Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes



Vol. 14 N° 1 2021

Contenido

Editorial

Palabras del nuevo presidente German Iñiguez

Artículo Original

Efecto del extracto hidroalcohólico de la planta Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) sobre la esteatosis inducida *in vitro* en hepatocitos humanos

Paulina Ormazábal, Gabriela Yuri, Sofía Sanhueza, Mariana Cifuentes, Karin Herrera, Adrián Paredes, Glauco Morales.

Caso Clínico

Tirotoxicosis por enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión a partir de 3 casos

Alejandra Lanas, Gabriel Ramírez, Valeria Cepeda, Macarena Yévenes, Ángela Garrido, Natalia García, Daniela Ávila, Cristián Aguilar, Francisco Cordero, Cecilia Lanas, Olga Barajas, Pedro Pineda.

Insulinoma simulando una epilepsia: Reporte de caso Luis Núñez, DaríoPerdomo, Lina Garzón.

Síndrome de insensibilidad a andrógenos: Revisión bibliográfica a propósito de 5 casos

José F. Delgado, Javiera Pérez, Dasha Delgado, Felipe Valenzuela, Alejandra Martínez, Eugenio Arteaga.

Artículo de Revisión

Tres versiones del "Ogtt Squeezer", un programa para evaluar de un vistazo la información metabólica de la curva de tolerancia a la glucosa

Patricio Contreras, Yanara Bernal, Pilar Vigil.

Etica, Humanismo y Sociedad

Hipertrofia de la autonomía José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Arte, historia y endocrinología *Patricia Lacourt R.*

Instrucciones a los autores

Content

Editorial

Words of the new president German Iñiguez

Original Articles

Effect of the hydroalcoholic extract of the plant Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) on *in vitro*-induced steatosis in human hepatocytes.

Paulina Ormazábal, Gabriela Yuri, Sofía Sanhueza, Mariana Cifuentes, Karin Herrera, Adrián Paredes, Glauco Morales.

Original Articles

Thyrotoxicosis due to gestational trophoblastic disease. Clinical cases

Alejandra Lanas, Gabriel Ramírez, Valeria Cepeda, Macarena Yévenes, Ángela Garrido, Natalia García, Daniela Ávila, Cristián Aguilar, Francisco Cordero, Cecilia Lanas, Olga Barajas, Pedro Pineda.

Insulinoma simulating epilepsy: Case report Luis Núñez, DaríoPerdomo, Lina Garzón.

Androgen insensitivity syndrome: literature review about 5 cases

José F. Delgado, Javiera Pérez, Dasha Delgado, Felipe Valenzuela, Alejandra Martínez, Eugenio Arteaga.

Review Article

Three versions of the "Ogtt Squeezer", a program to evaluate at-a-glance the metabolic information of the oral glucose tolerance test

Patricio Contreras, Yanara Bernal, Pilar Vigil.

Ethics, Humanism and Society

Hypertrophy of autonomy José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Art,history and endocrinology Patricia Lacourt R.

Instructions to authors

Endocrinología y Diabetes



Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev Chil Endo Diab)

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: "Instrucción 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 piso 3, Providencia Santiago.

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

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santago, Chile

Teléfono: (56) 2 2223 0386

(56) 2 2753 5555 (56) 2 2753 5556

Email: revendodiab@soched.cl

Producción

Editora Publimpacto

Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes

Santiago de Chile

Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286 Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.
Dra. Ethel Codner D.
Dr. Oscar Contreras O.
Dr. Carlos Fardella B.
Dra. Cecilia Jhonson P.
Dra. Gladys Larenas Y.
Dr. Claudio Liberman G.
Dr. Rodrigo Macaya P.
Dr. Alberto Maiz G.
Dra. Verónica Mericq G.
Dr. Fernando Munizaga C.
Dr. Gilberto González V.
Dr. José Luis Santos M.
Dra. María J. Serón-Ferré
Dra. Paulina Villaseca D.

IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.

Lab. Cronobiología Universidad de Chile. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

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

Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición Salvador Zulbirán, 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 Noviembre 2018- Noviembre 2020

Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Past Presidente

Dr. Pedro Pineda B.

Vicepresidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Secretaria General

Dr. Patricio Salman M.

Tesorera

Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.

Directores

Dr. Antonio Zapata P. (Representante Provincia No GES)

Dr. Manuel Maliqueo Y. (Representante Ciencias Fundamentales)

Dra. Carmen Lía Solis M. (Rep. Hosp. Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

Dra. Andrea Vecchiola C. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)

Dra. Paulina Silva A. (Representante Área Centro-Sur)

Dra. Carmen Castillo S. (Representante GES)

Dra. Daniela Eugenin C. (Representante Área Norte)

Dra. Margarita Rivas M. (Representante Área Occidente)

Dra. Nancy Unanue M. (Representante Pediatría)

Invitado

Dr. Gastón Hurtado S. Representante Becados

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Teléfono: (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556

Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago - Chile

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

Palabras del nuevo presidente German Iñiguez

Artículo Original

Efecto del extracto hidroalcohólico de la planta Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) sobre la esteatosis inducida *in vitro* en hepatocitos humanos

Paulina Ormazábal, Gabriela Yuri, Sofía Sanhueza, Mariana Cifuentes, Karin Herrera, Adrián Paredes, Glauco Morales.

Caso Clínico

Tirotoxicosis por enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión a partir de 3 casos

Alejandra Lanas, Gabriel Ramírez, Valeria Cepeda, Macarena Yévenes, Ángela Garrido, Natalia García, Daniela Ávila, Cristián Aguilar, Francisco Cordero, Cecilia Lanas, Olga Barajas, Pedro Pineda.

Insulinoma simulando una epilepsia: Reporte de caso Luis Núñez, DaríoPerdomo, Lina Garzón.

Síndrome de insensibilidad a andrógenos: Revisión 21 bibliográfica a propósito de 5 casos José F. Delgado, Javiera Pérez, Dasha Delgado, Felipe Valenzuela, Alejandra Martínez, Eugenio Arteaga.

Artículo de Revisión

Tres versiones del "Ogtt Squeezer", un programa para evaluar de un vistazo la información metabólica de la curva de tolerancia a la glucosa

Patricio Contreras, Yanara Bernal, Pilar Vigil.

Etica, Humanismo y Sociedad

Hipertrofia de la autonomía José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Arte, historia y endocrinología *Patricia Lacourt R.*

Instrucciones a los autores

Content

5 Editorial

Words of the new president *German Iñiguez*

Original Articles

Effect of the hydroalcoholic extract of the plant Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) on *in vitro*-induced steatosis in human hepatocytes.

Paulina Ormazábal, Gabriela Yuri, Sofía Sanhueza, Mariana Cifuentes, Karin Herrera, Adrián Paredes, Glauco Morales.

14 Original Articles

Thyrotoxicosis due to gestational trophoblastic disease. Clinical cases

Alejandra Lanas, Gabriel Ramírez, Valeria Cepeda, Macarena Yévenes, Ángela Garrido, Natalia García, Daniela Ávila, Cristián Aguilar, Francisco Cordero, Cecilia Lanas, Olga Barajas, Pedro Pineda.

- 17 Insulinoma simulating epilepsy: Case report Luis Núñez, DaríoPerdomo, Lina Garzón.
- Androgen insensitivity syndrome: literature review about 5 cases

José F. Delgado, Javiera Pérez, Dasha Delgado, Felipe Valenzuela, Alejandra Martínez, Eugenio Arteaga.

29 Review Article

Three versions of the "Ogtt Squeezer", a program to evaluate at-a-glance the metabolic information of the oral glucose tolerance test

Patricio Contreras, Yanara Bernal, Pilar Vigil.

38 Ethics, Humanism and Society

Hypertrophy of autonomy José Carlos Bermejo

40 Comments Outstanding Literature

Art, history and endocrinology *Patricia Lacourt R.*

43 Instructions to authors

Palabras del nuevo presidente

Words of the new president

Estimados socios

Aprovechando la invitación que, gentilmente, me hizo el Editor de nuestra revista, el Dr. Francisco Pérez, para usar este medio con el fin de contactarme con ustedes, es que me gustaría compartir algunas reflexiones.

Cuando en el año 1991 el Presidente de SOCHED Dr. Enzo Devoto nos invitó a un grupo de investigadores del IDIMI a incorporarnos de manera activa a la Sociedad, nunca imaginé que 30 años después asumiría la Presidencia de ella. Dudé que una Sociedad fundamentalmente médica pudiera satisfacer mi interés en divulgar mis trabajos. El tiempo me fue mostrando lo contrario y que SoCHED está formada por integrantes muy generosos. Quiero hacer un reconocimiento a los presidentes: Dres. H. García, N. Wohlk, N. Soto, G. González y CG. Aylwin quienes me dieron la oportunidad de participar como Director, Presidente del Comité Científico y como profesor en distintos cursos. Por otro lado, me trasmitieron que para conseguir, modificar o mejorar algo se debe trabajar con todos y en todos los estamentos de nuestra Sociedad. Es así que la participación del Grupo de Ciencias Fundamentales, como socios y en distintos comités, es cada vez más relevante, lo cual me llena de alegría.

Creo que, en estos momentos un tanto inciertos en nuestro país, no debemos descansar en nuestros esfuerzos para mantener uno de los objetivos fundamentales de nuestra Sociedad: la Educación Continua. La capacidad de adaptación a los cambios se vio claramente reflejada en la realización del XXX Congreso organizado por el Dr. F. Vásquez y, recientemente, en el XXXI Congreso organizado por la Dra. C. Pérez, ambos bajo la presidencia del Dr. P. Pineda. Me tocó estar con ellos en la organización de estos eventos y puedo dar fe de la tremenda entrega que hicieron para llevar a cabo estos desafíos.

De esta forma, lo realizado por mis predecesores nos plantea un tremendo desafío y es por ello que, junto con el Directorio que presido, nos planteamos el retomar las actividades que debieron suspenderse por la emergencia sanitaria que nos afectó el 2020. Es así que dentro de las actividades del 2021 realizaremos 3 cursos durante el año, continuaremos con los talleres para becados y terminaremos con nuestro congreso en noviembre.

Los quiero invitar a todos a que participen de nuestras actividades, que se pongan en contacto con nosotros y nos hagan llegar todas sus inquietudes. Es fundamental que mantengamos el vínculo, potenciemos la retroalimentación entre los socios y que exista una comunicación permanente. Estaremos trabajando activamente en ello.

Un gran abrazo a todos

Dr. German Iñiguez Presidente de SOCHED

Efecto del extracto hidroalcohólico de la planta Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) sobre la esteatosis inducida in vitro en hepatocitos humanos

Paulina Ormazábal^{n,*}, Gabriela Yuri², Sofía Sanhueza², Mariana Cifuentes³, Karin Herrera², Adrián Paredes⁴, Glauco Morales⁵.

Effect of the hydroalcoholic extract of the plant Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) on in vitro-induced steatosis in human hepatocytes

Resumen: Introducción: La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) es la forma más común de enfermedad hepática. A nivel celular se caracteriza por la acumulación de triglicéridos (TG) en forma de gotas lipídicas (GL) dando lugar a esteatosis e inflamación. Entre los factores relevantes para la síntesis de TG se encuentran las enzimas DGAT1/2 que catalizan la etapa final de la síntesis de TG, y la proteína FABP4 que transporta lípidos intracelulares y se expresa en modelos de enfermedad hepática dependiente de obesidad. Por otra parte, TNF-α es una reconocida citoquina involucrada en el proceso inflamatorio en la EHGNA. La medicina popular del norte de Chile ha utilizado la planta Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) para el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias. Objetivo: Evaluar el efecto de un extracto hidroalcóholico de lampaya (EHL) sobre la esteatosis y expresión de marcadores de inflamación en hepatocitos tratados con ácidos grasos. Diseño experimental: Estudio in vitro en cultivos de la línea celular humana HepG2 tratadas con ácido oleico (AO) y ácido palmítico (AP). Métodos: Se incubó hepatocitos HepG2 con AO/AP por 24 horas en presencia o no de EHL. Se evaluó la presencia de GL y el contenido de TG intracelulares por Oil Red O y Nile Red, respectivamente. La expresión de DGAT1/2, FABP4 y TNF-α fue evaluada por qPCR. Resultados: Los hepatocitos tratados con AO/AP mostraron un aumento en las GL v TG, así como una mayor expresión de DGAT2 en comparación al control. El cotratamiento con EHL revirtió los efectos inducidos por AO/AP. Conclusiones: EHL revierte el incremento en las GL, TG y en la expresión de DGAT2 inducido por AO/AP en células HepG2. Estos hallazgos sugieren un efecto hepatoprotector de la Lampaya contra la esteatosis, y apoyarían su uso complementario en el tratamiento de patologías con componente inflamatorio como la EHGNA. Palabras clave: Enfermedad de hígado graso no alcohólico; Esteatosis; Inflamación; Hepatocitos HepG2; Lampaya medicinalis Phil.

1. Bioquímico. Universidad de O'Higgins e Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Santiago. Chile.
2. Nutricionista. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Santiago. Chile.
3. Químico farmacéutico. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Santiago. Chile.
4. Químico. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile.
5. Profesor de Biología y Química. Universidad de Antofagasta. Antofagasta. Chile.

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease. At the cellular level, it is characterized by the accumulation of triglycerides (TG) in the form of lipid droplets (LD), which leads to steatosis and inflammation. Among relevant factors for TG synthesis are the enzymes DGAT1/2 catalyzing the final stage of TG synthesis, and the protein FABP4 which transports intracellular lipids and is expressed in cell models of obesity-dependent liver disease. Additionally, TNF-a is a cytokine involved in the inflammatory process associated to NAFDL. Lampaya medicinalis Phil. (Verbenaceae) is a plant used in folk medicine in northern Chile to treat some inflammatory diseases. Objective: To evaluate the effect of the hydroalcoholic extract of lampaya (HEL) on steatosis and the expression of inflammatory markers

*Correspondencia: Paulina Ormazábal. Av. Libertador Bernardo O'Higgins 611, Rancagua, Chile. Teléfono: +56 2 23328 6038. E-mail: paulina.ormazabal@uoh.cl; p.ormazabal@inta.uchile.cl Apoyo financiero: Proyecto SOCHED 2018-03.

Recibida: 17-06-2020 Aceptada: 08-10-2020

in hepatocytes treated with fatty acids. Study design: In vitro study in cultures of the human HepG2 cell line treated with oleic acid (OA) and palmitic acid (PA). Methods: HepG2 hepatocytes were incubated with OA/PA for 24 hours in the presence and absence of HEL. The formation of LD and the accumulation of intracellular TG were assessed by Oil Red O and Nile Red, respectively. The expression of DGAT1/2, FABP4 and TNF-a was assessed by qPCR. Results: The treatment with OA/PA increased the levels of LD and TG as well as the expression of DGAT2 in HepG2 hepatocytes compared to control cells. HEL cotreatment counteracted OA/PA-induced effects. Conclusions: HEL prevents the increase in LD and TG levels and DGAT2 expression induced by OA/PA in HepG2 cells. These findings suggest that lampaya may have a protective effect against hepatic steatosis, which would support its complementary use in the treatment of pathologies associated with inflammation, such as NAFLD. Keywords: HepG2 hepatocytes; Inflammation; Lampaya medicinalis Phil.; Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD); Steatosis.

Introducción

La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) es una patología hepática de alta prevalencia¹ caracterizada por la presencia de esteatosis en ausencia de consumo excesivo de alcohol².³. La alteración en el metabolismo de ácidos grasos (AG) provenientes de la lipogénesis hepática de *novo* y lipólisis del tejido adiposo, juega un rol clave en el desarrollo de la esteatosis. Estos AG son almacenados en forma de triglicéridos (TG) en las gotas lipídicas (GL) intracelulares del hepatocito, una característica propia de la EHGNA⁴. El exceso de TG hepáticos se asocia a inflamación y muerte celular⁴.⁵. Diversos estudios han demostrado que la citoquina factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, por sus siglas en inglés) es clave en el desarrollo de la EGHNA⁶.

Las diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT1/2) son enzimas hepáticas que catalizan la etapa final de la síntesis de TG⁷. DGAT1 juega un rol importante en la esterificación de AG exógenos, mientras que DGAT2 incorpora AG de síntesis endógena⁸. Entre los AG que constituyen los TG hepáticos se encuentran en forma abundante el ácido oleico (AO) y ácido palmítico (AP)⁹. El ingreso de AG al hepatocito se ve favorecido por la presencia de moléculas transportadoras, como la proteína ligante de ácidos grasos 4 (FABP4, por sus siglas en inglés). Interesantemente, la expresión de FABP4 se ha visto elevada en modelos de enfermedad hepática dependiente de obesidad¹⁰.

La planta *Lampaya medicinalis* Phil. (*Verbenaceae*), conocida como lampaya, crece en la puna atacameña en el norte de Chile. En la medicina popular se emplean sus hojas para preparar infusiones y tratar enfermedades inflamatorias^{11,12,13}. Esta planta posee una gran actividad antioxidante y antiinflamatoria, atribuida principalmente a sus componentes fenólicos

y flavonoides^{14,15}. Interesantemente, la exposición al extracto hidroalcóholico de lampaya (EHL) mejora la respuesta inflamatoria inducida por AP en macrófagos¹⁵, sin embargo, se desconoce si es capaz de contrarrestar las alteraciones inducidas por AG a nivel hepático. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto del EHL sobre la acumulación de TG y la expresión de marcadores lipogénicos y proinflamatorios en hepatocitos HepG2 tratados con AO/AP por 24 horas.

Material y métodos Material vegetal

Las hojas y partes aéreas de *Lampaya medicinalis* Phil. fueron recolectadas cerca de Socaire, en el norte de Chile. El material botánico fue identificado por el profesor Roberto Rodríguez, Facultad de Ciencias Biológicas y Recursos Naturales de la Universidad de Concepción.

Preparación del extracto hidroalcohólico de lampaya (EHL)

Las hojas de Lampaya (1,2 kg) se secaron al aire y se molieron mecánicamente para obtener un polvo fino que se depositó en una bolsa de algodón para luego realizar una extracción exhaustiva con una mezcla de EtOH:H₂O (1:1, 10L) durante una semana a temperatura ambiente. El extracto de EtOH:H₂O se filtró y evaporó a presión reducida. El extracto acuoso remanente se liofilizó obteniéndose una masa verde oscura viscosa (EHL). El rendimiento de la solución liofilizada fue del 12,5% (p/p). El extracto se almacenó a 4 °C y antes de su uso se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma-Aldrich, EE.UU.) y se preparó un stock de 10 mg/mL. Se prepararon diluciones adicionales en medio de cultivo a partir de la solución stock.

Cultivo de la línea celular HepG2

Se utilizó la línea celular HepG2 (ATCC® HB-8065™), derivada de un carcinoma hepatocelular humano y validado para el estudio de la fisiopatología de hepatocitos humanos¹6. Las células se mantuvieron en un medio mínimo esencial (MEM), con 10% de suero fetal bovino (SFB) suplementado con antibióticos (1% penicilina/estreptomicina), en una atmósfera controlada (37 °C: 5% CO₂).

Viabilidad celular y tratamientos

Se evaluó la viabilidad celular en presencia de 0,01 μ g/mL y 10 μ g/mL de EHL, respecto al grupo control. Las células HepG2 se trataron con 0,01 y 10 μ g/mL de EHL durante 24 h. Posteriormente se agregaron 20 μ l de solución del compuesto 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) por pocillo (100 μ l), y se registró la absorbancia después de 3 h a 490 nm (y a 630 nm para restar la absorbancia de base).

El AO y el AP son ampliamente utilizados en modelos de esteatosis *in vitro*^{17,18,19}. En cultivos de hepatocitos, el AP se usa para inducir inflamación, mientras que el AO se utiliza para inducir la acumulación intracelular de TG²⁰. Por lo tanto, se preparó una mezcla de AO/AP (1 mM, 2:1) (Sigma-Aldrich, EE.UU.) utilizando albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos al 10% (FFA-BSA, Sigma-Aldrich, EE.UU.). Los hepatocitos HepG2 se incubaron o no con AO/AP durante 24 h en presencia o no de EHL. Las condiciones experimentales fueron: control (vehículo), 1 mM AO/AP (2:1), 0,01 μg/mL de EHL, 10 μg/mL de EHL+1 mM AO/AP, 10 μg/ml de EHL+1 mM AO/AP.

Tinción Oil Red O

Después de los tratamientos, las células HepG2 se fijaron con formaldehído al 10% durante 20 minutos y se tiñeron con solución de Oil Red O (Sigma-Aldrich, EE.UU.) al 60% durante 50 minutos a temperatura ambiente, seguido de una contra tinción con hematoxilina antes de la observación al microscopio invertido (Motic AE2000) conectado a una cámara digital (Moticam 2000).

