nos estimula a nuevos escenarios de posibilidades. La zona de confort da cobijo, pero con frecuencia, poco grado de satisfacción con el modo en que se vive la vida.

Comentarios de Literatura Destacada

Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents

Craig ME et al. *Diabetes Care* 2017; 40: 1034-1040

La prevalencia de la enfermedad celíaca (EC) es más alta en pacientes con diabetes tipo 1 (DM1) en comparación con la población general (~ 5% vs 1%). Sin embargo, es probable que la detección de casos nuevos sea el reflejo del análisis de población de riesgo (susceptibles a otras patologías autoinmunes) dado que la mayoría de los casos de pacientes son asintomáticos al momento del diagnóstico. Existe información contradictoria sobre si el riesgo de EC es mayor en mujeres o hombres con DM1, lo que contrasta con la población general donde no se observa este tipo de sesgo por género. Se piensa que la coexistencia de EC y DM1 afecta negativamente el control glicémico, aunque los datos existentes son contradictorios.

Hay escasos estudios multinacionales que hayan comparado sistemáticamente las características clínicas y el tratamiento entre pacientes con DM1 y EC. Este estudio analizó cuatro grandes bases de datos en tres continentes: Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) en Alemania y Austria; National Pediatric Diabetes Audit (NPDA) en Reino Unido (Inglaterra y Gales); la Red de Clínicas de Intercambio T1D (T1DX) en los Estados Unidos; y Australian Diabetes Data Network (ADDN). El objetivo fue examinar las diferencias internacionales en prevalencia entre ambas enfermedades. El análisis incluyó a 52.721 jóvenes < 18 años de edad con visita clínica entre abril de 2013 y marzo de 2014. Se elaboraron modelos de regresión lineal y logística multivariable para analizar la relación entre los resultados (HbA1c, sobrepeso/obesidad), DM1, EC, ajustando por sexo, edad y duración de la diabetes.

Los resultados confirmaron la presencia de EC por biopsia en 1.835 jóvenes (3,5%), diagnosticada a una edad promedio de 8,1 años (5,3-11,2 años). La prevalencia de EC varió de 1,9% en el T1DX a 7,7% en el ADDN y fue más alta en las niñas que en los niños (4,3% vs 2,7%, $p < 0,001$). Los niños con EC y DM1 resultaron más jóvenes en el diagnóstico de diabetes en comparación con aquellos con DM1. Los valores promedios de HbA1c fueron comparables: $8,3 \pm 1,5\%$ (67 ± 17 mmol/mol) versus $8,4 \pm 1,6\%$ (68 ± 17 mmol/mol).

El estudio concluye que la EC es una comorbilidad común en jóvenes con DM1 y que las diferencias en la prevalencia de la EC pueden reflejar la variación internacional en las formas en que se detecta y diagnostica el

riesgo a EC en cada base de datos analizadas. No hubo un mayor impacto sobre control glicémico.

Análisis estadístico del estudio

Si bien el artículo aporta interesantes resultados, un análisis de la escritura del mismo, evidencia algunas desprolijidades que vale la pena puntualizar. El título induce a que la principal respuesta es la presencia de enfermedad celíaca (CD) en jóvenes con diabetes 1. En este contexto, el lector se predispone a leer si entre las variables que caracterizan a los diabéticos, es posible encontrar diferencias entre los jóvenes con CD y sin CD, así una lectura crítica del artículo expone lo siguiente:

En análisis estadístico, segundo párrafo se lee:

“Linear regression was performed to assess the relationship between the presence of CD and continuous variables (HbA1c, height SD score [SDS], BMI SDS, insulin dose per kilogram of bodyweight), with models adjusted for sex, age, and duration of diabetes. For insulin dose as an outcome, models were also adjusted for insulin pump therapy. For HbA1c as an outcome, additional models were constructed adjusting for ethnicity (minority vs. nonminority) or the interaction between ethnicity and CD”.

Esta redacción, induce a pensar que las respuestas son: la hemoglobina glicosilada, zscore de talla, etc, considerando CD como otra variable de ajuste, cuando, para ser consecuente con el título, debió usarse regresión logística binaria para la cual la variable respuesta hubiera sido CD y haber establecido asociaciones con las variables expuestas. Al leer los resultados, se deduce que en los modelos de regresión lineal, se considera CD como una variable modificadora de los niveles de las variables antes mencionadas, de modo que la causalidad parece confundida. Tanto es así que inmediatamente a continuación del párrafo citado se lee: *“Logistic regression was performed to assess the relationship between the presence of CD and categorical variables (HbA1c, 7.5% or .9.0%; insulin pump therapy; severe hypoglycemia), with models adjusted for sex, age, and duration of diabetes. For pump therapy and severe hypoglycemia outcomes, additional models were constructed adjusting for ethnicity or ethnicity”*, lo que indica una especie de enmienda del rumbo del análisis, cuando esto es lo que se debió hacer antes.

En la sección de resultados, segundo párrafo, recién se contesta la pregunta de investigación que es conocer la prevalencia de CD en jóvenes con diabetes 1 (prevalencia 3,5%), sin embargo, a este resultado le falta el intervalo de confianza, para poder inferenciar la prevalencia a la población en estudio.

Tanto la Tabla 1 como la Tabla 2, muestran muchas variables descritas y comparadas por grupo, en donde buena parte de las comparaciones son estadísticamente

Comentarios de Literatura Destacada

significativas, sin embargo, los tamaños de muestras son muy grandes (ejemplo en Tabla 2: CD con diabetes 1 n = 1.835 *versus* sólo diabetes 1 n = 50.886), así las diferencias por mínimas que sean siempre saldrán significativas, cuando esto ocurre, más que la diferencia estadística cobra relevancia la diferencia “clínica” y esta diferencia no está suficientemente discutida.

Si bien, el artículo tiene resultados interesantes, desde

el punto de vista analítico, es débil cuando se miran aspectos epistemológicos y metodológicos.

Francisco Pérez B.¹, Gabriel Cavada Ch.²

¹*Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.*

²*Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.*

Calendario Cursos y Congresos

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

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.

Instrucciones a los autores

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

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

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

3.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

Instrucciones a los autores

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

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

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno 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 recomienda al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses

Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario “Updated ICMJE Conflict of Interest Reporting Form” disponible en la página Web www.icmje.org, 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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Foliculo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm 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, Dihidroxiifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	\bar{x}
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.