Determinación fluorimétrica del contenido de triglicéridos por Nile Red

Para evaluar el contenido de TG, las células se tripsinizaron a 37 °C durante 3-5 min, inactivando la enzima por adición de medio de cultivo suplementado con SFB. Las células se centrifugaron a 800 g durante 20 min y luego se incubaron durante 5 a 7 minutos a temperatura ambiente con solución de 1 mg/ml de Nile Red (Sigma-Aldrich) en PBS. La fluorescencia se evaluó utilizando filtros de excitación (485 nm) y de emisión (572 nm). Los resultados se normalizaron por el contenido de proteína, el que a su vez se determinó por un método basado en ácido bicinconínico (Pierce, EE.UU.).

Extracción de ARN total, transcripción reversa y análisis de qPCR

Se obtuvo el ARN total luego de lisar las células utilizando Trizol® (Invitrogen, EE.UU.). El ARN se extrajo utilizando el Mini Kit PureLinkTM RNA (Invitrogen, EE.UU.), según las instrucciones del fabricante. La transcripción reversa se realizó utilizando el kit High Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems, EE.UU.). La expresión de ARNm se evaluó en Step One Real-time PCR System (Applied Biosystems, EE.UU.), empleando el kit para qPCR SYBR® FAST (Applied Biosystems, EE.UU.). Se utilizaron partidores validados en nuestro laboratorio (Tabla 1). Los resultados se normalizaron de acuerdo a la expresión del gen de referencia GAPDH y la expresión se calculó usando el modelo Pfaffl²¹. Los ensayos se realizaron en duplicado.

Análisis estadístico

Se utilizó la estadística no paramétrica que no tiene ningún supuesto de distribución, dada la baja confiabilidad de las pruebas de normalidad para los pequeños tamaños de muestra utilizados en este trabajo. Se utilizó la prueba de Wilcoxon y la prueba de Friedman con las comparaciones múltiples de Dunn, cuando fue apropiado, para la comparación de parámetros entre los controles y las células tratadas. Se utilizó el software GraphPad Prism 6. Los datos se muestran como medias ± error estándar de la media (EEM), y un valor de p <0,05 se consideró significativo.

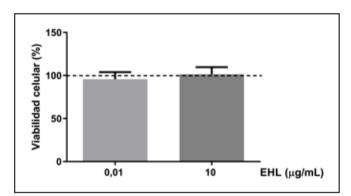
Tabla 1. Secuencia de partidores para qPCR.

ARNm	Acceso	Partidor Forward (5'→ 3')	Partidor Reverse (5'→ 3')
GAPDH	NM_002046	GAAGGTGAAGGTCGGAGTCAAC	CAGAGTTAAAAGCAGCCCTGGT
TNF-α	NM_000594.2	CCAGGCAGTCAGATCATCTTCTC	AGCTGGTTATCTCTCAGCTCCAC
FABP4	NM_001442.2	TGCAGCTTCCTTCTCACCTTGA	TCCTGGCCCAGTATGAAGGAAATC
DGAT1	NM_012079.5	GAGCTACCCGGACAATCTGA	AGCTGGGTGAAGAACAGCAT
DGAT2	NM_032564.3	GGCAGGCAACTTCCGAATGCCT	AAAGCCCTTGCGGTTCCGCA

Resultados

EHL no afecta la viabilidad celular en hepatocitos HepG2

Se evaluó la viabilidad celular en hepatocitos incubados con 0,01 y 10 µg/mL de EHL por 24 horas. Como se aprecia en la figura 1, las concentraciones de EHL no afectaron la viabilidad celular de HepG2 en relación al control. Por tanto, se emplearon ambas concentraciones del EHL para evaluar su efecto hepatoprotector.



El EHL contrarresta el incremento en el contenido de triglicéridos inducido por AO/AP en hepatocitos HepG2

Las células HepG2 se incubaron por 24 horas bajo las condiciones previamente descritas. Como se observa en la figura 2A, existe un aumento de GL (tinción roja) en las células expuestas a AO/AP, respecto a las células controles, confirmando la efectividad del modelo utilizado. La coincubación con EHL se traduce en una menor tinción de GL respecto a los hepatocitos tratados solo con los AG. El extracto por sí solo no induce la acumulación de GL en células HepG2.

Posteriormente, se evaluó el contenido de TG utilizando el reactivo fluorescente Nile Red en HepG2 expuestas o no a AO/AP, con o sin EHL. Consistente con lo observado al microscopio, la figura 2B muestra un incremento en el contenido de TG por efecto de AO/AP en HepG2 (p<0,05), mientras que la coincubación con EHL previno los efectos de los AG. No hubo diferencias en el contenido de TG entre las células incubadas con el extracto y el vehículo.

Figura 1: Efecto de 0,01 y 10 µg/mL de EHL sobre la viabilidad de células HepG2. La viabilidad celular se evaluó usando el reactivo MTS según se indica en Materiales y Métodos. La línea punteada representa el valor de 100% (células tratadas con vehículo). Las barras representan la media ± EEM (n=11). *p<0,05 versus Control (vehículo). Test pareado de rangos con signo de Wilcoxon.

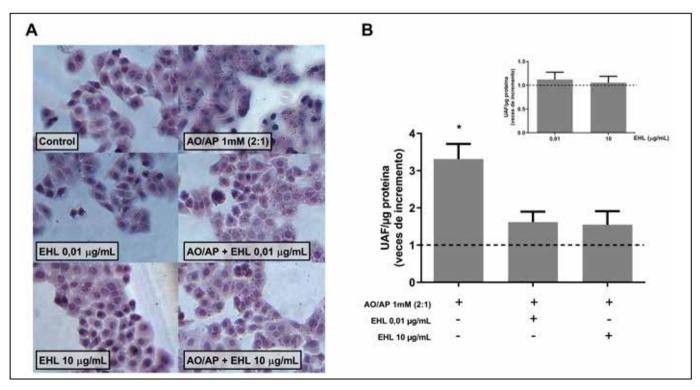


Figura 2: Efecto del tratamiento con AO/AP, EHL y AO/AP +EHL sobre la acumulación de gotas lipídicas y triglicéridos en células HepG2. (A) La acumulación de GL se mediante tinción con Oil Red O. Microfotografías ópticas a un aumento de 40x. (B) El contenido de TG se evaluó por fluorimetría utilizando el reactivo Nile Red. La línea punteada representa el control normalizado a 1. UAF= Unidades Arbitrarias Fluorimétricas. Las barras representan la media ± EEM (n=7); *p<0.05 versus condición control. Test de Friedman con comparaciones múltiples de Dunn.

El EHL previene la inducción en la expresión de mRNA de DGAT2 mediada por AO/AP en hepatocitos HepG2

El tratamiento con AO/AP mostró una fuerte tendencia a aumentar la expresión de DGAT2 en relación a células controles (p=0,055), mientras que el cotratamiento con EHL restauró su expresión a niveles comparables al control (Figura 3). No hubo cambios en la expresión de DGAT1 entre la condición control (valor 1), 1 mM AO/AP (1,14 ± 0,08), 0,01 μg/mL de

Expression ARNm DGAT2

##

| Control | Control

EHL (0,88 \pm 0,05) y 10 μ g/mL de EHL (1,08 \pm 0,04). Por su parte, EHL no induce cambios en la expresión de DGAT1 o 2 respecto al grupo control.

Efecto de los ácidos grasos AO/AP sobre la expresión de TNF-a Y FABP4

Como se aprecia en la figura 4A-B, la mezcla AO/AP no tuvo efecto sobre la expresión de FABP4 y TNF-a en relación al control. Asimismo, EHL no induce cambios en la expresión de estos genes respecto al grupo control.

Figura 3: Efecto del tratamiento con AO/AP, EHL y AO/AP + EHL sobre la expresión del ARNm de DGAT2 en hepatocitos HepG2. Las células se expusieron por 24 h a 1 mM AO/AP (2:1) en presencia o no de 0,01 o 10 μg/mL de EHL. Se utilizó la expresión de GAPDH como control interno. La línea punteada representa el control normalizado a 1. Las barras representan la media ± EEM (n=7). Test de Friedman con comparaciones múltiples de Dunn (# p=0,055).

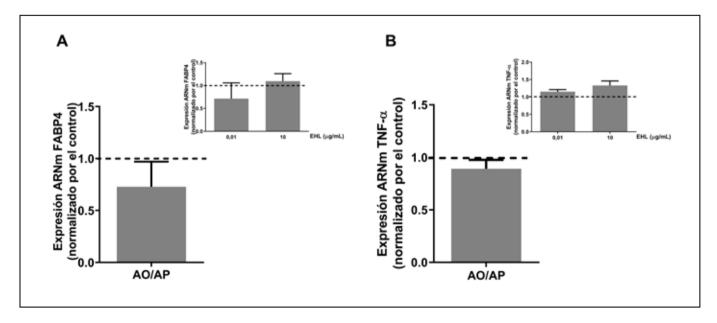


Figura 4: Efecto del tratamiento con AO/AP, EHL y AO/AP + EHL sobre la expresión del ARNm de (A) FABP4 y (B) TNF-α en hepatocitos HepG2. Las células se expusieron por 24 h a 1 mM AO/AP (2:1) en presencia o no de 0,01 o 10 μg/mL de EHL. Se utilizó la expresión de GAPDH como control interno. La línea punteada representa el control normalizado a 1. Las barras representan la media ± EEM (n=4). Test pareado de rangos con signo de Wilcoxon y test de Friedman con comparaciones múltiples de Dunn.

Discusión

Debido al aumento en la prevalencia de la obesidad y sus comorbilidades, se han buscado terapias alternativas para el tratamiento o prevención de estas patologías. Ancestralmente, la población ha utilizado plantas medicinales para tratar o curar enfermedades. Localmente, reportes orales indican que la infusión de lampaya es usada para el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias^{11,12,13}. La EHGNA se caracteriza por la acumulación de lípidos intracelulares y el desarrollo de una respuesta inflamatoria⁶. En este estudio se reporta por primera vez el efecto protector *in vitro* del EHL contra la acumulación de TG hepáticos en un modelo de esteatosis inducida por AO/AP en células HepG2.

Los AG provenientes de la dieta son fundamentales en la acumulación de TG hepáticos presente en la EHGNA, e interesantemente AO y AP corresponden a algunos de los AG más abundantes en dichos TG⁹. La evidencia indica que el uso de plantas medicinales ricas en polifenoles, como resveratrol y quercetina, disminuyen la acumulación de lípidos en hepatocitos HepG2^{22,23}, consistente con ello, el EHL previene la acumulación de TG intracelulares inducidos por AG, lo que podría relacionarse con el alto contenido de flavonoides y polifenoles presente en el EHL^{14,15}.

El desarrollo de esteatosis hepática está regulado, en parte, por una activación de la maquinaria de síntesis de TG hepáticos que utiliza como sustrato AG provenientes de la lipogénesis hepática de novo y de la lipólisis del tejido adiposo²⁴. Para este último caso, las proteínas transportadoras de lípidos, como FABP4, son claves para el ingreso de AG extrahepáticos al interior del hepatocito 10,25. Por lo tanto, en este estudio evaluamos FABP4 considerando que es una proteína que se expresa también en modelos de enfermedad hepática dependiente de obesidad¹⁰, sin encontrar cambios en la expresión de esta proteína al exponer los hepatocitos a AG. La evidencia ha reportado un incremento en la secreción de FABP4 en medios de cultivo de células HepG2 tratadas con 200 µM AO o AP por 72 h10, sin embargo, en nuestro trabajo se evaluó la expresión de ARNm de FABP4 en hepatocitos tratados con AO/AP por 24 h, sugiriéndose que el uso de otros tiempos y concentraciones de tratamiento con AG, así como el uso individual de ellos, podría inducir la expresión/secreción de FABP4 en células HepG2. Interesantemente, el incremento en la expresión de la enzima lipogénica DGAT2 inducido por AO/AP se revirtió al incubar las células HepG2 con el EHL, sin observar cambios en la expresión de la enzima DGAT1. Concordante con estos antecedentes, estudios en animales y en células HepG2, han reportado un aumento en la expresión de DGAT2 en modelos de esteatosis, sin incremento en la expresión de DGAT126,27, sugiriendo que DGAT2 es la enzima dominante en la homeostasis de TG en los hepatocitos²⁸. De forma similar a lo encontrado en nuestro estudio, el uso de capsulas de Jiangzhi, compuestas por hierbas ricas en flavonoides de la medicina tradicional China, revierte el aumento de la expresión de DGAT2 en modelos animales de esteatosis hepática²⁶, sugiriendo un efecto hepatoprotector^{29,30,31}.

La inflamación es uno de los principales signos presentes en

la EHGNA. Esta respuesta inflamatoria está caracterizada por un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias. como TNF-a⁶. En nuestro modelo, la inducción de esteatosis no se acompañó de un aumento en la expresión de TNF-a. Evidencia indica que la utilización de 300 µM de AO y 200 µM de AP por 72 horas en hepatocitos HepG2 incrementa significativamente la expresión de esta citoquina³², lo que podría explicar esta diferencia en nuestro estudio. Respecto a la actividad antinflamatoria de polifenoles y flavonoides^{33,34,35}, el EHL reduce in vitro la expresión de marcadores inflamatorios inducidos por AP en macrófagos humanos¹⁵. Adicionalmente, se ha reportado que la veletuina, un flavonoide presente en la Lampaya, inhibe la expresión de TNF-α^{14,36}. La evidencia indica también que el tratamiento con algunos compuestos activos como resveratrol, barberina, quercetina, categuina v silimarina reducen el incremento de TNF-a inducido por AG en células HepG237,38. Sin embargo, dicha habilidad no pudo ser confirmada para el EHL en hepatocitos HepG2 con esteatosis por la carencia de la inducción de una respuesta inflamatoria. Es posible que no hayamos observado un incremento en TNF-a debido a la necesidad de un mayor tiempo de incubación con AG para inducir su expresión, no obstante el aumento temprano en los TG intracelulares reportado en estas condiciones³⁹. Por lo tanto, futuros estudios donde se induzca una respuesta inflamatoria en células HepG2 serán de utilidad para revelar el efecto del EHL sobre dicho fenómeno.

En resumen, este estudio evalúa por primera vez el efecto hepatoprotector del EHL en la acumulación de lípidos v reducción de un marcador lipogénico (DGAT2) en un modelo de esteatosis hepática *in vitro* en células HepG2. Se sugiere que estos efectos son resultado de la presencia de flavonoides y polifenoles en el EHL, sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales el extracto disminuye la acumulación de TG, deben ser estudiados con mayor profundidad. Bajo las condiciones experimentales evaluadas no se generó un aumento en la expresión del transportador FABP4 ni de marcadores proinflamatorios como la citoquina TNF-α, lo cual invita a continuar investigando nuevos tiempos de incubación y/o dosis de AG para inducir otros marcadores de eventos claves en la fisiopatología de la EHGNA. Finalmente, se requieren estudios adicionales que incluyan modelos in vivo para determinar la efectividad biológica del EHL como hepatoprotector frente a la esteatosis en individuos con EHGNA.

Declaración de intereses: Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Referencias

- Maruyama H, Kiyono S, Kondo T, Sekimoto T, Yokosuka O. Palmitateinduced regulation of PPARγ via PGC1α: A mechanism for lipid accumulation in the liver in nonalcoholic fatty liver disease. Int J Med Sci. 2016; 13(3): 169-178.
- Zhao NQ, Li XY, Wang L, Feng ZL, Li XF, Wen YF, et al. Palmitate induces fat accumulation by activating C/EBPβ-mediated G0S2 expression in HepG2 cells. World J Gastroenterol. 2017; 23(43): 7705-7715.
- Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, et al. Role of nutrition in the pathogenesis and prevention of non-alcoholic fatty liver disease: Recent updates. Int J Biol Sci. 2019; 15: 265-276.
- 4. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms

- of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018; 24: 908-922
- Hetherington AM, Sawyez CG, Zilberman E, Stoianov AM, Robson DL, Borradaile NM. Differential Lipotoxic Effects of Palmitate and Oleate in Activated Human Hepatic Stellate Cells and Epithelial Hepatoma Cells. Cell Physiol Biochem. 2016; 39(4): 1648-1662.
- Braunersreuther V, Viviani GL, Mach F, Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2012; 18(8): 727-735.
- 7. Liu Y, Millar JS, Cromley DA, Graham M, Crooke R, Billheimer JT, et al. Knockdown of Acyl-CoA:diacylglycerol acyltransferase 2 with antisense oligonucleotide reduces VLDL TG and ApoB secretion in mice. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids. 2008; 1781(3): 97-104.
- 8. Qi J, Lang W, Geisler JG, Wang P, Petrounia I, Mai S, et al. The use of stable isotope-labeled glycerol and oleic acid to differentiate the hepatic functions of DGAT1 and -2. J Lipid Res. 2012; 53(6): 1106-1116.
- Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Sci. 2004; 106(6): 635-643.
- Thompson KJ, Austin RG, Nazari SS, Gersin KS, Iannitti DA, McKillop IH. Altered fatty acid-binding protein 4 (FABP4) expression and function in human and animal models of hepatocellular carcinoma. Liver Int. 2018; 38(6): 1074-1083.
- Mellado, V.; Medina, E.; San Martin C. Herbolaria Médica de Chile. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Santiago de Chile. 1977: 168-169.
- 12. Castro V. Botánica y Pueblos Originarios. Actas 2º Congreso de Plantas Medicinales. San Bernardo, Chile. 1995; 49.
- Monterrey M. Hierbas medicinales andinas de la 2a Región. Ministerio de Educación. Santiago de Chile. 1994; 33-35.
- Morales G, Paredes A. Antioxidant activities of Lampaya medicinalis extracts and their main chemical constituents. BMC Complement Altern Med. 2014; 14: 1-12.
- Ormazabal P, Cifuentes M, Varì R, Scazzocchio B, Masella R, Pacheco I, Vega W, Paredes A, Morales G. Hydroethanolic Extract of Lampaya Medicinalis Phil. (Verbenaceae) Decreases Proinflammatory Marker Expression in Palmitic Acid-exposed Macrophages. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2020; 20(8): 1309-1320.
- Bokhari M, Carnachan RJ, Cameron NR, Przyborski SA. Culture of HepG2 liver cells on three dimensional polystyrene scaffolds enhances cell structure and function during toxicological challenge. J Anat. 2007; 211(4): 567-576.
- Gómez-Lechón MJ, Donato MT, Martínez-Romero A, Jiménez N, Castell JV, O'Connor JE. A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis. Chem Biol Interact. 2007; 165(2): 106-116.
- Lee MR, Yang HJ, Park K II, Ma JY. Lycopus lucidus Turcz. ex Benth. Attenuates free fatty acid-induced steatosis in HepG2 cells and non-alcoholic fatty liver disease in high-fat diet-induced obese mice. Phytomedicine. 2019: 55: 14-22
- Lee MR, Park K II, Ma JY. Leonurus japonicus houtt attenuates nonalcoholic fatty liver disease in free fatty acid-induced HepG2 cells and mice fed a high-fat diet. Nutrients. 2018; 10(1): 20.
- Chen X, Li L, Liu X, Luo R, Liao G, Li L, et al. Oleic acid protects saturated fatty acid mediated lipotoxicity in hepatocytes and rat of non-alcoholic steatohepatitis. Life Sci. 2018; 203: 291-304.
- Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in realtime RT-PCR. Nucleic Acids Res. 2001; 29(9): e45.
- zdebska M, Piątkowska-Chmiel I, Korolczuk A, Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Gieroba R, et al. The beneficial effects of resveratrol on

- steatosis and mitochondrial oxidative stress in HepG2 cells. Can J Physiol Pharmacol. 2017; 95(12): 1442-1453.
- Rafiei H, Omidian K, Bandy B. Dietary polyphenols protect against oleic acid-induced steatosis in an in vitro model of NAFLD by modulating lipid metabolism and improving mitochondrial function. Nutrients. 2019; 11(3): 541
- Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci. 2018; 75(18): 3313-3327.
- Coe NR, Bernlohr DA. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins. Biochim Biophys Acta. 1998; 1391(3): 287-306.
- Zhao Y, Pan Y, Yang Y, Batey R, Wang J, Li Y. Treatment of rats with Jiangzhi Capsule improves liquid fructose-induced fatty liver: Modulation of hepatic expression of SREBP-1c and DGAT-2. J Transl Med. 2015; 13(1): 174.
- Choi YJ, Lee CH, Lee KY, Jung SH, Lee BH. Increased hepatic fatty acid uptake and esterification contribute to tetracycline-induced steatosis in mice. Toxicol Sci. 2015; 145(2): 273-282.
- Stone SJ, Myers HM, Watkins SM, Brown BE, Feingold KR, Elias PM, et al. Lipopenia and Skin Barrier Abnormalities in DGAT2-deficient Mice. J Biol Chem. 2004; 279(12): 11767-1176.
- Chen P, Cao Y, Bao B, Zhang L, Ding A. Antioxidant capacity of Typha angustifolia extracts and two active flavonoids. Pharm Biol. 2017; 55(1): 1283-1288.
- Lin L, Ni B, Lin H, Zhang M, Li X, Yin X, Qu C, Ni J. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of Polygonum multiflorum Thunb.: a review. J Ethnopharmacol. 2015 Jan 15; 159:1 58-183
- Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, Wohlmuth H, C. Gobe G. The Antioxidant Effects of Radix Astragali (Astragalus membranaceus and Related Species) in Protecting Tissues from Injury and Disease. Curr Drug Targets. 2016; 17(12): 1331-1340.
- Latorre J, Moreno-Navarrete JM, Mercader JM, Sabater M, Rovira, Gironès J, et al. Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD. Int J Obes. 2017; 41(4) 620-630.
- Morales G, Paredes A, Olivares A, Bravo J. Acute oral toxicity and antiinflammatory activity of hydroalcoholic extract from Lampaya medicinalis phil in rats. Biol Res. 2014; 47(1): 6.
- 34. Van De Wier B, Koek GH, Bast A, Haenen GRMM. The potential of flavonoids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017; 57(4): 834-855.
- Akhlaghi M. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Effects of Flavonoids. Phytother Res. 2016; 30(10): 1559-1571.
- Xie C, Kang J, Li Z, Schauss AG, Badger TM, Nagarajan S, et al. The açaí flavonoid velutin is a potent anti-inflammatory agent: Blockade of LPSmediated TNF-α and IL-6 production through inhibiting NF-κB activation and MAPK pathway. J Nutr Biochem. 2012; 23(9): 1184-1191.
- Rafiei H, Omidian K, Bandy B. Comparison of dietary polyphenols for protection against molecular mechanisms underlying nonalcoholic fatty liver disease in a cell model of steatosis. Mol Nutr Food Res. 2017; 61(9): 1-29
- Vidyashankar S, Sandeep Varma R, Patki PS. Quercetin ameliorate insulin resistance and up-regulates cellular antioxidants during oleic acid induced hepatic steatosis in HepG2 cells. Toxicol Vitr. 2013; 27(2): 945-953.
- Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, Guicciardi ME, Bronk SF, Rydzewski R, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF-α expression via a lysosomal pathway. Hepatology. 2004; 40(1): 185-194.

Tirotoxicosis por enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión a partir de 3 casos

Alejandra Lanas M.¹, Gabriel Ramírez L.⁴, Valeria Cepeda O.⁴, Macarena Yévenes O.⁴, Ángela Garrido M.¹, Natalia García S.¹, Daniela Ávila O.¹, Cristián Aguilar D.¹, Francisco Cordero A.¹, Cecilia Lanas M.², Olga Barajas B.³, Pedro Pineda B¹.

Thyrotoxicosis due to gestational trophoblastic disease. Clinical cases

Resumen: La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es una complicación del embarazo poco común. Corresponde a un espectro de lesiones proliferativas del tejido trofoblástico: Mola Hidatiforme (MH) en sus formas parcial y completa, Coriocarcinoma, Tumor Trofoblástico y Tumor Trofoblástico Epiteloide. Los distintos tipos de ETG presentan en común la hipersecreción de gonadotrofina coriónica humana (hCG). La hCG es una hormona glicoproteica con una estructura muy similar a la TSH, por lo cual puede estimular la función tiroidea en condiciones fisiológicas y en algunas condiciones patológicas. La ETG puede cursar con hipertiroidismo, el cual puede variar en intensidad, desde una presentación asintomática con alteración leve de hormonas tiroideas a un cuadro de hipertiroidismo manifiesto. Se presentan 3 casos clínicos de pacientes con ETG, específicamente MH que evolucionaron con tirotoxicosis transitoria. Los casos presentaron un cuadro leve de hipertiroidismo con pocos síntomas asociados. La taquicardia fue el único síntoma en la mayoría de los casos. En todas las pacientes las hormonas tiroideas se normalizaron después del tratamiento de la ETG. Conclusión: Se debe tener presente la posibilidad de hipertiroidismo en toda paciente con ETG. Un alto nivel de sospecha permitirá identificar a aquellas pacientes que cursen con hipertiroidismo, permitiendo así un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Enfermedad trofoblastica; Hipertiroidismo; Mola hidatiforme.

Abstract: Gestational trophoblastic disease (GTD) is a rare complication of pregnancy. GTD includes a group of proliferative lesions of trophoblastic tissue: partial and complete hydatidiform mole, choriocarcinoma, epithelioid trophoblastic tumor, and placental site trophoblastic tumor. The different types of GTD have in common the hypersecretion of human chorionic gonadotropin (hCG). HCG is a glycoprotein hormone with a similar structure to TSH. In physiological and pathological conditions hCG can stimulate thyroid function. GTD can present with hyperthyroidism, which can vary in intensity, from an asymptomatic presentation with mild alteration of thyroid hormones to a manifest hyperthyroidism. We present 3 clinical cases of patients with GTD thyrotoxicosis. All cases presented mild hyperthyroidism. Tachycardia was the only symptom in most cases. In all patients thyroid hormones return to normal after treatment of GTD. Conclusion: In patients with GTD the possibility of hyperthyroidism should be kept in mind. A high level of suspicion will allow to identifying patients with hyperthyroidism.

Key words: Hyperthyroidism; Hydatiform mole; Trophoblastic disease.

- 1. Médico. Sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
- 2. Médico. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Higueras. Talcahuano, Chile.
- 3. Médico. Sección de Oncología. Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago Chile.
- 4. Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Alejandra Lanas / alelanasm@gmail.com Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Sección de Endocrinología. Independencia.

Fono: 29788430 Móvil: +56 9 96411518

Este articulo no cuenta con financiamiento

Recibido: 07-08-2020 Aceptado: 20-10-2020

Introducción

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) corresponde a un espectro de lesiones proliferativas del tejido trofoblástico de la placenta, secundarias en su mayoría a un proceso de gametogénesis y fertilización defectuosa anómalo, con su consecuente cariotipo anormal y defectos en la diferenciación del trofoblasto¹. La ETG comprende cuatro condiciones clínico-patológicas: Mola Hidatiforme (MH), en sus formas parcial y completa, Coriocarcinoma, Tumor Trofoblástico del sitio placentario y Tumor Trofoblástico Epiteloide².3,4. La MH corresponde a una lesión pre-maligna y las restantes son consideradas lesiones malignas caracterizadas por invasión del miometrio y potencial metastásico².3,4.

Esta enfermedad es una complicación poco común del embarazo, con una incidencia variable en el mundo. La incidencia descrita de MH de 1 a 3 casos cada 1.000 embarazos⁵.

La presentación clínica de la ETG ha ido cambiando dado el amplio uso de la beta-gonadotrofina coriónica humana (β-hCG) y del ultrasonido en el control prenatal. La forma más representativa de la ETG es la MH, la que se presenta habitualmente como sangrado del primer trimestre del embarazo, crecimiento uterino mayor a la edad gestacional, hiperemesis y pre eclampsia². El diagnóstico de esta enfermedad se basa en los dos componentes previamente mencionados: la ultrasonografía y la β-hCG. Con respecto a la β-hCG, la hipersecreción de esta hormona se observa en todos los tipos de ETG y se ha establecido como un marcador tumoral sensible para evaluar la progresión y persistencia de la ETG^{2,5}. Con menor frecuencia, la ETG se puede presentar como hipertiroidismo, cursando con alteraciones bioquímicas en un 25-64% de los casos, aunque las manifestaciones clínicas de tirotoxicosis se han descrito sólo en un 5% de los casos⁶.

La hCG es una hormona glicoproteica con una estructura muy similar a la TSH, pudiendo producir la activación de su receptor en el tirocito. La potencia de la hCG por receptores de TSH es alrededor de 4.000 veces menor que la TSH, es por eso que se requieren altos niveles de hCG para lograr un efecto sobre la función tiroidea^{6,7}. En un embarazo normal, el *peak* de hCG en el primer trimestre se acompaña de aumento de hormonas tiroideas y una caída en espejo de los niveles de TSH⁶.

El tratamiento de la ETG va a depender de la severidad, de acuerdo al score pronóstico de la FIGO 20008, del tipo de enfermedad y de los deseos de fertilidad de la paciente. Dentro de las terapias se incluye el legrado aspirativo, histerectomía, quimioterapia o una combinación de estas⁴.

Cuando la ETG se presenta con hipertiroidismo clínico está indicado el tratamiento con beta bloqueadores y/o drogas antitiroideas, pero la resolución definitiva está directamente relacionado con el tratamiento de la enfermedad de base⁶.

Presentamos una serie de 3 casos clínicos de pacientes que consultaron en nuestro centro entre los años 2014-2018 por ETG y evolucionaron con alteraciones en la función tiroidea.

Casos Clínicos

Caso 1. Mujer de 17 años, sin antecedentes mórbidos, con amenorrea de 3 meses. Consulta por cuadro de 5 días de evolución de metrorragia, dolor hipogástrico y vómitos. A su ingreso se describe taquicardia 110 LPM, con útero palpable. Dentro de exámenes destaca Hb 11 gr/dl, β-HCG 1.917.600 mUI/ml. La ecografía transvaginal (ETV) muestra útero aumentado de tamaño con múltiples imágenes heterogéneas en su interior, compatible con el diagnóstico de MH. Durante la hospitalización evoluciona con taquicardia sinusal, por lo que se solicitan hormonas tiroideas destacando TSH <0,01 mIU/L (normal 0,45-5) y T4 libre 3,83 ng/dl (normal 0,6-1,8). Se maneja con propanolol, sin requerir terapia específica para el control del hipertiroidismo. Se realiza legrado uterino. La biopsia es compatible con MH completa. La paciente evoluciona favorablemente con disminución progresiva de niveles de β-HCG y T4 libre hasta su normalización luego de 8 semanas.

Caso 2. Mujer de 25, sin antecedentes mórbidos, primigesta, cursando embarazo no controlado. Consulta en servicio de urgencia por metrorragia, encontrándose afebril, taquicardia 129 LPM, PA 150/87 mmHg, con palidez de mucosas. Dentro de exámenes β-HCG 4.700.00 mUl/ml, Hb 8,4 ng/dl, TSH <0,01 mUl/L, T4 libre 0,75 ng/dl, T3 1,48 ng/mL (normal: 0,8-1,89). ATPO y TRAb negativos.

Se diagnóstica MH completa y se realiza legrado uterino. Evoluciona con anemia aguda que requiere terapia transfusional, hipertensión arterial con cuadro compatible con pre-eclampsia. TC de tórax y abdomen sin evidencias de metástasis, con sospecha de invasión uterina. Por persistencia de niveles elevados de β-HCG se decide iniciar metrotrexato. Evoluciona de manera favorable, con disminución de niveles de β-HCG y normalización de hormonas tiroideas tras 8 semanas.

Caso 3. Mujer de 21 años, sin antecedentes mórbidos, cursando embarazo de 7 semanas. Consulta por cuadro de metrorragia y dolor hipogástrico. A su ingreso se encuentra afebril, normotensa, con taquicardia 115 LPM. Dentro de los exámenes β-HCG 4.700.00 mUl/ml, Hb 12,1gr/dl. TSH 0,04 mUl/L y T4 libre 1,86 ng/dl. Ecografía transvaginal sugerente de MH parcial. Se realiza aspiración y legrado uterino. Biopsia es compatible con MH parcial. Por persistencia de β-HCG se decide agregar a la terapia metrotrexato. Evoluciona favorablemente con resolución del cuadro.

Discusión

En esta serie de casos describimos tres pacientes con ETG que cursaron con el cuadro habitual de MH y presentaron hipertiroidismo (Tabla 1). Todas las pacientes consultaron por metrorragia, siendo el sangrado vaginal entre las 6 y 16 semanas de embarazo el síntoma más común en la ETG⁹. También son hallazgos característicos la presencia de un útero de mayor tamaño que lo esperado para la edad gestacional y niveles más altos de b-HCG⁹. Estos niveles de

Tabla1. Características de las pacientes con hipertiroidismo asociado a enfermedad Trofoblástica Gestacional.

Paciente	Edad	Mola	Tratamiento	β-hCG	TSH	T4 libre
1	17	Completa	Legrado	1.917.600	<0,01	3,83
2	25	Completa	Legrado	4.700.000	<0,01	0,75
3	21	Parcial	Legrado + QMT	17.0540	0,04	1,86

b-HCG se asocian a una mayor frecuencia de hiperémesis gravídica y a la posibilidad de desarrollar hipertiroidismo⁹. A pesar que se puede observar hipertiroidismo bioquímico en hasta un 64% de los casos, solo un pequeño porcentaje desarrollará un cuadro clínico de hipertiroidismo⁶.

Considerando que la potencia de b-HCG sobre el receptor de TSH es baja, se requiere altos niveles de b-HCG para tener efecto clínicamente evidente, describiéndose que niveles sobre 100.000 mUI/ml son necesarios7. La posibilidad de desarrollar hipertiroidismo no sólo depende de los niveles de b-HCG, sino también del tiempo en que se mantengan estos niveles elevados6. A pesar que en la mayoría de los casos este cuadro es leve, se han reportado casos severos e incluso la presencia de tormenta tiroidea^{9,10,11}. Los casos presentados en la presente serie evolucionaron con un hipertiroidismo leve con pocos síntomas asociados. Sólo el primer caso presenta niveles más elevados de T4 libre, pero con manifestaciones clínicas leves, que se manejaron exclusivamente con beta bloqueo. En los casos presentados el cuadro se resuelve de manera espontánea luego del manejo adecuado de la ETG. Esto se encuentra en concordancia a lo descrito en la literatura, ya que sólo una minoría de las pacientes requerirán de terapia específica para el manejo del hipertiroidismo⁶.

Los casos presentados nos recuerdan que se debe tener presente la posibilidad de hipertiroidismo en toda paciente con ETG. Un alto nivel de sospecha permitirá identificar a aquellas pacientes que cursen con hipertiroidismo, permitiendo así un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Referencias

- Seckl M.J, Sebir N.J., Berkowitz R.S. Gestational trophoblastic disease. Lancet. (2010); 376: 717-729.
- Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010; 203: 531-539.
- Brown J, Naumann R.W, Seckl M.J, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. Gynecol Oncol. 2017; 144: 200-207.
- Ning F, Hou H, Morse A.N, Lash G.E. Understanding and management of gestational trophoblastic disease [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research 2019; 8: 1-8.
- Stevens F.T. et al. Gestational Trophoblastic Disorders: An Update in 2015. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015; 75: 1043–1050.
- Hershman, J. M. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004: 18: 249-265.
- Walkington L, Webster J, Hancock B.W, Everard J, Coleman R.E. Hyperthyroidism and human chorionic gonadotrophin production in gestational trophoblastic disease. Br J Cancer. 2011; 104: 1665-1669.
- FIGO oncology Committee, FIGO staging for gestacional trophoblastic neoplasia. In J Gynecology Obstet. 2000; 77: 285-2878.
- Blick C, Schreyer K. Gestational Trophoblastic Disease-induced Thyroid Storm Clin Pract Cases Emerg Med. 2019; 3: 409-412.
- Kofinas J.D, Kruczek A, Sample J, Eglinton G.S. Thyroid storm-induced multi-organ failure in the setting of gestational trophoblastic disease. J Emerg Med 2015: 48: 35-38.
- Chiniwala N.U, et al. Thyroid storm caused by a partial hydatidiform mole. Thyroid. 2008; 18: 479-481.

Insulinoma simulando una epilepsia: Reporte de caso

Luis Núñez1*, DaríoPerdomo2, Lina Garzón3.

Insulinoma simulating epilepsy: Case report

Resumen: Insulinoma es un tumor neuroendocrino que surge de las células β del páncreas y produce hiperinsulinemia endógena. Son neoplasias raras con una incidencia reportada de 4 casos por millón de habitantes por año. La presentación clínica típicamente cursa con síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos secundarios a hipoglicemia. Requiere estudios de niveles séricos de insulina, pro-insulina y péptido C, además de imágenes diagnosticas que confirmen los hallazgos. La mayoría de los insulinomas son benignos, su sitio primario más común es el páncreas y pueden extirparse quirúrgicamente. Se presenta el caso de un hombre de 36 años con déficit cognitivo leve y episodios de diaforesis con deterioro neurológico hasta convulsiones tónico clónicas generalizadas que curiosamente resolvían con uso doméstico de "panela molida". Se ingresó a urgencias por ataques recurrentes de hipoglicemia severa con requerimiento de altas dosis de dextrosa al 50% por acceso central, hasta confirmación diagnóstica, intervención y resección de tumor neuroendocrino pancreático bien diferenciado (G1 según clasificación OMS) tipo insulinoma en la cola del páncreas.

Palabras clave: Epilepsia; Hiperinsulinismo; Hipoglicemia; Insulinoma; Tumor neuroendocrino.

1. Cirujano general y hepato-biliar. Clínica Medilaser S.A de Neiva, Huila. Colombia 2. Cirujano general y hepato-biliar. Clínica Medilaser S.A de Neiva, Huila. Colombia 3. Médico general. Clínica Medilaser S.A de Neiva, Huila. Colombia.

*Correspondencia:
Luis Núñez R. / md.lucho@gmail.com
Médico Cirujano, Universidad Nacional
de Colombia. Cirujano General.
Universidad Surcolombiana. Fellowship
en trasplante de hígado y páncreas,
Universidade Federal de São Paulo,
Brasil. Epidemiología clínica,
Universidad Surcolombiana.
ORCID ID: 0000-0002-1153-3086.
Dirección postal: 410010.
Teléfono: + 57 317 830 9317.

Abstract: Insulinoma is a neuroendocrine tumor that arises from the β cells of the pancreas and produces endogenous hyperinsulinemia. They are rare neoplasms with a reported incidence to 4 cases per million inhabitants per year. The clinical presentation typically presents with adrenergic and neuroglycopenic symptoms secondary to hypoglycemia. It requires studies of serum levels of insulin, pro-insulin and C-peptide, in addition to diagnostic images that confirm the findings. Most insulinomas are benign, their most common primary site is the pancreas, and they can be removed surgically. We present the case of a 36-year-old man with mild cognitive deficits and episodes of diaphoresis with neurological deterioration to generalized clonic tonic seizures that curiously resolved with domestic use of "ground brown sugar". He was admitted to the emergency department due to recurrent attacks of severe hypoglycemia with a high-dose requirement for 50% dextrose through central access, until diagnostic confirmation, intervention, and resection of a well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (G1 according to WHO classification) insulinoma in the tail of pancreas.

Key words: Epilepsy; Hyperinsulinism; Hypoglycemia; Insulinoma; Neuroendocrine tumor.

Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses en este manuscrito.

Fuentes de financiación: Recursos propios, no hubo apoyo financiero.

Recibido: 07-08-2020 Aceptado: 08-10-2020

Introducción

Insulinoma es un tumor neuroendocrino que surge de las células β del páncreas y provoca un estado hiperinsulinico hipoglucémico endógeno. Son neoplasias raras con una incidencia reportada de 4 casos por millón de habitantes por año, representa el 2% de todas las neoplasias del tracto gastrointestinal y hasta un 10% de los insulinomas pueden ser parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)^{1,2}. La mayoría de los insulinomas son benignos, su sitio primario más común es el páncreas, la ubicación extra pancreática es muy rara con una incidencia del 2% siendo la pared del duodeno la ubicación más común³. Se diagnostica a una edad promedio de 45 años y es más frecuente en las mujeres con el 60% de los casos reportados4. Durante el pico de insulina producido por estos tumores, característicamente se presenta con síntomas adrenérgicos y neuroglucopénicos. Los síntomas adrenérgicos comprenden temblores, ansiedad, diaforesis y palpitaciones, también pueden presentarse síntomas neuroglucopénicos, que incluyen confusión mental, cambios visuales, cambios en el nivel de conciencia y convulsiones. En 1935, el cirujano Allen Whipple describió por primera vez las manifestaciones clínicas de los insulinomas pancreáticos consistente en una tríada clásica compuesta de síntomas de hipoglicemia, evidencia de glucosa plasmática menor a 50 mg/ dL y resolución de los síntomas después de la administración de glucosa^{4,5}. Requiere evaluar niveles de insulina, péptido C y pro-insulina, además de identificar la lesión tumoral por medio de imágenes diagnósticas. El abordaje quirúrgico es la única opción terapéutica curativa para los tumores neuroendocrinos pancreáticos4.

Presentación del caso: Paciente masculino de 36 años con antecedente de déficit cognitivo leve y cuadro clínico de 4 años de evolución aproximadamente consistente en episodios convulsivos que curiosamente mitigaban con administración de "panela" molida, es valorado por neurología quien decide inicio de anticonvulsivante con levetiracetam. Es ingresado al servicio de urgencias en primer nivel por presentar deterioro

progresivo del estado de consciencia, diaforesis difusa, palidez mucocutánea generalizada hasta episodios convulsivos tónicoclónicos generalizados sin recuperación inter crisis y evidencia de glucometría capilar de 25 mg/dl, por lo que se administran bolos continuos de dextrosa al 10% y benzodiacepinas. Posteriormente presenta deterioro del patrón respiratorio por lo que se procede a proteger la vía aérea con intubación orotraqueal (IOT) y se remite a tercer nivel de complejidad donde se inicia dextrosa al 50% por acceso central a razón de 7 a 10 gramos/hora con mejoría parcial del estado mental. Se solicitó radiografía de tórax con evidencia de neumonía broncoaspirativa con compromiso multilobar en hemitórax derecho por lo que se inicia cubrimiento antibiótico. Fue valorado por el servicio de medicina interna y endocrinología, quienes determinaron hipoglicemia en paciente no diabético con clínica compatible con triada de Whipple por lo que se consideró hiperinsulinismo endógeno, como primera posibilidad diagnostica insulinoma por lo que se iniciaron estudios de extensión donde se encontraron niveles elevados de insulina y péptido C (Tabla 1), además de resonancia nuclear magnética (RNM) de abdomen con evidencia de lesión focal de aproximadamente 27 x 24 mm en la cola del páncreas (Figura 1).

Durante la hospitalización presenta bacteriemia asociada a catéter con aislamiento de *Staphylococcus Haemolyticus*, por lo que infectología indicó cambio del sitio de inserción del catéter venoso central y cubrimiento antibiótico con piperacilina/tazobactam, vancomicina y meropenem con resolución del cuadro infeccioso.

Es valorado por el equipo de cirugía hepato-biliar y se programa abordaje quirúrgico con impresión diagnóstica de insulinoma, se indica vacunación pre quirúrgica para neumococo dada la posibilidad de esplenectomía según la extensión de la lesión en los hallazgos operatorios. Se realiza cirugía con hallazgos intra operatorios de lesión tumoral en el cuello del páncreas de 3 x 3 cm aproximadamente, adherido a vasos esplénicos, el cual es resecado sin complicaciones (Figura 2), no se evidencia compromiso ganglionar retroperitoneal ni

Tabla 1. Características serológicas de marcadores endocrinos en el caso clínico.

Laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Niveles de insulina	130.3 uUI/L	2.6 a 25 uUI/L
Pro insulina	19.4 pmol/L	Menor o igual a 18.8 pmol/L
Peptido C	8.4 ng/ml	1,1 a 4.4 ng/ml
CPK total	562.4	24 a 195
Anticuerpos anti-insulina	0.10	Menor a 0.95
Sulfonilureas en suero	Negativo para Glibenclamida,	
	Glicazida, Glimepririda, Gliquidona	.,
	Glipzina, Torbutamina	

otras lesiones. Requirió vigilancia post operatoria en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con evolución clínica satisfactoria por lo que se dio egreso al día 17 de hospitalización.

El paciente se presenta al control post operatorio de forma ambulatoria sin quejas con reporte de patología que describe lesión compatible con un tumor neuroendocrino bien diferenciado (Grado 1 según la clasificación de la OMS) con tamaño de 3.5 x 3 x 3 cm el cual infiltra el tejido adiposo peri pancreático con evidencia de invasión linfovascular y metástasis en 3 ganglios linfáticos, borde de sección pancreático sin evidencia de

células neoplásicas a 3 cm, la omentectomía sin evidencia de neoplasia (Figura 3). Se determinó que la estadificación patológica del paciente era pT3 pN1(3/5) pMx. L(1). V(1), Pn(0). R(0) de acuerdo con la American Joint Committee on Cancer/Unio Internationalis Contra Cancrum (AJCC/ UICC). Se realizan estudios de inmunohistoquímica en el que se observa reactividad para cromogranina y sinaptofisina de forma granular y citoplasmática, así como positividad focal para insulina. No se observó reactividad para glucagón ni citoqueratinas AE1/ AE3. El índice de proliferación Ki-67 fue del 2% (Figura 4).

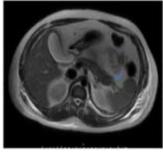




Figura 1: Resonancia nuclear magnética de abdomen. Lesión focal en la cola pancreática por sus características pudiendo corresponder a lesión de origen neuroendocrino.







Figura 2: Lesión tumoral ubicada en la cola del páncreas extraída en procedimiento quirúrgico.

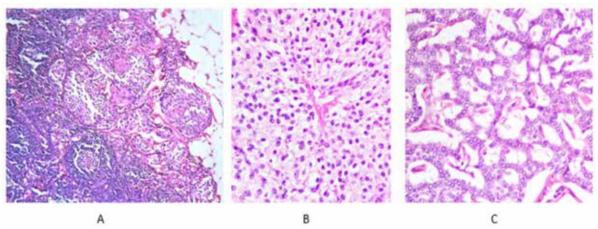


Figura 3: Estudio de coloración básica en espécimen con resección de márgenes. A. Metástasis ganglionar: Se observan 5 ganglios linfáticos, 3 de los cuales presentan compromiso por neoplasia. B-C. Se identifica páncreas con lesión tumoral parcialmente encapsulada constituida por nidos, acinos y trabéculas de células poligonales con núcleos centrales con cromatina en sal y pimienta y citoplasma amplio claro, dispuestas en estroma colagenizado denso. Se identifica tejido adiposo peripancreático con implantes tumorales.

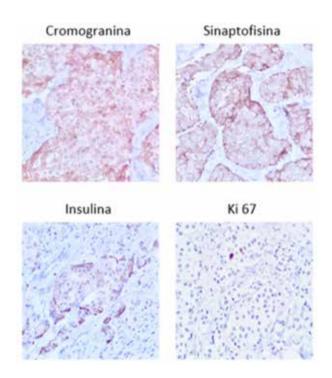


Figura 4: Estudio de receptores hormonales en biopsia. A. Cromogranina. B. Sinaptofisina C. Insulinina D. Ki 67.

Discusión

La alteración del estado de consciencia representa un reto médico en el servicio de urgencias por lo que debe existir un enfoque diagnóstico estructurado en busca de la etiología. Siempre se debe descartar hipoglicemia como causa de deterioro neurológico por lo que no se debe pasar por alto la glucometría capilar, ya que es una herramienta económica y de fácil acceso en cualquier nivel de atención. Se debe determinar si el estado de hipoglicemia es endógena o exógena para definir conductas de manejo adicionales a la reposición de glucosa, enfocadas a los diagnósticos más probables.

Se debe tener una alta sospecha diagnóstica para pensar en un tumor neuroendocrino tipo insulinoma como causa de hipoglicemia por su baja incidencia de presentación⁶. El insulinoma puede exhibir un abanico de síntomas neuroglucopénicos que pueden variar desde confusión, cambios sutiles en el comportamiento, manifestaciones bizarras en la personalidad, amnesia y/o convulsiones que pueden aparentar trastornos neuropsiquiátricos. Por otro lado, haciendo más difícil el diagnóstico, se encontraron varios casos donde los pacientes no presentaban valores de hipoglicemia evidentes por lo que los autores concluyeron que probablemente se trataba de una respuesta de las hormonas contrarreguladoras como el glucagón y cortisol^{6,7,8}.

Se encontró que el intervalo desde la presentación clínica hasta el diagnóstico correcto puede demorarse desde 1 mes hasta 30 años⁹. El diagnóstico tardío de un insulinoma puede acarrear secuelas graves a nivel cognitivo por los episodios recurrentes de hipoglicemia, que son secundarios a picos de hiperinsulinemia endógena producidos por el tumor. Antes de realizar el diagnóstico de insulinoma, este paciente estaba siendo manejado por neurología con medicamentos anticonvulsivantes para yugular las crisis de epilepsia por 4 años previo al diagnóstico correcto, así mismo se revisó la literatura donde se encontró 5 casos más tratados con medicación antiepiléptica para las convulsiones que resolvieron después de identificar el insulinoma y ejecutar la resección del tumor^{10,11,12,13,14}.

En resumen, nosotros reportamos un caso con diagnóstico de epilepsia en manejo por neurología con anticonvulsivantes que como consecuencia de los ataques recurrentes de hipoglicemia genero un impacto negativo a nivel cognitivo. Por lo general el insulinoma es una situación benigna y curable, pero sí no se detecta a tiempo puede llegar a ser fatal por lo que enfatizamos en la importancia de evaluar las causas metabólicas en el contexto de un síndrome convulsivo y/o estado mental alterado.

Referencias

- Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma: incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc. 1991; 66: 711-719. https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62083-7
- Moaffaq M, Bassel A, Safi N, Soliman B Pancreatic insulinoma causing hypoglycemic episodes. Journal of Pediatric Surgery Case Reports. 2020; 57: 101466. https://doi.org/10.1016/j.epsc.2020.101466
- Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, et al. Diagnosis and management of insulinoma. World journal of gastroenterology. 2013; 19(6): 829-837. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.829
- Castanha C, Da Silva N, Albuquerque M, Santa-Cruz F, et al. Surgical resection of pancreatic insulinoma during pregnancy: Case report and literature review. 2019; 61: 119-122.
- Wouter T Zandee, Wouter W de Herder. Insulinoma. Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2018; 2: 1-5.
- Takaaki M, Takafumi Y, Daisuke Y, Toshihiko M, et al. Insulinoma with a History of Epilepsy: Still a Possible Misleading Factor in the Early Diagnosis of Insulinoma. Intern Med. 2017; 56: 3199-3204.
- 7. Ding Y, Wang S, Liu J, et al. Neuropsychiatric profiles of patients with insulinomas. Eur Neurol 2010; 63: 48-51,
- So-Hee P, Dong Wook Kim. Insulinoma Presenting as Medically Intractable Temporal Lobe Epilepsy. Journal of Epilepsy Research. 2014; 4: 21-23.
- Imamura M, Nakamoto Y, Uose S, Komoto I, Awane M, Taki Y. Diagnosis of functioning pancreaticoduodenal neuroendocrine tumors. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2015; 22: 602-609.
- Patra S, Chakraborty PP, Barman H, Santra G. Acanthosis nigricans in insulinoma: before and after successful surgical enucleation. BMJ Case Rep. 2016; 2016; bcr2016218003.
- 11. Halpin K, McDonough R, Alba P, Halpin J, Singh V, Yan Y. Vague neuroglycopenic complaints camouflage diagnosis of adolescent insulinoma: a case report. Int J Pediatr Endocrinol. 2016; 14: 1-6.
- Kao KT, Simm PJ, Brown J. Childhood insulinoma masquerading as seizure disorder. J Pediatr Child Health. 2014; 50: 319-322.
- 13. Graf TG, Brändle M, Clerici T, l'Allemand D. Insulinoma: only in adults? Case reports and literature review. Eur J Pediatr. 2014; 173: 567-574.
- Horvath EM, Gozar H, Chira L, Dunca I, Kiss E, Pávai Z. Insulinoma diagnosed as drug-refractory epilepsy in an adolescent boy: A case report. Rom J Morphol Embryol. 2013; 54: 1147-1151.

Síndrome de insensibilidad a andrógenos: Revisión bibliográfica a propósito de 5 casos

José F. Delgado G.^{1,2} https://orcid.org/0000-0002-1865-7196 Javiera Pérez E.^{1,2} https://orcid.org/0000-0001-5410-2860 Dasha Delgado B.³ https://orcid.org/0000-0001-6549-6471 Felipe Valenzuela P.¹ https://orcid.org/0000-0002-3631-5704 Alejandra Martínez G.¹ https://orcid.org/0000-0002-8484-8126 Eugenio Arteaga U.^{1*} https://orcid.org/0000-0002-8090-539X

Androgen insensitivity syndrome: literature review about 5 cases

Resumen: El síndrome de insensibilidad a andrógenos (AIS en la sigla inglesa) es una entidad muy poco frecuente en endocrinología. Se caracteriza por la mutación del receptor de andrógenos de magnitud variable, por medio del cual individuos 46,XY no se virilizan normalmente, a pesar de conservar sus testículos y tener concentraciones de testosterona en rango masculino. El cuadro clínico es variable v depende la profundidad de la alteración del receptor. En un extremo, hay casos de insensibilidad androgénica completa (CAIS) con fenotipo femenino. En el otro extremo hay insensibilidad parcial (PAIS) que se extiende desde el fenotipo femenino, con o sin ambigüedad genital, hasta los casos de hombres infértiles o con subvirilización, que presentan insensibilidad androgénica más leve. En los fenotipos femeninos, los testículos suelen estar en posición ectópica y aquellos ubicados dentro del abdomen tienen riesgo de malignizarse, por lo que suelen extirparse. Estos son los casos de más difícil manejo, pues aparte de la necesidad de gonadectomía seguida de terapia hormonal femenina, existe una vagina estrecha y en fondo de saco ciego y que suele requerir corrección quirúrgica para permitir la actividad sexual. En este trabajo presentamos 5 casos de AIS vistos recientemente en 2 centros clínicos de Santiago y que ilustran la heterogeneidad de presentación. Además, hacemos una revisión actualizada de los criterios diagnósticos, los tratamientos más adecuados y el manejo global de esta condición.

Palabras clave: Amenorrea primaria; Desorden desarrollo sexual; Insensibilidad a andrógenos; Receptor de andrógenos; Testículos.

Abstract: The Androgen insensitivity syndrome (AIS, in its English acronym) is a very rare entity in endocrinology. It is characterized by a variable magnitude androgen receptor mutation, whereby 46, XY individuals are not normally virilized, despite retaining their testicles and having testosterone concentrations in the male range. The clinical picture is variable and depends on the depth of the receptor alteration. At one extreme, there are cases of complete androgenic insensitivity (CAIS) with a female phenotype. At the other extreme, there is partial insensitivity (PAIS) that extends from the female phenotype, with or without genital ambiguity, to cases of infertile or undervirilized men, who have milder androgenic insensitivity. In female phenotypes, the testes are usually in an ectopic position and those located within the abdomen are at risk of malignancy, and therefore are usually removed. These are the most difficult cases to manage because apart from the need for gonadectomy followed by female hormonal therapy, there is a narrow vagina and a deep blind pouch that usually requires surgical correction to allow sexual activity. In this

1. Médico, Departamento de Endocrinología y CETREN-UC, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

2. Médico, Servicio de Endocrinología Hospital Dr. Sótero del Río y Hospital Dipreca, Santiago, Chile.

3. Ayudante alumna, Hospital Dr. Sótero del Rio, Santiago, Chile.

*Correspondencia: Eugenio Arteaga / eugenioarteaga@gmail.com Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Diagonal Paraguay 362, Santiago Centro, Chile.

Trabaio sin financiamiento

Recibido: 21-07-2020 Aceptado: 08-10-2020

work, we present 5 cases of AIS recently seen in 2 clinical centers in Santiago and that illustrate the heterogeneity of presentation. In addition, we make an updated review of the diagnostic criteria, the most appropriate treatments, and the overall management of this condition.

Keywords: Androgen insensitivity; Androgen receptor; Disorder of sexual development; Primary amenorrhea; Testicles.

Introducción

Los defectos en la función del receptor de andrógenos (RA) causan un desorden del desarrollo sexual (DSD en la sigla inglesa) en el cual individuos XY no se virilizan según el patrón normal, a pesar de la presencia de testículos y concentraciones de testosterona en rango masculino¹. Este cuadro se ha denominado síndrome de Insensibilidad a Andrógenos (AIS), en reemplazo de la antigua denominación de Testículo Feminizante, que era inexacta y mal interpretable.

Los AIS presentan un continuo clínico que va desde la ausencia total hasta la disminución leve de los efectos androgénicos, y cuya presentación clínica se extiende desde un fenotipo femenino hasta un fenotipo masculino con sub virilización o infertilidad, respectivamente.

Nuestro objetivo es presentar 5 casos de AIS vistos en los últimos años en 2 centros clínicos de Santiago, y hacer una revisión sobre esta enfermedad.

Casos clinicos Caso 1

Niña de 16 años que consulta por amenorrea primaria y con un fenotipo femenino con mamas Tanner 4 pero ausencia de vello axilar y pubiano. No tenía antecedentes familiares ni personales relevantes. Sus exámenes demuestran cariotipo 46,XY, FSH 3.1 mUl/mL (valor normal masculino [VNM] 1,5-12,4) Testosterona 460 ng/dL (VMN 180-763) Estradiol 25.8 pg/mL (VNM 25.8-60,7), SHBG 17,5 nmol/L (VNM 16.5-55,9).

La RM de abdomen y pelvis (Figura 1) demuestra agenesia uterina y ausencia de gran parte de cavidad vaginal, reconociendo 2 nódulos de aspecto solido homogéneos en excavación pélvica (posición anexial) con señal sugerente de testículos, con diámetro mayor de 31 mm a derecha y de 21 mm a izquierda.

Caso 2

Mujer de 27 años, con antecedente de amenorrea primaria con hábito femenino, mamas Tanner V, escaso vello no terminal axilar y púbico, y que tenía pareja heterosexual y vida sexual normal. Sus exámenes hormonales demostraron testosterona en rango masculino (Tabla 1) y cariograma 46,XY compatible con insensibilidad a andrógenos. La TAC de pelvis mostró ausencia de útero, una imagen ovoidea con densidad de partes blandas de 27 mm de diámetro mayor a nivel de la bifurcación de los vasos iliacos derechos interpretada como ovario normal, y en situación anexial izquierda una masa sólida de 90 mm de diámetro mayor, bien delimitada algo heterogénea sin calcificaciones, sin liquido libre ni adenopatías (Figura 2). Fue

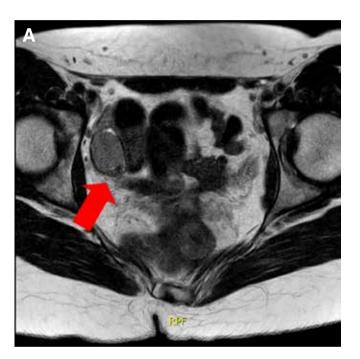
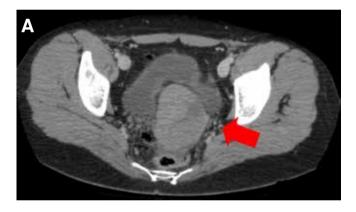




Figura 1: RM de pelvis que muestra 2 testículos intra-abdominales, A. Testículo derecho, B. Testículo izquierdo.

Tabla 1. Exámenes hormonales paciente 2.

VN hombres	Pre-	Post-
	cirugía	cirugía
(1,5-9,7)	36,6	79,9
(1,3-10,5)	31,6	62,8
(132-813)	731	20,40
(< 7,2)	1,51	
(<4,8)	<2,39	
	(1,5-9,7) (1,3-10,5) (132-813) (< 7,2)	cirugía (1,5-9,7) 36,6 (1,3-10,5) 31,6 (132-813) 731 (< 7,2)



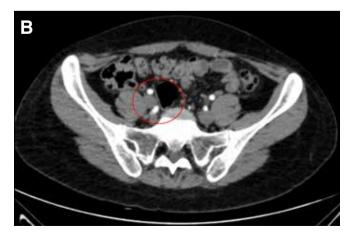


Figura 2: TAC de pelvis que muestra una gónada derecha y una masa anexial izquierda, A Masa anexial, B. Gónada derecha.

sometida a gonadectomía bilateral 4 años antes de la consulta y la biopsia demostró un seminoma espermatocítico de 11 cm asociado a un foco de neoplasia germinal intratubular de 2 mm en la gónada izquierda y un testículo atrófico y fibroso, con epidídimo de aspecto conservado a derecha.

Caso 3

Mujer de 19 años que consulta para corrección de su estrechez vaginal. Tiene antecedente que, a los 12 años, sin haber iniciado desarrollo puberal, se le efectúa una cirugía de urgencia por sospecha de hernias inguinales bilaterales atascadas, extirpándose sendas gónadas cuyo estudio histopatológico demuestra testículos con retardo del desarrollo bilateral. No hubo estudio hormonal previo a ello pero el cariograma fue 46,XY, compatible con insensibilidad a andrógenos.

Sus antecedentes personales eran irrelevantes, pero en su familia había 2 tías y dos primas de la línea materna con insensibilidad a andrógenos. El estudio hormonal post cirugía demostró un hipogonadismo hipergonadotropo (FSH: 110.6 mUI/ml. LH: 43.29 mUI/ml, E2: 11.28 pg/ml).

Se inició estrogenoterapia en dosis ascendente de estradiol oral hasta alcanzar una dosis de 2 mg diario. Con ello hubo crecimiento pondoestatural hasta 166 cm a los 17 años, superando su expectativa de talla genética. Las mamas se desarrollaron desde Tanner I a IV, pero hipoplásicas; nunca hubo desarrollo de pelo púbico. Sus genitales externos eran de aspecto femenino. Había ausencia completa de introito vaginal, se reconocía clítoris de aspecto normal y labios menores, meato uretral muy pequeño y piel que se fusionaba entre labios mayores y periné, extendiéndose hacia el ano.

La paciente fue derivada a atención sicológica y a un centro de referencia para corrección de su acortamiento vaginal por su deseo de iniciar actividad sexual.

Caso 4

Mujer de 53 años que consulta para manejo de su terapia hormonal de la menopausia. Ella no conserva sus exámenes de 30 años atrás, pero relata que consultó por amenorrea primaria a los 14 años. El examen físico y radiológico habría demostrado una vagina ciega, vello púbico escaso, ausencia de útero y clitorimegalia. El laboratorio demostró testosterona en rango masculino y el cariograma fue 46,XY.

Con el diagnóstico de Insensibilidad androgénica parcial, o PAIS en la sigla inglesa, se le sometió a la extirpación de 2 testículos intra-abdominales y escisión del clítoris hipertrofiado y se le inició desde entonces terapia estrogénica. Además, se le colocaron prótesis mamarias bilaterales. Nunca se corrigió su acortamiento vaginal lo que le impidió tener actividad sexual. Actualmente tiene pareja homosexual.

En el examen físico actual se observa hábito femenino, mamas protésicas, vello axilar ralo y vello púbico Tanner III. El examen ginecológico demuestra la escisión del clítoris, genitales externos intactos y la vagina es muy estrecha, permitiendo solo la introducción del dedo índice, hasta un máximo de 3 cm. de profundidad.

Caso 5

Mujer de 32 años que consulta por amenorrea primaria. Relataba que en controles previos se le había demostrado ausencia de genitales internos femeninos confirmado por ecotomografía. Al nacer las gónadas se palpaban en la región vulvar y había genitales ambiguos (tubérculo genital de 1,8 cm con meato urinario hipospádico y labios escrotales hiperpigmentados fusionados en su porción posterior, pequeña apertura vaginal, clasificado como estadio III-IV de Prader). El cariotipo fue 46,XY. A los 9 meses se realizó gonadectomía bilateral, y a los 7 años plastia de labios mayores y clítoris. A los 15 años inició terapia de inducción puberal y se ha mantenido en reemplazo hormonal estrogénico con adecuado desarrollo de caracteres sexuales secundarios. A los 18 años se realizó cirugía de construcción de neovagina por vía laparoscópica.

El examen físico actual demuestra fenotipo femenino con mamas Tanner IV, sin vello axilar ni púbico. En la tabla 2 se muestra estudio hormonal realizado a los 14 días de vida.

Se presentan en la tabla 3 el fenotipo, las características clínicas, valores de testosterona y diagnóstico de los 5 casos clínicos.

Discusión

El objetivo de este trabajo es presentar 5 casos con insensibilidad a andrógenos vistos recientemente en dos centros de salud de la región metropolitana, destacando la heterogeneidad de las formas de presentación y hacer una revisión del estado del arte respecto a esta patología.

Patogénesis

El síndrome de resistencia a andrógenos (AIS en su sigla inglesa) se debe a una mutación del gen que codifica

para el receptor de andrógenos (RA), localizado en el cromosoma Xg11-12. Esta mutación hace que el RA pierda su función total o parcialmente. Se presenta en individuos 46.XY que tienen testículos funcionantes, descendidos o no y que secretan testosterona. La presencia de AMH determina inhibición de las estructuras Mullerianas (útero, trompas y parte superior de la vagina) y la deficiente acción de testosterona permite que se desarrolle una mujer fenotípica en los casos más intensos. El espectro clínico depende de la magnitud de la pérdida del efecto de testosterona, variando de un fenotipo femenino con vello axilar y pubiano ausente o muy escaso, en un extremo, a un fenotipo masculino con subvirilización e infertilidad, en el otro. A pesar de la variabilidad de expresión fenotípica, los pacientes tienen características endocrinas, genéticas y fisiopatología semejantes².

Tabla 2. Exámenes de laboratorio de paciente 5, a los 14 días de vida.

	VN hombres 0-12 meses	Paciente
Estradiol pg/mL	< 24	12
LH mUI/mL	0,16-4,1	0,9
FSH mUI/mL	0,5-4,5	1,5
Testosterona ng/dL	75-400	190
Cortisol ug/dL	> 15	17
17-OH progesterona ng/mL	< 2,0	0,7
AMH ng/mL	24-275	130

Tabla 3. Resumen de los 5 casos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Fenotipo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Motivo de consulta	Amenorrea	Dolor y tumor	Dolor inguinal	Amenorrea	Genitales
	primaria	pélvico	bilateral	primaria	ambiguos
Mamas	Tanner IV	Desarrollo	Hipoplasia	Hipoplasia	Tanner IV por
		normal			Inducción puberal
Vello sexual	Ausente	Escaso	Ausente	Escaso	Ausente
Genitales externos	Femenino,	Femenino, sin	Femenino con	Femenino,	Genitales
	vagina corta	disfunción sexual	ambigüedad	clitorimegalia	ambiguos
				y vagina corta	
Gónadas	Pelvis	Pelvis	Inguinal	Pelvis	Región vulvar
Testosterona (ng/dL)	460	731	Rango	Rango	190
				masculino	
Diagnóstico IAS	CAIS	CAIS	PAIS	PAIS	PAIS

Presentación clínica

Dependiendo de la magnitud de la pérdida de acción androgénica se describen formas completas e incompletas de insensibilidad a andrógenos (Tabla 4):

1. Insensibilidad completa a andrógenos (CAIS)

Es la tercera causa en frecuencia de amenorrea primaria, después de las disgenesias gonadales y la ausencia de vagina. Su incidencia puede llegar a 1: 20.000-1: 99.000³. Suele diagnosticarse en niñas adolescentes con amenorrea primaria, fenotipo absolutamente femenino, con desarrollo mamario completo, a excepción de vello axilar y pubiano ausente o muy escaso. Respecto a la estatura final, esta se rige más por un patrón masculino. La identificación de género es femenina en la mayoría de los casos, aunque hay excepciones. Dado que tienen vaginas cortas, suele ser necesaria la cirugía para elongarla y permitir la actividad sexual⁴.

También puede diagnosticarse al nacimiento o en la infancia por la presencia de masas inguinales (que contienen testículos) o hernias en niñas aparentemente normales, con genitales externos normales.

Los testículos suelen estar ubicados en la pelvis (como nuestros casos 1, 2 y 4), canales inguinales (caso 3) o en los labios mayores (caso 5). La histología muestra lo mismo que los testículos no descendidos, es decir células de Leydig normales o aumentadas, pero sin espermatogénesis. Prácticamente no existen estructuras de Müller, aunque en ocasiones puede haber remanentes uterinos⁵.

El patrón hormonal puede no diferenciarse de lo normal en la infancia, pero en la adolescencia suele encontrarse testosterona en rango masculino normal o alto en comparación con varones post puberales y la LH elevada demostrando la insensibilidad hipotálamo-hipofisaria a la retroalimentación negativa de testosterona⁶.

2. Insensibilidad parcial a andrógenos (PAIS)

La incidencia es de 1: 130.000, haciendo necesaria la secuenciación del gen para un diagnóstico correcto. Considera casos en que el defecto de la acción de andrógenos es menos grave y da origen a una variedad de desórdenes del desarrollo sexual 46,XY que van desde mujeres con grados moderados de virilización hasta el caso de hombres fértiles pero sub virilizados o con ginecomastia⁷.

Existen varias formas de presentación del PAIS

a) Fenotipo femenino con virilización leve. Las mujeres en este subgrupo se parecen a las mujeres con CAIS, pero tienen un patrón de pelo secundario femenino, aunque puede ser ralo, y puede haber virilización parcial de los genitales en la pubertad⁸. Además, puede haber fusión parcial de los pliegues labio escrotales, como en nuestro caso 3, o clitorimegalia como el caso 4, que fue resecado quirúrgicamente por un evidente error del juicio médico. Puede haber algún desarrollo de ductos de Wolff como epidídimos, vasa deferente, vesículas seminales, ductos eyaculatorios y próstata.

Tabla 4. Características fundamentales de los distintos tipos de síndrome de Insensibilidad a andrógenos.

Características Clínicas	Insensibilidad andrógenos completa (CAIS)	Mujer/insensibilidad parcial (PAIS)	Hombre/Insensibilidad parcial (PAIS)	Insensibilidad andrógenos leve (MAIS)
Genitales externos	Completamente femenina, vagina corta	Clitorimegalia, vagina estrecha, fusión variable labios menores	Hipospadias, escroto bífido	Completamente masculinos
Localización gónadas	Abdominal o inguinal	Inguinal	Escrotal	Escrotal
Desarrollo puberal	Feminizante	Desarrollo mamario con leve virilización	Ginecomastia persistente, leve virilización	Ginecomastia y virilización parcial o total
Vello sexual	Escaso o ausente	Escaso	Ligeramente disminuido	Ligeramente disminuido
Espermatogénesis	Ausente	Ausente	Ausente	Gravemente afectada

- b) Fenotipo masculino predominante. Son niños 46,XY que tienen defectos variables en su virilización⁹. Puede haber hipospadias peri escrotales y escroto bífido con testículos in situ. Sus genitales externos pueden variar desde micropene con uretra normal hasta una fusión escrotal incompleta y seudovagina. En la pubertad suele aparecer ginecomastia marcada y persistente y que suele requerir cirugía y en la vida adulta son infértiles. Su pelo púbico, axilar y facial es ralo. Estos varones no suelen tener conflictos en la identidad de género y pueden desarrollar actividad sexual satisfactoria.
- c) Síndrome de hombre infértil. (también clasificado como MAIS, del inglés mild). Solo presentan infertilidad, leve sub-virilización y ginecomastia. De hecho, muchos hombres con azoospermia u oligospermia severa han demostrado defectos en el receptor de andrógenos. Su hábito corporal y desarrollo de pelos es absolutamente masculino y sus testículos están en los escrotos.
- d) Síndrome de hombre fértil sub virilizado (MAIS, del inglés mild). Es muy poco frecuente y se caracteriza por hombres fértiles, pero algo sub virilizados (menor pelo facial y corporal, ginecomastia y eventualmente micropene con testículos descendidos y con recuento espermático presente). Su orientación sexual es masculina.
- e) Atrofia muscular espino bulbar (también es clasificado como MAIS). También se le denomina enfermedad de Kennedy y es una variante casi desconocida de PAIS¹⁰. Se caracteriza por degeneración progresiva de las neuronas motoras anteriores, ginecomastia tardía, espermatogénesis defectuosa y patrón hormonal compatible con resistencia androgénica.

La incidencia y prevalencia de las formas menos frecuentes de AIS como síndrome de hombre infértil u hombre fértil sub-virilizado es desconocida pues muchos casos son clínicamente indetectables, a menos que se sometan a estudio molecular del RA, lo que no está disponible en la mayoría de los centros clínicos.

Genética

La mayor parte de la información viene de pacientes con CAIS. Las mutaciones del receptor de andrógenos incluyen deleciones, anormalidades de splicing, codón de término prematuro y mutaciones sin sentido¹¹.

Esta última es la más frecuente y alcanza al 80% de los casos, determinando sustitución de aminoácidos. La deleción completa del gen AR solo se reporta en el 1%. Alrededor del 40% de los casos de CAIS no tienen antecedentes familiares, lo que no obsta para que en sus antepasados haya portadores de la mutación expresada en el caso índice. En el resto puede haber antecedente familiar, como fue muy destacado en el caso 3.

La correlación genotipo-fenotipo es pobre. Las deleciones y los codones de término prematuro solo se han visto en CAIS. Pero las sustituciones de aminoácidos, que son las alteraciones más frecuentes, pueden causar todos los fenotipos, desde hombres infértiles a mujeres con CAIS.

Esta pobre correlación genotipo-fenotipo se ejemplifica en casos en una misma familia que presentando la misma mutación tienen distinto fenotipo¹².

Sospecha clínica de AIS

Los siguientes cuadros clínicos deben hacer sospechar un síndrome de insensibilidad de andrógenos

- Hombres y mujeres de todas las edades con genitales atípicos.
- Mujeres con hernias inguinales o masas en labios mayores.
- 3. Mujeres con amenorrea primaria, desarrollo puberal normal, pero vello sexual ausente o disminuido.
- 4. Mujeres adolescentes con virilización y clitorimegalia.
- Hombres adolescentes que no completan la pubertad normal o tienen ginecomastia persistente o signos de sub-virilización.
- 6. Hombres adultos sub virilizados o infértiles asociados a azoospermia o oligospermia severa.

En relación con nuestros casos, nuestras pacientes cumplían con los criterios 1 a 4 de estos cuadros.

Alteraciones Hormonales

El patrón hormonal es similar en todas las formas de AIS aunque ha sido más estudiada en los casos de CAIS. La testosterona sérica está en el rango de niños u hombres normales de edad equivalente, o incluso más elevada. La LH suele estar elevada como expresión de la resistencia de LH al feedback negativo de los andrógenos a nivel hipotálamo-hipofisario. Ello determina un estímulo exagerado sobre la síntesis testicular de testosterona. La FSH igual que la inhibina B suele estar dentro de rango normal¹³, aunque puede haber excepciones, tal como ocurrió en nuestra paciente 2 que tenía FSH elevada al diagnóstico, posiblemente por atrofia gonadal ectópica.

Los niveles de estrógenos suelen estar dentro de rango normal masculino, independiente del patrón de feminización de estas mujeres. La ginecomastia en los sujetos con fenotipo masculino de PAIS debiera por tanto atribuirse a un desbalance entre los valores normales de estrógenos para un varón y la acción androgénica disminuida.

En las mujeres con PAIS con virilización leve y en los hombres con PAIS el patrón hormonal es semejante al de las mujeres con CAIS; en el subtipo PAIS de hombre infértil, el patrón hormonal es menos alterado.

En pacientes con CAIS o PAIS, la hormona antimülleriana (AMH) o la inhibina B son normales o sobre lo normal para el rango masculino, confirmando la presencia de testículos funcionales¹³.

Diagnóstico diferencial de pacientes AIS

En las formas completas es más fácil el diagnóstico, pero en formas parciales el diagnóstico diferencial puede ser más complejo y deben considerarse defectos globales en la función testicular (disgenesias gonadales) y los defectos en la síntesis de andrógenos:

- Disgenesia gonadal mixta: está asociada con cariotipo mosaico 45,X/46,XY, presenta testes disgenéticos en un lado y estría gonadal en el otro; la presencia de una gónada descendida eleva la sospecha de esta condición. Puede haber remanentes müllerianos con niveles bajos de testosterona y AMH.
- Disgenesia gonadal completa o parcial: en la forma completa son mujeres con presencia de estructuras müllerianas, estrías gonadales que explican los niveles bajos de testosterona, AMH inhibina B; mientras que en las formas parciales el fenotipo va desde infertilidad, hipospadias, genitales ambiguos a hombres subvirilizados.
- Defectos en la síntesis de andrógenos, que se caracterizan por niveles bajos de testosterona o dihidrotestosterona (DHT) a pesar de estimulación adecuada por LH que suele estar elevada, lo que puede ocurrir por defectos en el receptor de LH, por defectos en algunas de las enzimas de la vía de síntesis de colesterol a testosterona, o por deficiencia de la 5-alfa reductasa que afecta la conversión de Testosterona a DHT. Tienen fenotipo femenino o de hombres sub-virilizados. Estos casos son de transmisión autosómica recesiva.

Tratamiento

Lo primero a considerar es la adecuada asignación de sexo en el recién nacido. En ello es importante el fenotipo al nacer, la ambigüedad sexual, el diagnóstico genético, el pronóstico respecto al desarrollo puberal futuro, el riesgo de malignidad y la fertilidad. Es importante destacar que la presencia de un cariograma 46,XY, no es sinónimo de sexo masculino y se debe compartir con la familia y con el/la paciente la toma de decisiones, por lo que se recomienda diferir toda decisión médica o quirúrgica no urgente hasta que el niño/niña sea capaz de participar en un proceso compartido de toma de decisiones.

En los casos CAIS el fenotipo es femenino y es adecuada la asignación de dicho sexo. Además, muchas de estas niñas acceden al diagnóstico etiológico al llegar a la pubertad y consultar por amenorrea primaria, habiendo vivido hasta entonces como niñas y suelen tener orientación sexual femenina. En los casos PAIS, la presencia de ambigüedad sexual puede permitir un diagnóstico más precoz, pero si tienen fenotipo femenino y han sido criadas como niñas, el concepto anterior se aplica también a esta variedad.

Existe consenso en la literatura en recomendar que los pacientes CAIS se permita completar el desarrollo puberal previo a la gonadectomía por el riesgo de malignidad de 2-5% en mayores de 25 años¹⁴, mientras que en las mujeres PAIS el riesgo de malignidad puede ser mayor del 38%¹⁵, por lo que en estos casos se ha recomendado la gonadectomía antes de la fecha esperada del inicio puberal, evitando además la virilización parcial durante la pubertad.

Sin embargo, hay autores que proponen solo la extirpación en casos seleccionados¹⁶.

El riesgo de malignidad tiene reportes muy variables, sin

embargo, cuando se consideran solo los casos AIS confirmados por estudio genético el riesgo de neoplasia in situ de células germinales es 10-15% y solo una minoría progresan a tumores testiculares invasores¹⁷.

Hoy se plantea un proceso de toma de decisión compartida relacionada a la preservación o extirpación gonadal, después de descartar las disgenesias gonadales que tienen mayor riesgo de malignidad¹⁸.

Para las pacientes que deciden preservar las gónadas, se recomienda RM o ultrasonido basal y luego anual mientras las gónadas parezcan normales; en presencia de masas, quistes, calcificaciones, adenopatías de etiología no explicables, cambios asimétricos del tamaño gonadal, se debe planear la biopsia laparoscópica o su extirpación. En nuestros casos se decidió por la gonadectomía post puberal en 3 y la extirpación más precoz en 1 debido a la sospecha de hernias inguinales complicadas. La paciente 1 se encuentra en seguimiento y no se ha decidido su gonadectomía.

Respecto a la cirugía urogenital, en mujeres se recomienda el uso de dilatadores o la vaginoplastía antes del inicio de la vida sexual; mientras que en los hombres las hipospadias deben ser corregidas lo antes posible luego del diagnóstico.

La ginecomastia de los varones con PAIS no es reversible, a diferencia de la ginecomastia puberal fisiológica, por ello se recomienda su extirpación precoz, especialmente cuando altera la percepción corporal.

Respecto a la terapia hormonal, después de la gonadectomía estas pacientes alcanzan un estado de hipogonadismo hipergonadotropo a edad muy temprana.

Por ello recomendamos que se extrapolen todos los conceptos del tratamiento de mujeres con falla ovárica prematura, pero sin utilización de progestinas dada que carecen de útero. Se recomienda utilizar dosis ascendentes de estradiol oral desde 0.5 mg /día hasta alcanzar en 2 años una dosis de mantención de 2 mg/día o e incluso más en casos seleccionados dependiendo de la edad y síntomas, considerando manejo individualizado. Aunque hay menor experiencia, la vía transdérmica parece una opción más fisiológica dado que evita la primera pasada hepática propia de la vía oral. En hombres con PAIS en edad adolescente se debe utilizar altas dosis de testosterona para permitir crecimiento peneano y mejorar otros signos de virilización.

Algunos estudios muestran que un 85% de las mujeres con CAIS cumplen criterios para trastornos psiquiátricos, 54% para trastornos ansiosos y 64% ha buscado ayuda psiquiátrica en el pasado¹⁹. Las familias de estos pacientes deben ser educadas inmediatamente luego de realizar el diagnóstico, informando a los pacientes de manera gradual pero completa acerca de su diagnóstico según la edad, con el fin de evitar el trauma temprano que puede implicar el conocer tempranamente la plenitud del diagnóstico. En nuestro caso solemos informar precozmente de la ausencia de útero con la consecuente infertilidad y en los casos con fenotipo femenino reforzamos el concepto de que son mujeres, independiente de cariotipo e histología de sus gónadas.

En conclusión, presentamos 5 casos de síndrome de insensibilidad a andrógenos que fueron diagnosticados por

amenorrea primaria con desarrollo puberal incompleto en 3 casos, en una niña por masas inguinales que correspondieron a testículos y en 1 caso por ambigüedad genital y gónadas en región vulvar. Estos casos muestran la heterogeneidad de presentación de los cuadros de AIS. A raíz de esta casuística, presentamos una revisión actualizada de este trastorno genético/hormonal y proponemos las estrategias terapéuticas más apropiadas.

Referencia

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Consensus Group, ESPE Consensus Group Arch Dis Child. 2006; 91(7): 554.
- Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr Rev. 1995: 16(3): 271.
- Boehmer AL, Brinkmann O, Bruggenwirth H, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4151
- Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, Money J. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(8): 2664.
- Dodge ST, Finkelston MS, Miyazawa K. Testicular feminization with incomplete Müllerian regression. Fertil Steril. 1985; 43(6): 937.
- Doehnert U, Bertelloni S, Werner R, Dati E, Hiort O. Characteristic features of reproductive hormone profiles in late adolescent and adult females with complete androgen insensitivity syndrome. Sex Dev. 2015; 9(2): 69-74.
- Chu J, Zhang R, Zhao Z, Zou W, Han Y, Qi Q, Zhang H, Wang JC, Tao S, Liu X, Luo Z. Male fertility is compatible with an Arg(840)Cys substitution in the AR in a large Chinese family affected with divergent phenotypes of AR insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(1): 347.
- Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome "Testicular feminization" Am J Obstet Gynecol. 1963: 87: 731.
- Wilson JD, Harrod MJ, Goldstein JL, Hemsell DL, MacDonald PC. Familial incomplete male pseudohermaphroditism, type 1. Evidence for androgen resistance and variable clinical manifestations in a family with the Reifenstein syndrome. N Engl J Med. 1974; 290(20): 1097.

- Pinsky L, Beitel LK, Trifiro MA. Spinobulbar muscular atrophy. En: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds), McGraw-Hill, New York 2001; 4147.
- Audí L, Ahmed SF, Krone N, Cools M, McElreavey K, Holterhus PM, Greenfield A, Bashamboo A, Hiort O, Wudy SA, McGowan R. Genetics in Endocrinology: Approaches to molecular genetic diagnosisin the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper EU COST Action BM 1303 "DSDnet". Eur J Endocrinol. 2018.
- McPhaul MJ, Marcelli M, Zoppi S, Wilson CM, Griffin JE, Wilson JD. Mutations in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene cluster in two regions of the gene. J Clin Invest. 1992; 90(5): 2097.
- Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH, Main KM, Duno M, Juul A. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. Arch Dis Child. 2012 May; 97(5): 403-409.
- Verp MS, Simpson JL: Abnormal sexual differentiation and neoplasia. Cancer Genet Cytogenet 1987; 25: 191.
- Muller J: Morphometry and histology of gonads from twelve children and adolescents with the androgen insensitivity syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1984; 59: 785.
- Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome CAIS: patient preferences and clinical evidence. Clin Endocrinol Oxf. 2012 Jun; 76(6): 894-898.
- 17. Cools M, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Mendonca BB, Kaprová J, Drop SLS, Stoop H, Gillis AJM, Oosterhuis JW, Costa EMF, Domenice S, Nishi MY, Wunsch L, Quigley CA, T'Sjoen G, Looijenga LHJ. Malignant testicular germ cell tumors in postpubertal individuals with androgen insensitivity: prevalence, pathology and relevance of single nucleotide polymorphism-based susceptibility profiling. Hum Reprod. 2017 Dec 1; 32(12): 2561-2573.
- Weidler EM, Linnaus ME, Baratz AB, Goncalves LF, Bailey S, Hernandez SJ, Gomez-Lobo V, van Leeuwen K. A Management Protocol for Gonad Preservation in Patients with Androgen Insensitivity Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol 2019 Dec; 32(6): 605-611.
- Khorashad BS, Aghili Z, Kreukels BPC, Reid AG, Roshan GM, Hiradfar M, Talaei A, Cohen Kettenis PT. Mental Health and Disorders of Sex Development/Intersex Conditions in Iranian Culture: Congenital Adrenal Hyperplasia, 5-α Reductase Deficiency-Type 2, and Complete Androgen Insensitivity Syndrome. Arch Sex Behav. 2018 May; 47(4): 931-942.

Tres versiones del "Ogtt Squeezer", un programa para evaluar de un vistazo la información metabólica de la curva de tolerancia a la glucosa

Patricio Contreras C.1,2,*, Yanara Bernal G.2, Pilar Vigil P.1,2,3

Three versions of the "Ogtt Squeezer", a program to evaluate at-aglance the metabolic information of the oral glucose tolerance test

Resumen: El diagnóstico clínico de resistencia insulínica (RI) es difícil, ya que el Clamp no es aplicable a la clínica. El así llamado "síndrome metabólico", un predictor clínico de la RI, no identifica alrededor de la mitad de los sujetos afectados. Previamente, definimos adecuadamente (Análisis ROC) los niveles de corte diagnóstico de los siguientes predictores bioquímicos: HOMA1, HOMA2, QUICKI e ISI-Composite, a través de analizar datos de 90 sujetos (53 no resistentes y 37 resistentes) que tenían una medición directa de su resistencia insulínica (Test de supresión pancreática. TSP, Test de Reaven) y también, una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTG). Los puntos de corte obtenidos exhibieron un mucho mejor desempeño diagnóstico comparados con los puntos de corte convencionales. También encontramos un predictor nuevo, simple, económico y eficiente, el 10*G60. Definimos la "normalidad metabólica" de la CTG usando las medianas de los valores de varios parámetros en 312 sujetos con un G120 dentro de los 2 primeros terciles del grupo de normo-tolerantes a la glucosa (NGT, n=468; G120: 51-110 mg/dL, los con mejor función beta insular). A las medianas de la función beta insular y de la sensibilidad insulínica se les asignó un valor de un 100%. Se calculó el % relativo de función beta insular (%RFBI) y el % relativo de sensibilidad insulínica (%RSI) del resto de la cohorte (n=573) contra estos valores de referencia. El "OGTT Squeezer" se escribió en Excel. Las glicemias y las insulinemias de la CTG fueron las entradas del programa. Las salidas fueron: I0*G60, ISI-OL, QUICKI, and HOMA1 (predictores) y el índice insulinogénico, el índice de disposición, %RFBI y %RSI (parámetros). El programa también caracterizó la tolerancia glucídica de acuerdo a los criterios de la ADA 2003. El formato final del programa, HTML 5, facilita su uso. Desarrollamos tres versiones del programa: completa, abreviada y mínima.

Palabras clave: CTG; Categorización Metabólica de la CTG; HOMA1; I0*G60, ISI Composite; Índice de Disposición Oral; Índice Insulinogénico; Predictores Bioquímicos de resistencia insulínica; QUICKI; % Relativo Función Beta-Insular; % Relativo de Sensibilidad Insulínica.

Abstract: Clinically, diagnosing insulin resistance (IR) is difficult since the Clamp is not applicable to clinical work. The so-called "Metabolic Syndrome", a clinical surrogate of IR, fails to identify around 50% of affected subjects. Previously, we properly defined (ROC Analysis) the diagnostic cut-offs of the following biochemical predictors: HOMA1, HOMA2, QUICKI, and ISI-Composite by analyzing data from 90 subjects (53 non-insulin-resistant and 37 insulin-resistant subjects) who had a direct measurement of insulin resistance (Pancreatic Suppression Test, PST, Reaven's Test), and also, an Oral Glucose Tolerance Test (OGTT). The resulting

1. Endocrinólogo. Fundación Médica San Cristóbal. Reproductive Health Research Institute (RHRI), Santiago, Chile.
 2. Enfermera. Reproductive Health Research Institute (RHRI), Santiago, Chile 3. Ginecóloga. Vicerrectoría Comunicaciones, Universidad Católica de Chile, Fundación Médica San Cristóbal. Reproductive Health Research Institute (RHRI) Santiago, Chile.

*Correspondencia: Patricio H. Contreras / pathomero@gmail.com Reproductive Health Research Institute (RHRI). Lira 140 oficina 201, 8330078, Santiago, Chile.

Financiamiento: Grant interno del RHRI

Recibido: 07-08-2020 Aceptado: 08-10-2020

cut-offs exhibited much better performances compared with the conventional cut-offs. We also found a new, simple, inexpensive and efficient predictor, the I0*G60. We chose to define the "metabolic normalcy" of the OGTT by using the median values of several parameters in 312 NGT subjects with a G120 in the first 2 tertiles of the NGT group (n=468; G120: 51-110 mg/dL, those with the best beta-cell function). The median values of both Beta-Cell Function and Insulin Sensitivity of these subjects were assigned a 100% value. Both % Relative Beta-Cell Function (%RBCF) and % Relative Insulin Sensitivity (%RIS) of everyone else in the cohort (n=573) was calculated against these reference values. The "OGTT Squeezer" was written in Excel. The OGTT's glucose and insulin values served as the inputs of the program. The outputs were: I0*G60, ISI-OL, QUICKI, and HOMA1 (predictors), and Insulinogenic Index, Disposition Index, %RBCF, and %RIS (parameters). Moreover, the program characterized the OGTT according to the ADA 2003 criteria. The HTML 5 format of the program facilitates its use. We developed 3 versions of the program: complete, abbreviated, and minimal versions.

Keywords: Biochemical predictors of insulin resistance; HOMA1; Insulinogenic Index; ISI Composite; I0*G60; OGTT; Oral disposition Index; OGTT metabolic categorization QUICKI; % Relative Beta-Cell Function; % Relative Insulin Sensitivity.

Simplificación diagnóstica de resistencia a la insulina y de estados disglicémicos

Hay una tendencia mundial a descartar la Curva de Tolerancia a la Glucosa (GTG) como prueba diagnóstica de prediabetes y de diabetes. La CTG ha sido criticada y se la ha tildado como una prueba diagnóstica poco reproducible, incómoda y cara, especialmente si se miden insulinemias, además de las glicemias. En su reemplazo, la HbA1c ha sido propuesta como prueba diagnóstica de diabetes mellitus (dos valores mayores de 6,5%), junto con los niveles de glicemia de ayunas mayores de 126 mg/dL en ayunas. El diagnóstico de prediabetes se haría con valores de glicemias de ayuno entre 100 y 125 mg/dL.

Similarmente, se nos propone reemplazar el diagnóstico de resistencia insulínica por el de síndrome metabólico, el que requiere solamente de una evaluación clínica somera: perímetro de cintura, niveles de triglicéridos, de colesterol HDL y de glicemia en ayunas, junto con medición de la presión arterial.

La simplificación de los diagnósticos de resistencia insulínica, prediabetes y diabetes (condiciones clínicamente bastante silenciosas) parece ventajosa a primera vista. Sin embargo, a nuestro juicio, parece haber más riesgos que beneficios con este enfoque: enfermos no diagnosticados (falsos negativos), diagnósticos tardíos y pérdida de oportunidades de detener el avance a la diabetes con medidas simples.

La resistencia a la insulina es altamente prevalente y estaría presente en al menos un 25% de la población adulta. Los porcentajes de prevalencia son mínimos en adultos jóvenes, delgados y físicamente activos y crecen a medida que la población envejece, sube de peso y se torna sedentaria.

Medición directa de la sensibilidad / resistencia a la insulina

El diagnóstico y la cuantificación del fenómeno en clínica es

difícil, dado que el clamp euglicémico hiperinsulinémico (CEH), el estándar de oro en la medición de la sensibilidad insulínica muscular es complejo de realizar y de alto costo. Nuestra corta experiencia con el CEH2 nos hizo descartarlo como alternativa factible para nuestro país. Hace más de 20 años atrás trajimos al país el modelo mínimo de Bergman (medición indirecta de la resistencia insulínica). Concluimos que esta metódica requiere de un procedimiento algo complejo y de la medición de un alto número de insulinemias, con un ensayo de primer nivel, lo que lo hace impráctico. Desde 2003 hemos usado con gran éxito el test de supresión pancreática (TSP) con Octreótida^{3,4}, habiendo practicado más de 800 mediciones directas de resistencia insulínica⁵. El TSP es una medición directa de la resistencia a la insulina, al igual que el CEH. Su uso, por cuestiones de tiempo y costo relativo es restringido, a pesar de ser muy fácil de implementar. Es importante recordar que el TSP en su forma original, fue publicado por el grupo de Gerald Reaven en 19703, 9 años antes que se publicara la versión definitiva del CEH6.

El escaso conocimiento del TSP entre los diabetólogos se debe a que Gerald Reaven no tuvo interés en que otros grupos de investigadores usaran su método de medición directa de la resistencia insulínica. La gigantesca contribución del grupo de Reaven en el campo de la resistencia insulínica fue hecha con el TSP, no con el CEH. El TSP tiene una pléyade de virtudes: es simple y económico, sólo requiere medir 9 glicemias, es altamente reproducible y tiene una correlación de 0,93 con los resultados del CEH⁷. Durante las tres horas del TSP se infunden en forma continua tres elementos: insulina cristalina (32 mU/m²/min, para provocar una hiperinsulinemia de alrededor de 50 mU/mL, lo que suprime la producción hepática de glucosa y estimula su captación muscular), glucosa al 10% (267 mg/m²/min) y octreótida (0,27 mg/m²/min, para suprimir la producción pancreática de insulina y glucagon). Las 4 glicemias de los

últimos 30 minutos del TSP (150-160-170 y 180 minutos) se promedian para obtener la Glicemia de Equilibrio (GE), la que oscilará entre 50 y 400 mg/dL (8 veces de diferencia entre la mínima y la máxima). En estas condiciones, la GE del TSP es directamente proporcional a la resistencia insulínica muscular. Una GE ≥150 mg/dL es diagnóstica de resistencia a la insulina^{8,9}.

Knowles et al.¹⁰ hizo una comparación directa entre los resultados del CEH y los resultados del TSP en 15 sujetos no diabéticos. Los resultados fueron altamente concordantes y más aún, fue capaz de obtener ecuaciones precisas de transformación entre los valores del CEH y los del TSP. Finalmente, Ferrannini et al.¹¹ en una excelente revisión sobre los métodos de medición de la resistencia insulínica afirmó: "en nuestra opinión el TSP es el mejor test, después del CEH, para cuantificar la resistencia insulínica; es fácil y seguro y puede hacerse al lado de la cama del enfermo con un entrenamiento mínimo".

Estimación de la resistencia a la insulina

En la práctica, los clínicos recurrimos rutinariamente al uso de los "predictores de resistencia insulínica". Hay predictores clínicos y predictores bioquímicos. En un intento por acercarse al diagnóstico de resistencia insulínica, existe el predictor clínico del fenómeno, el llamado síndrome metabólico. Este es una enteleguia clínica asociada a un aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes. Es un "cuadro de consenso" y como los consensos alcanzados varían, tiene variadas definiciones, de modo que alguien puede ser portador del síndrome a juzgar por un criterio y no serlo de acuerdo a otro criterio. Su principal debilidad es que tiene una muy baja de sensibilidad (alrededor de un 50%) para pesquisar sujetos con resistencia insulínica¹². El criterio con mejor agudeza clínica es a nuestro juicio el del ATP III¹³. El criterio de la IDF¹⁴, que pretende ser universal, tiene el serio problema de exigir la presencia de obesidad abdominal, en circunstancias que hav muchos resistentes a la insulina que no la presentan. En 2009 la IDF derogó la exigencia de obesidad abdominal y trató de consensuar con otras organizaciones -como el National Heart, Lung, and Blood Institute y la American Heart Association-, un criterio diagnóstico, pero persisten las diferencias en los perímetros de cintura exigidos¹⁵. DeFronzo y Reaven son conocidos detractores del concepto de síndrome metabólico.

Por lo tanto, nosotros –también disidentes del concepto de síndrome metabólico^{16,17}—, usamos los predictores bioquímicos de resistencia/sensibilidad a la insulina para diagnosticar el fenómeno. La gran abundancia de estos predictores nos indica desde ya sus dificultades. En efecto, su mayor problema es una baja sensibilidad (tasa de verdaderos positivos), asociado a una alta especificidad (tasa de verdaderos negativos). Esto implica un alto porcentaje de enfermos no detectados por estos predictores (falsos negativos) y un bajo porcentaje de falsos positivos (sujetos sanos que dan un predictor positivo). Los predictores bioquímicos más conocidos son el HOMA¹⁸, el QUICKI¹⁹ y el ISI Composite de Matsuda-DeFronzo²⁰.

El uso práctico de estos predictores ha sido cuasi caótico, ya que los puntos de corte para diagnosticar resistencia a la insulina no se han obtenido en una forma científicamente correcta. La única forma correcta de hacerlo es tener sujetos resistentes y no resistentes a la insulina, inobjetablemente clasificados por una medición directa de la resistencia o de la sensibilidad a la insulina (sea por TSP o por CEH), en los cuales se calculan los predictores bioquímicos a través de medir glicemias e insulinemias en ayunas (HOMA y QUICKI) o durante la CTG (ISI Composite, I0*G60). Con estos datos se construye una Curva ROC ("Receiver Operating Characteristics") y se obtiene fácilmente el punto de corte del predictor (aquel donde la sumatoria de sensibilidad y especificidad sea máxima).

En Chile, Acosta et al.²¹ estudiaron una población de 120 sujetos de peso normal (IMC 21,7 ± 1,6 [DE]) de 19 a 40 años de edad, en los cuales se asumió una sensibilidad normal a la insulina. Sus glicemias de ayunas fueron 81,6 ± 9,4 mg/ dL. sus insulinemias de avunas fueron 9.7 ± 2.4 mU/mLv sus índice HOMA eran 1,96 ± 0,57. Definieron el punto de corte de este predictor como su promedio más una desviación estándar (2,53). En contraste, en 53 sujetos nuestros, con un TSP normal (o sea, probadamente sensibles a la insulina). los valores encontrados fueron: glicemias, 89,1 ± 8,5 mg/ dL, insulinemias, 6,3 ± 3,4 mU/mL y HOMA, 1,39 ± 0,7622. La gran diferencia entre estas dos poblaciones es que las insulinemias de ayunas de Acosta et al. fueron 54% mayores que las nuestras, lo que indica que su población estaba, muy probablemente, contaminada con sujetos resistentes a la insulina. Si hubiésemos aplicado el criterio usado por Acosta et al. (promedio del HOMA más una desviación estándar) habríamos obtenido una cifra de 2.15 como punto de corte. La diferencia entre 2,15 y 2,53 no es menor, ya que la segunda cifra se asociará con una mucho menor sensibilidad del predictor. En nuestro trabajo con 90 sujetos altamente sospechosos de ser resistentes a la insulina²² encontramos que el punto de corte correcto del HOMA era >2,09, lo que se asocia a una sensibilidad diagnóstica de 75,7%, lo que contrasta con una sensibilidad de solo 56,8% cuando se usa el punto de corte popular en Chile, >2,6.

Garmendia et al.23 también en Chile, optaron por definir el punto de corte del HOMA diagnóstico de resistencia a la insulina, como el percentil 75 de este valor en 803 sujetos no diabéticos, mayores de 60 años, de peso normal (232 hombres v 571 mujeres). De nuevo, el peso normal y la ausencia de diabetes llevó a los investigadores a calificarlos –sin demostrarlo–, como sensibles a la insulina. La mediana del HOMA fue de 1,7 y el percentil 75 fue de 2,57. En contraste, el percentil 75 del HOMA de nuestros 53 sujetos probadamente sensibles a la insulina fue de 1,89, lo que indica que los sujetos supuestamente sensibles a la insulina de esta investigación incluían probablemente sujetos resistentes a la insulina. Complementariamente, los investigadores definieron a los resistentes a la insulina como aquellos sujetos con intolerancia a la glucosa o insulinemia a los 120 minutos de una CTG >60 µU/mL. El análisis ROC lo hicieron dividiendo a los sujetos en resistentes a la insulina (los últimos), y en sensibles a la insulina (los de peso normal). El punto de corte del HOMA para definir resistencia a la insulina fue de 2,04 a 2,33. Los autores declararon finalmente que el punto de corte para definir resistencia a la insulina en esta población

era >2,6. En resumen, podemos afirmar respetuosamente que en Chile se usa un punto de corte del HOMA (>2,6) definido menos que óptimamente.

Nuestro aporte

En 2008 reportamos en esta revista²⁴ que, usando el punto corte del HOMA recomendado en Chile (>2,6), la sensibilidad diagnóstica de este predictor (contra los resultados del TSP) era de sólo un 44%, lo que implicaba un alto porcentaje de falsos falsos negativos de un 56%. En ese momento pensamos que parte importante del problema era la falta de estandarización del ensayo de insulina. Posteriormente nos percatamos que el punto de corte del predictor en uso en Chile, al igual que en el resto del mundo, no estaba bien determinado. En efecto, nunca encontramos en la literatura un análisis ROC de los valores de los predictores contrastados contra una medición directa de la resistencia insulínica.

Para dilucidar lo que en realidad pasaba, reunimos un grupo de 90 sujetos (53 sensibles y 37 resistentes a la insulina) altamente sospechosos de ser resistentes a la insulina que tenían no solo el TSP hecho, si no, además, una curva de tolerancia a la glucosa (CTG, 75 g) con medición seriada de glucosa e insulina sérica (0-30-60-90 y 120 minutos). Esto nos permitió delinear, con un análisis ROC y un análisis Bayesiano, el desempeño diagnóstico de: HOMA1, HOMA2, QUICKI e ISI Composite. Además, nos permitió describir un nuevo y superior predictor de resistencia insulínica, el 10*G60, cuyo desempeño superó al resto de los predictores. Este trabajo se publicó en junio del 2019 en el Journal of The Endocrine Society²².

Lo más sorprendente de nuestros resultados fue el hecho que el I0*G60 superara el desempeño del ISI Composite, el robusto predictor descrito en 2001 por Matsuda y DeFronzo. Por esta razón, estudiamos la relación entre el I0*G60 y el ISI-OL (ISI-OnLine, fórmula actual de cálculo del ISI en la página web de Matsuda: http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/english.html). Así, logramos demostrar la existencia de una estrecha relación matemática hiperbólica rectangular entre estos dos predictores y modelamos la relación obteniendo una ecuación, por la cual el dato del IO*G60 permite predecir muy certeramente el resultado del ISI-OL25. Más aún, la correlación entre los resultados del IO*G60 y los del ISI-OL fue muy alta, de -0,906.

El estudio de los predictores²² nos permitió encontrar científicamente los puntos de corte correctos del HOMA, del QUICKI, del ISI-OL y el de nuestro nuevo predictor. El análisis ROC permite encontrar el punto de corte con el mejor índice de Youden (sensibilidad más especificidad, menos 1). Los puntos de corte hallados para los tres primeros predictores resultaron muy diferentes a los generalmente en uso: HOMA (>2,09 versus >2,6), QUICKI (<0,341 versus <0,330) e ISI-OL (<4,45 versus <2,5), lo que explica en buena parte el bajo desempeño diagnóstico de éstos. El punto de corte del 10*G60 fue >1.110.

Finalmente, quedó al descubierto la jerarquía de desempeño diagnóstico de estos predictores con los análisis ROC y

Bayesiano aplicados. El mejor desempeño correspondió a nuestro nuevo predictor (AUROC 0,867, sensibilidad 0,865 y exactitud global 0,822) y el peor correspondió en empate, al HOMA y al QUICKI (AUROC 0,829, sensibilidad 0,757 y exactitud global 0,789). El desempeño del ISI-OL estuvo al medio de los extremos (AUROC 0,829, sensibilidad 0,835 y exactitud global 0,789).

Encontrando la "normalidad metabólica" de la CTG²⁷

Para tener un punto de referencia sólido de "normalidad metabólica" con qué comparar, construimos una base de datos de 573 mujeres²⁶ en edad reproductiva sin sospechas de alteraciones glucídicas, que consultaron por variadas razones ginecológicas, a las cuales -por protocolo-, se les efectuó una CTG con 75 g de glucosa y medición seriada de glicemias e insulinemias (0-30-60-90-120 minutos). Se categorizó la CTG de acuerdo a los criterios 2003 de la ADA²⁷. De ellas, 468 (81,7%) fueron normo-tolerantes a la glucosa (NGT), 100 (17,45%) fueron prediabéticas (PD) y 5 (0,87%) fueron diabéticas (DM2). En seguida, para seleccionar las mujeres más sanas del grupo NGT, se las ordenó por sus valores de G120. Como lo demostró en 2004 el grupo de DeFronzo, el valor de la G120 es un excelente indicador del deterioro de la función beta insular²⁸. Así, las mujeres en los dos primeros terciles de los valores de G120 (n=312), constituyeron las personas más normales de las NGT (las con mejor función beta insular). De hecho, sus glicemias de ayunas fueron 84,7 ± 6,4 mg/dL, sus insulinemias de ayunas eran 6.0 ± 4.3 mU/mL y sus índices HOMA eran 1.27 ± 0.95 (DE), muy en consonancia con los valores encontrados en nuestros 53 sujetos probadamente sensibles a la insulina.

En la tabla 1 se detalla el modo de cálculo del índice insulinogénico, del índice de disposición, del %RFBI y del %RSI, con los datos de la figura 2.

Si bien el 10*G60 predice directamente la glicemia de equilibrio del TSP (GE del TSP) según el modelamiento matemático de esta relación¹6, su cálculo no es muy simple. Por esta razón decidimos transformar el valor del 10*G60 en un % Relativo de Sensibilidad Insulínica (%RSI). La mediana del 10*G60 de las 312 mujeres de referencia (530,4; RIC, 314,3-831) fue considerado el 100% de sensibilidad a la insulina. En la tabla 2 se muestra la equivalencia matemática entre el valor del 10*G60 y los valores del %RSI y los de la GE del TSP. Un valor de 530,4 de 10*G60 equivale a 100% del %RSI y a una GE de 107 mg/dL. El punto de corte del 10*G60 >1.110 equivale a <47,8% de %RSI y a una GE >150,7 mg/dL. En la figura 1 se muestra en la abscisa, los valores del 10*G60 y en la ordenada, los valores predichos del %RSI y los valores predichos del GE del TSP.

El programa "OGTT Squeezer" 16,29

Con las fórmulas bien definidas de los predictores (I0*G60, ISI-OL, QUICKI y HOMA), del índice insulinogénico, del índice de disposición, del %RFBI y del %RSI fue posible programar su solución en Excel. Además, logramos que el

Tabla 1. Cálculo de los parámetros metabólicos del Squeezer.

Parámetros	Fórmulas	Cálculo ejemplo figura 2	Resultado	
Índice insulinogénico (II)	(I30-I0) / (G30-G0)	(74,9-17,4) / (165-109)	1,03	
Índice de disposición (ID)	(1.000 * II) / I0*G60	(1.000 * 1,03) / 3.393	0,30	
% Relativo Función beta insular (%RFBI)	(100 * ID) / Mediana IDª	(100 * 0,30) / 2,5ª	12%	
% Relativo sensibilidad insulínica (%RSI)	[100 * (Mediana I0*G60 ^b / I0*G60)]	[100 * (530,4 ^b / 3.393)]	15,6%	

^a Mediana de ID en Población de Referencia (terciles 1 y 2 de sujetos con G120 –51-110 mg/dL–, en 468 sujetos normo-tolerantes a la glucosa, n=312); Rango Intercuartil, 1,57-5,1.

^b Mediana de "10*G60" en Población de Referencia (terciles 1 y 2 de sujetos de G120 en 468 sujetos normo-tolerantes a la glucosa, n=312); Rango Intercuartil, 314,3-831.

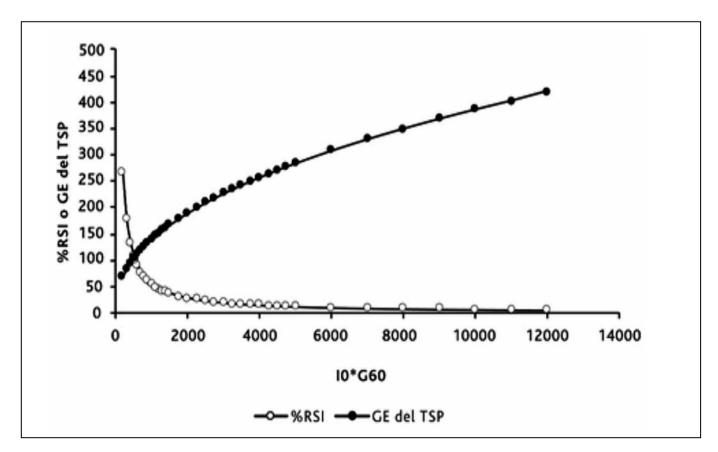


Figura 1: Relación matemática del I0*g60 con %RSI y ge del TSP.

I0*G60	%RSI	GE TSP	I0*G60	%RSI	GE TSP	I0*G60	%RSI	GETSP
100	530,4	49,9	800	66,3	129,7	2300	24,1	206,4
150	356,3	60,1	850	62,4	133,4	2600	20,4	222,8
200	265,2	68,6	900	58,9	136,9	2800	18,9	230,5
250	212,2	76,6	950	55,8	140,3	3000	17,7	238,0
300	176,8	82,7	1000	48,2	143,7	3500	15,2	255,4
350	151,5	88,7	1050	50,5	146,9	4000	13,3	271,6
400	132,6	94,3	1100	48,8	150,1	4500	11,8	286,6
450	117,9	99,6	1110	47,8	150,7	5000	10,6	300,9
500	106,1	104,6	1200	44,2	156,2	5500	9,6	314,3
530,4	100,0	107,4	1400	37,9	167,7	6000	8,8	327,1
550	96,4	109,2	1600	33,2	178,3	6500	8,2	339,4
600	88,4	113,7	1800	29,5	188,2	7000	7,6	351,1
650	81,6	117,9	1900	27,9	192,9	8000	6,6	373,3
700	75,8	122,0	2000	26,5	197,5	9000	5,9	394,1
750	70,7	125,9	2200	24,1	206,4	12000	4,4	449,7

programa categorizara metabólicamente la CTG de acuerdo a los criterios de la ADA 2003²⁷.

Sin embargo, cualquier usuario de Excel aprende lo difícil que es el uso práctico de los programas escritos en este formato. Cualquier error de digitación puede llevar a la pérdida de información valiosa y aún a inutilizar el programa. Por esta razón transformamos el programa en este formato a un programa escrito en hipertexto (HTML 5). Este tipo de programa es amable y el usuario no puede malograrlo. Las fórmulas están fuera del alcance del usuario y el programa soporta cualquier error del operador sin dejar de funcionar.

- Se generaron 3 versiones en hipertexto:

 Versión completa (Figura 2): Requiere 5
- a) Versión completa (Figura 2): Requiere 5 glicemias y 5 Insulinemias (0-30-60-90-120 min). Es el procedimiento más caro y proporciona las siguientes respuestas: I0*G60, ISI-OL, QUICKI, HOMA, índice insulinogénico, índice de disposición, %RFBI, %RSI y categorización metabólica de la CTG.
- b) Versión mínima (Figura 3): Requiere 3 glicemias (0-60-120 minutos) y 1 Insulinemia (0). Es el procedimiento más económico, pero también el que proporciona menos respuestas: I0*G60, QUICKI, HOMA, %RSI y categorización metabólica. Su principal limitación es que no informa de la situación de las células beta insulares (%RFBI).
- c) Versión abreviada (Figura 4): Requiere 4 glicemias (0-30-60-120 minutos) y 2 insulinemias (0-30 minutos). Es el procedimiento más costo-efectivo. Sólo se pierde el

cálculo del ISI-OL (predictor menos eficiente que el 10*G60). Ahorra 1 glicemia (90 minutos) y 3 insulinemias (60-90 y 120 minutos). Informa tanto del %RSI como del %RFBI.

Las figuras 2, 3 y 4 ingresan los datos de un sujeto con una intolerancia combinada a la glucosa (glicemia de ayunas alterada e intolerancia a la glucosa). Los 4 predictores de resistencia a la insulina fueron positivos, el índice insulinogénico fue normal, pero cuando se corrigió por la resistencia insulínica (estimada por el I0*G60), o sea como índice de disposición, se advierte el daño beta insular, que resulta ser subnormal, de 0,3 (rango intercuartil de población de referencia 1,6-5,1). Este parámetro, dividido por la mediana del correspondiente parámetro en la población de referencia (2.5), fue solo de un 12 % (%RFBI; rango intercuartil de población de referencia, 83-231%). Finalmente. el 10*G60 del paciente (3.393), comparado con la mediana del mismo parámetro en la población de referencia (530.4) produio una sensibilidad insulínica relativa (%RSI) de solo un 15,6% (100*530,4/3.393), muy por debajo del cut-off que indica la presencia de resistencia insulínica (<47,8%).

Posibles usos del OGTT Squeezer

1. Generar aplicaciones telefónicas para plataformas Android y iPhone. Estas aplicaciones no requieren ni de señal telefónica ni de WiFi, porque se resuelven en el teléfono. Por lo tanto, pueden usarse en localidades remotas sin señal telefónica ni acceso a Internet. Esta solución, si bien

¹ GLICEMIAS E ² INSULINEMIAS, CTG	INGRESAR	PREDICTORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA (RI)	RESULTADOS	PUNTOS DE CORTE QUE PREDICEN RI (CONTRA SSPG)
G0	109,0	I0*G60	3393,0	> 1.110
G30	165,0	ISI COMPOSITE, (CÁLCULO MATSUDA, EN LÍNEA)	1,62	< 4,45
3 G60	195,0	QUICKI	0,305	<0,341
G90	184,0	HOMA-IR	4,68	> 2,09
G120	177,0			J of the Endocrine Society 1154-1166 June 2019 Vol. 3, 6
4 10	17,4			
130	74,9	RESUMEN METABÓLICO		REFERENCIA: RIC* [312 NGT SUBJECTS, first two tertiles of G120]
160	148,0	ÍNDICE INSULINOGÉNICO (II, [(I30-10) /(G30-G0)]	1,03	0,76-2,5
190	151,0	ÍNDICE DE DISPOSICIÓN [(1.000 * II) / 10*G60)]	0,30	1,6-5,1
1120	171,0	% RELATIVO DE FUNCIÓN BETA INSULAR	12,0	83-231 %
¹ mg/dL; ² μU/mL		% RELATIVO DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA	15,6	63-205 % ; <47,8% predice RI
³ >155 mg/dL predice Diabetes				* Rango Intercuartil
⁴ >13,2 μU/mL: 4,5% Falsos Positivos		CATEGORÍAS	ESTADO	
		TOLERANCIA GLUCÍDICA NORMAL (NGT)	No	
		GLICEMIA DE AYUNAS ALTERADA (IFG)	No	
		TOLERANCIA A LA GLUCOSA ALTERADA (IGT)	No	
		INTOLERANCIA A LA GLUCOSA COMBINADA (IFG+IGT)	Activo	PREDIABETES
		DIABETES TIPO 2 (T2D)	No	
		Diabetes Care, Vol 26, Suppl 1, Jan 2003		•

Figura 2: Versión completa del OGTT Squeezer.

¹ GLICEMIAS E ² INSULINEMIAS	INGRESAR	PREDICTORESDE RESISTENCIA INSULÍNICA	RESULTADOS	PUNTOS DE CORTE DE PREDICTORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA
GO	109,0	10*G60	3393,0	> 1.110
3 G60	195,0	QUICKI	0,305	< 0,341
G120	177,0	HOMA-IR	4,68	> 2,09
410	17,4			J of the Endocrine Society 1154-1166 June 2019 Vol. 3, 6
¹ mg/dL; ² μU/mL				
³ >155 mg/dL predice Diabetes		RESUMEN METABÓLICO		REFERENCIA: RIC* [312 SUJETOS NGT, primeros dos terciles de G120]
⁴ >13,2 μU/mL: 4,5% Falsos Positivos		% RELATIVO DE SENSIBILIDAD INSULÍNICA	15,6	63-205 % ; <47,8% predice RI
				* Rango Intercuartil
		CATEGORÍAS	STATUS	
		TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA (NGT)	No	
		GLICEMIA DE AYUNAS ALTERADA (IFG)	No	
		INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (GI)	No	
		INTOLERANCIA COMBINADA A LA GLUCOSA (IFG+GI)	Activo	PREDIABETES
		DIABETES TIPO 2 (T2D)	No	
		Diabetes Care, Vol 26, Suppl 1, Jan 2003		

Figura 3: Versión mínima del OGTT Squeezer.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

1				
¹ GLICEMIAS E ² INSULINEMIAS	INGRESAR	PREDICTORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA	RESULTADOS	PUNTOS DE CORTE DE PREDICTORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA
GØ	109,0	10*G60	3393,0	> 1.110
G30	165,0	QUICKI	0,305	< 0,341
3 G60	195	HOMA-IR	4,68	> 2,09
G120	177,0			J of the Endocrine Society 1154-1166 June 2019 Vol. 3, 6
4 10	17,4			
130	74,9	RESUMEN METABÓLICO		REFERENCIA: RIC* [312 SUJETOS NGT, primeros 2 terciles de G120]
¹ mg/dL; ² μU/mL		INDICE INSULINOGÉNICO (II: [(I30-I0) / (G30-G0)])	1,03	0,76-2,5
³ >155 mg/dL predice Diabetes		INDICE DE DISPOSICIÓN (1.000 * II / 10 * G60)	0,30	1,6-5,1
⁴ >13,2 μU/mL: 4,5% Falsos Positivos		% FUNCIÓN BETA INSULAR RELATIVA	12,0	83-231 %
% SENSIBILIDAD INSULAR RELATIVA		% SENSIBILIDAD INSULAR RELATIVA	15,6	63-205 % ; <47,8% predice RI
				* Rango Intercuartil
		CATEGORÍAS	ESTATUS	
		TOLERANCIA NORMAL A LA GLUCOSA (NGT)	No	
		GLICEMIA DE AYUNAS ALTERADA (IFG)	No	
		INTOLERANCIA A LA GLUCOSA (GI)	No	
		INTOLERANCIA COMBINADA A LA GLUCOSA (IFG+GI)	Activo	PREDIABETES
		DIABETES TIPO 2 (T2D)	No	
		Diabetes Care, Vol 26, Suppl 1, Jan 2003		

Figura 4: Versión abreviada del OGTT Squeezer.

- es práctica, tiene el inconveniente que obliga al usuario a ingresar las glicemias e insulinemias necesarias con un tiempo escaso;
- 2. Entregar el programa al laboratorio para que el informe de la GTG entregue toda la información que proporciona el Squeezer. Esta solución parece la más lógica. Para ello, el laboratorio debería ofrecer las 3 alternativas (CTG completa, mínima y abreviada) estandarizadas y "paquetizadas".

Creemos que el OGTT *Squeezer* puede ser un aporte al clínico en la atención de pacientes, especialmente si viene con informe desde el laboratorio. Las versiones completa y abreviada informan no solo la magnitud estimada de la resistencia insulínica, sino que, además, informan la magnitud estimada de la función beta insular. Sólo el deterioro de la función beta insular lleva al paciente a la diabetes, no así la mera resistencia insulínica. La versión mínima del programa es incapaz de informar de la función beta insular, pero categoriza metabólicamente la CTG, informa los predictores de resistencia insulínica y estima cuantitativamente la resistencia a la insulina. La versión completa del *Squeezer* aumenta el costo de la CTG y sólo aporta el cálculo del ISI-OL a los resultados de la versión abreviada.

El *Squeezer* ahorra tiempo y estandariza la información metabólica entregada al médico. Solamente la experiencia con su eventual uso mostrará sus aportes y limitaciones. El instrumento puede refinarse con el uso.

Referencias

- Contreras P, Mella I, Aguirre C, Zura ML, Pérez J. Insulinorresistencia, un fenómeno frecuente en clínica. Rev Med Chile 1993; 121: 184-196.
- 2. Contreras P, Villanueva CL, Calvillán M, Morales H, Mella I, Pérez J et al.

- Sensibilidad a la insulina: ausencia de diferencias sexuales al expresarla en función de la masa magra. Rev Med Chile 1991; 119: 5-10.
- Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulinmediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. J Clin Invest. 1970; 49(12): 2151-2160.
- Pei D, Jones CNO, Bhargava R, Chen YDI, Reaven GM. Evaluation of octreotide to assess insulin mediated glucose disposal by the insulin suppression test. Diabetologia. 1994; 37(8): 843-845.
- Contreras PH, Vigil P. Letter to the Editor: "Long-term testosterone administration on insulin sensitivity in older men with low or low-normal testosterone levels". J Clin Endocrinol Metab 2019; 104(3): 678-679.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979; 237(3): E214-E223.
- Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. Diabetes. 1981; 30(5): 387-392.
- 8. Kim MK, Reaven GM, Chen YD, Kim E, Kim SH. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: role of insulin clearance. Obesity (Silver Spring). 2015; 23(12): 2430-2434.
- Vigil P, Contreras P, Alvarado JL, Godoy A, Salgado AM, Cortés ME. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2007; 22(11): 2974-2980.
- Knowles JW, Assimes TL, Tsao PS, Natali A, Mari A, Quertermous T, Reaven GM, Abbasi F. Measurement of insulin-mediated glucose uptake: direct comparison of the modified insulin suppression test and the euglycemic, hyperinsulinemic clamp. Metabolism. 2013; 62(4): 548-553.
- Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. J Hypertens. 1998; 16(7): 895-906.
- Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. Diabetes. 2004; 53(5): 1195-1200.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Sidney C. Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112: 2735-2752.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabet. Med. 2006: 23, 469-480.
- 15. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WPT, Loria CM, Smith, SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640-1645.
- Contrerás PH, Bernal YA, Vigil P. Usando la Curva de Tolerancia a la Glucosa para calcular el Porcentaje Relativo de Sensibilidad Insulínica y la Función Beta Insular Relativa. Rev Med Chile. 2020; 148: 436-443.
- Contreras PH, Bernal YA, Vigil P. The I0*G60, a new kid on the block. EC Endocrinology and Metabolic Research. 2020; 5 (2): 1-6.
- Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting glucose and insulin in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412-419.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(7): 2402-2410.
- Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. Diabetes Care. 1999; 22(9): 1462-1470.
- 21. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determinación del índice

- de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. Rev Méd Chile. 2002; 130: 1227-1231.
- Contreras PH, Salgado AM, Bernal YA, Vigil P. A Simple and Improved Predictor of Insulin Resistance Extracted From the Oral Glucose Tolerance Test: The I0*G60. J Endo Soc. 2019; 3(6): 1154-1166.
- Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Rev Méd Chile 2009; 137: 1409-14016.
- Salgado AM, Acosta AM, Maiz A, Vigil P, Contreras P. Estudio crítico del HOMA como método de pesquisa de resistencia insulínica en clínica. Rev Chil Endo. 2008: 1(2).
- Contreras PH, Bernal YA, Vigil P. A strong, rectangular hyperbolic relationship links the I0G60 with the Matsuda-DeFronzo's insulin sensitivity index. EC Endocrinology and Metabolic Research. 2020; 5(10): 09-14.
- Contreras PH, Bernal YA, Vigil P. Glucose tolerance, insulin sensitivity and beta cell function in a large, unselected cohort of women of reproductive age. En preparación.
- The Expert Committee On The Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003; 26(11): 3160-3167.
- 28. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Betacell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. Diabetologia. 2004; 47: 31-33.
- Contreras PH. The "Squeezer": an HTML programme designed to estimate relative insulin sensitivity and relative beta cell function using OGTT data. Diabetologia. 2020; 63(Suppl 1): S1-S485. Abstract 326

Ética, Humanismo y Sociedad

Hipertrofia de la autonomía

José Carlos Bermejo1*.

Hypertrophy of autonomy

Era mitad del siglo XX cuando surgió el counselling como una forma de relación de ayuda no directiva y centrada en la persona, con aires de novedad, al presentarse como no directiva y abanderando la bondad de la confianza en el otro para ayudarle y promover su autoayuda y el cambio necesario. Una de las claves fundamentales del modelo, en el marco de la psicología humanista, con un enfoque integrativo, era la clave de la autonomía del ayudado.

Más recientemente, en diferentes contextos, se subraya esta categoría: la autonomía. Es el caso de la bioética, el caso de la ayuda a las personas en situación de dependencia (mayores, personas con discapacidad), llegando a hablar de "modelo de atención centrada en la persona", una de cuyas variables fundamentales es la promoción de la autonomía.

Poder de atracción del término

Como ocurre con muchos otros términos que se usan con frecuencia, hay una fuerte tendencia a interpretarlo de maneras diferentes, según sean las personas y los contextos. Para algunos significa establecer vínculos en virtud de los cuales se promueve al máximo la capacidad de elegir, de autodeterminación, de rechazar tratamientos o, en todo caso, el protagonismo del ayudado en las diferentes formas de relación y profesiones de ayuda.

En cualquier caso, aplicar la atención centrada a la persona implica reconocer la singularidad y unicidad de cada uno y fijar la mirada en sus capacidades frente a aquello que la hace dependiente, apoyando su autodeterminación.

Aunque la idea de poner a la persona en el centro, respetar siempre que se pueda sus decisiones, preferencias y opciones personales, "adaptar el centro a las personas y no las personas al centro" resultan elementos clave, también lo es caer en la cuenta de lo que puede esconderse detrás de esta tendencia y los eventuales riesgos.

La atención centrada a la persona no es más que un cambio de perspectiva: no son las personas que se deben adaptar a los centros y servicios, o al terapeuta, sino todo lo contrario, los entes públicos, los centros y servicios, los terapeutas, se han de adaptar a las personas para respetar así la individualidad y singularidad de cada uno de los usuarios de los servicios.

La trampa

La cultura occidental puede contarse como la historia de un Yo que ha ido engordando. Es fácil señalar las etapas principales. La reforma protestante apeló a la propia conciencia frente a la autoridad. Descartes instauró el Yo pienso como

1. Sector Escultores 39, 28760 Tres Cantos, Madrid (España).

*Correspondencia: info@josecarlosbermejo.es

Ética, Humanismo y Sociedad

instancia definitiva, la llustración hizo lo mismo con la razón, el romanticismo exacerbó el protagonismo del Yo y el idealismo alemán lo convirtió en el origen de todo y, como último paso, encontramos la insistencia en los derechos individuales. Todo ha desembocado en una afirmación desmesurada del Yo que no debería dejar de interpelarnos.

Lo que comenzó siendo una necesaria defensa de la autonomía personal se ha convertido en un obsesivo cuidado de sí mismo y en un narcisismo galopante. Hoy Narciso es, a los ojos de un importante número de investigadores, el símbolo de nuestro tiempo.

A esta hipertrofia del Yo ha contribuido la psicologización de nuestra sociedad, el predominio del discurso posmoderno en primera persona, la subjetivización de todas las actividades antaño impersonales u objetivas. Por ejemplo, la moral incluía una preocupación por el otro, pero la psicologización enfatiza el interés por uno mismo. Incluso las actividades de ayuda se emprenden "porque me siento bien haciéndolas". Y las decisiones tomadas en procesos terapéuticos parece que han de seguir el mismo camino.

Helena Béjar, en un bello libro titulado La cultura del Yo indica que la preocupación por el Yo ha usurpado el papel de la religión como núcleo de la vida espiritual o moral del hombre moderno. A dicha religión autocentrada corresponde la psicoterapia como vía de salvación. La preocupación por la autoestima llega hasta tal punto que en Estados Unidos se han emprendido campañas estatales para fomentarla.

En el actual debate bioético se recurre frecuentemente al argumento de la autonomía personal para justificar modelos de intervención (también opciones de legalización) personalizados. La autonomía del sujeto debe prevalecer sobre otros intereses o preferencias. La apelación a la autonomía del paciente, que se hace desde estas tribunas pro-elección, parece impecable.

Pero llevar al límite este planteamiento o insistir inadecuadamente sobre él, puede abrir la puerta a que sean los deseos, los caprichos o –en el mejor de los casos- las necesidades– de las personas las que definan los caminos a seguir sin suficiente atención a la repercusión sobre los demás.

Hipertrofia del principio de autonomía

La no dirección en las relaciones de ayuda, la promoción de la autodirección se apoya en una consideración positiva

sobre el ayudado. También en la convicción de que nadie posee la verdad, que cada persona, cuando valora, opina y decide, lo hace desde su particular experiencia. La no dirección desde afuera refuerza la acción propia de la autodirección y el crecimiento humano.

Ahora bien, no se puede ignorar que también existe una tendencia egoísta, que lleva al deterioro y la destrucción. Confiar en el otro, empoderarle, apostar por él, no es lo mismo que aprobar su modo de razonar o su conducta, puesto que hay situaciones en las que el modo de razonar es equivocado y la conducta es reprobable desde cualquier marco valorativo.

Un acento excesivo o exclusivo en la autonomía de las personas, que se olvida del objeto de la decisión y de otras realidades y circunstancias concurrentes, puede resultar claramente perjudicial para las personas, y justificar actuaciones de dominio de unos seres humanos sobre otros.

Llevado al extremo, el principio de autonomía llega a proclamar también el derecho a morir, partiendo de un concepto de libertad individualista y solipsista, cerrado en sí mismo. Así, la propia libertad se convierte en fuente del derecho y los deseos individuales serían los creadores de derechos.

Frente al hipertrofiado principio de autonomía en campos éticos, solo cabe una propuesta de solidaridad y protección de quienes no se pueden proteger a sí mismos. Las personas no somos autónomas o dependientes. Somos interdependientes. El ser humano se desarrolla y vive en relación social; necesita a los demás y a la vez influye en ellos. Por tanto, los otros-los profesionales, la familia, los amigos o los voluntariosson esenciales en el desarrollo del proyecto vital de las personas mayores teniendo un papel clave en el ejercicio de su autodeterminación y en el logro de su bienestar.

Cuando se ensalza al máximo la autonomía, aparece también el derecho a gestionar total y definitivamente la propia vida. Adela Cortina dice: "El problema reside en si el reconocimiento de la autonomía de las personas puede conducir, dado que la vida no se mide solo por la cantidad, sino también por la calidad, al derecho a pedir a otros, especialmente al médico, que les quiten la vida.

La autonomía no es el punto final. O al menos no debería serlo. Decir que una decisión ha sido autónoma no dice nada sobre su bondad, simplemente comunica que se ha realizado sin constricción.

Comentario de Literatura destacada

Arte, historia y endocrinología

Patricia Lacourt R.1*

Art, history and endocrinology

Resumen: Las enfermedades han sido representadas en el arte desde tiempos remotos. Las obras pictóricas muchas veces nos muestran trastornos que aún no se constituían como una entidad. Observar estos cuadros a la luz de la historia de las enfermedades nos da una perspectiva enriquecedora que nos ayuda a entender mejor dichas patologías. Se comenta un caso clínico endocrinológico pediátrico, la historia probable y su descripción física. Se revisa la historia de cómo se llegó a dilucidar la enfermedad y las claves de su tratamiento.

Palabras clave: Arte-Endocrinología; Caravaggio; Raquitismo.

 Endocrinóloga infantil, Servicio Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Clínica Indisa.

*Correspondencia: Patricia Lacourt R. patlacourt@yahoo.com

Abstract: Diseases have been represented in art since ancient times. Paintings often show us disorders that had not yet been described as a pathological entity. Looking at these pictures in the light of the history of the diseases gives us an enriching perspective that helps us to better understand those pathologies. On this background a pediatric endocrinological clinical case, the most probable history and the features of the physical examination are discussed. The history of how the disease was uncovered and the keys of its treatment are reviewed. Keywords: Art-Endocrinology; Caravaggio; Rickets.

Esta publicación no recibió aporte financiero ni presenta conflicto de interés.

Introducción

El raquitismo es una enfermedad de la niñez que se produce por falla de la mineralización ósea. Los signos clínicos del raquitismo fueron descritos desde la época medieval y pasaron varios siglos para que se identificara como enfermedad y se descubriera su origen y tratamiento. El origen nutricional se creía superado, pero en los últimos años ha resurgido con fuerza. El déficit de vitamina D vuelve a estar presente en niños alimentados exclusivamente con lactancia materna sin aporte de vitamina D o con fórmulas no suplementadas. También en niños con baja exposición solar en lugares de mayor latitud o dermatopatías severas. Surge también en los niños con enfermedades crónicas como alteraciones de absorción intestinal (por ejemplo: enfermedad celíaca, fibrosis quística), enfermedades hepáticas que alteran el metabolismo de la vitamina D y en el último tiempo niños alimentados con bebidas vegetarianas^{1,2}.

La pintura que se expone más abajo, nos da luces del cuadro clínico para estar atentos a su diagnóstico (Figura 1).

Recibido: 05-07-2020 Aceptado: 09-11-2020

Comentario de Literatura destacada



Figura 1: Cupido Dormido, pintura de Caravaggio de 1608, Palacio Pitti, Florencia, Italia.

y por qué se manifestaba en el período de crecimiento rápido. Algunos atribuyeron la enfermedad a las condiciones que vivía la gente pobre en ciudades industriales, pero se encontraba las mismas deformidades en población de clase alta. La palabra "raquitismo" aparece por primera vez mencionada en la cuenta anual de mortalidad de Londres en 1634⁵. Las dos primeras descripciones médicas de raquitismo fueron realizadas por Daniel Whistler (1645) y Francis Glisson (1650). Ambos sugirieron que los primeros casos se habían vistos en el sur de Inglaterra y que ocurría más frecuentemente en Londres^{4,5}. Usaron el nombre "Rickets" para describir esta enfermedad sin poder demostrar el origen del nombre.

Recién en la última parte del siglo 19, estudios de autopsias realizados en los Países Bajos, mostró que el 80-90% de los niños tenían raquitismo⁶. En 1822, Sniadecki reconoció la importancia de la exposición al sol para la prevención y cura del raquitismo⁶. El Dr. Palm extendía estas observaciones y en 1890 promovía el uso sistemático de baños de sol para prevenir su aparición. En 1919, Huldschinski descubrió que exponer a los niños a la radiación con una lámpara de luz UV durante una hora 3 veces a la semana era eficaz en el tratamiento de la enfermedad. Llegó a la conclusión de que la exposición a la radiación UV era un "remedio infalible" contra todas las formas de raquitismo en niños^{4,6,7} (Figura 2).

Caso Clínico

Se presenta caso de preescolar de 2 años y 6 meses, sexo masculino, sin antecedentes perinatales de importancia. Recibe lactancia materna hasta la fecha y regular alimentación por las condiciones socioeconómicas familiares. Vive en sector con mucha polución por uso de carbón y leña. Relatan marcha al año y 4 meses, con dificultad y caídas frecuentes. Madre nota deformación torácica e incurvación de miembros inferiores por lo que consulta. Sin controles pediátricos se constata mal incremento pondo- estatural.

Al examen destaca frente prominente, depresión torácica en borde inferior (surco de Harrison), con dudoso rosario costal. En muñeca izquierda y tobillo derecho se aprecian rodetes en zona de metáfisis. Abdomen distendido con ombligo protuberante e hipotonía de los músculos de la pared abdominal. El muslo derecho flexionado indica una postura antiálgica³. Duerme, por lo que no se puede apreciar la marcha ni la forma de extremidades inferiores o alteración esmalte dental. Clínicamente impresiona un raquitismo.

Discusión

A mediados del siglo XVII se hablaba de la "English disease", enfermedad que afectaba a niños que vivían en las ciudades pobladas y contaminadas del norte de Europa⁴. Ellos desarrollaban deformación ósea con retraso del crecimiento, agrandamiento de las epífisis de los huesos largos, deformidades de las piernas, escoliosis, nódulos óseos en la caja torácica, pobre desarrollo de dientes y debilidad muscular. Los médicos no podían explicar cuál era la condición



Figura 2: Niños recibiendo tratamiento con rayos en el centro de bienestar infantil en Harrow Road, West London, 1938.

Comentario de Literatura destacada

Muchos fueron los experimentos que se desarrollaron en búsqueda de una solución a este padecimiento, pero no fue hasta 1918 que Edward Mellanby, basándose en observaciones de estudios anteriores, descubre la causa de esta enfermedad. Mellanby indujo raquitismo en cachorros no expuestos al sol y alimentados con muy poca leche y logró su remisión al administrarles aceite de hígado de bacalao^{4,7}. En 1922 McCollum aisló y nombró a este nuevo factor nutricional como vitamina D^{6,7} (Figura 3).

La caracterización química de la vitamina D2 y la vitamina D3 por Windaus en 1932 fue seguida por los estudios clínicos



Figura 3: 1940, niños alimentados con aceite de hígado de bacalao.

de Jeans y Stearns en orfanatos estadounidenses donde los lactantes recibieron diferentes dosis de vitamina D2 o D3⁸. Los lactantes alimentados con 400 unidades de vitamina D3 crecieron más rápidamente. Desde los años 30, la leche y otros alimentos en Estados Unidos comenzaron a ser reforzados con vitamina D, lo que prácticamente erradicó el raquitismo nutricional^{6,8}.

Los cambios en la dieta, las enfermedades que producen menos exposición solar o menor disposición de vitamina D han hecho resurgir el raquitismo nutricional. Es por ello que observar con ojo crítico las obras pictóricas nos sirve no sólo para recordar enfermedades del pasado sino para estar alerta, reconocerlas y tratarlas a tiempo.

Referencias

- 1. Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet. 2003; 362(9393): 1389-1400.
- Wilton P. Cod-liver oil, vitamin D and the fight against rickets. CMAJ. 1995; 152(9): 1516-1517.
- Frenk S, Faure-Fontenla MA. Rachitis, not arthritis, in Caravaggio's sleeping child. Lancet. 1995; 345(8952): 801.
- Zhang M, Shen F, Petryk A, Tang J, Chen X, Sergi C. "English Disease": Historical Notes on Rickets, the Bone-Lung Link and Child Neglect Issues. Nutrients. 2016; 8(11): 722.
- 5. O'Riordan JL. Rickets in the 17th century. J Bone Miner Res. 2006; 21(10): 1506-1510
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006; 116(8): 2062-2072.
- Varela G. Historia de las vitaminas. En: Salas-Salvadó J, ed. La alimentación y la nutrición a través de la historia. Barcelona, Editorial Glosa, S.L. 2005; 383-384.
- 8. Elder CJ, Bishop NJ. Rickets. Lancet. 2014; 383(9929): 1665-1676.

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

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

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

En este conteo los "Artículos de Investigación" no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los "Artículos de Revisión" 3.500 palabras. Los "Casos Clínicos" no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 tablas y figuras y no más de 20 referencias. Las "Cartas al Editor" no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 tabla o figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: fperez@inta.uchile. cl y revendodiab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

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

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

 Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

3.2 Resumen

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

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

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

Exprese 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 separaran 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 autoresentre 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 larevista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépez BQ, Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectomia. 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 parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

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

Las figuras deben tener extensión .JPG o bien .TIF, no deben estar insertas en un documento, se deben enviar en forma individual.

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

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

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

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

3.12 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.

Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) 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.

3.13 Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses. Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario "Updated ICMJE Conflicto of Interest Reporting Form" disponible en la página web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Abode 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.

Nueva sección

3.14 Comentario de literatura destacada

- 1. Máximo 5-6 páginas word, espacio 1,5.
- Puede incluir hasta 5 referencias que sean complementarias o extraídas del mismo texto original.
- Se pueden incorporar co-autores en el comentario (hasta 3).
- Si el diseño estadístico lo requiere, se puede incorporar la opinión del Sr. Gabriel Cavada estadístico de SOCHED (opcional).

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

- Seste 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.
- El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
- Se El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
- Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
- Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
- Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
- 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. \diamondsuit Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
- Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
- (a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).

- - b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
- 15. \(\rightarrow \) La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las "Instrucciones a los Autores".
- 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.
- 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

Instrucciones a los autores

El siguiente documento debe ser completado por todos los au de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.	tores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas
TÍTULO DEL MANUSCRITO	
	I contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis iblicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la
En la columna "Códigos de Participción" he anotado persona en este trabajo, según la Tabla siguiente:	lmente todas las letras de códigos que identifican mi participación
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. Analísis 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

Instrucciones a los autores Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Acido desoxi-ribonucleico RNA Hora Anticlurética ADH Acido ribonucleico RNA Hormona Anticlurética ADH Acido 5-hidroxi-indol-acético 5-HIAA Hormona de Crecimiento, Somatotropina HC Acitvidad de renina plasmática PRA Hormona Estimulante de Melanocitos MSH Adenosina 5 monofostato, bifosfato, trifosfato AMP, ADP, ATP Hormona Eoliculo Estimulante FSH Adenosina 6 monofosfato, bifosfato, trifosfato AMP, ADP, ATP Hormona Liberadora de ACTH CRH Adrenalina, Epinefrina E Hormona Liberadora de ACTH CRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de Gonadotropinas GnRH, LHRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Antiènis de TSH TRH TRH TRH Antiènis de TSH TRH TRH TRH Antiènis de TSH TRH TRH TRH TRH TRH TRH TRH TRH TRH TR	Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Acido 5-hidroxi-indol-acético 5-HIAA Hormona de Crecimiento, Somatotropina HC Actividad de renina plasmática PRA Adenosina 5' monofostato, bifostato, trifostato AMP, ADP, ATP Adrenos for "monofostato, bifostato, trifostato ACTH Hormona Elitmulante de Melanocitos S' monofostato, bifostato, trifostato ACTH Hormona Liberadora de ACTH CRH Adrenoarina, Epinefirina E Hormona Liberadora de Gonadotropinas GRH, LHRH Anticuerpos Ac Hormona Liberadora de TSH TRH Anticuerpos Ac Hormona Liberadora de TSH TRH Anticuerpos anti peroxidasa AC Hormona Liberadora de GTSH TRH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Debradora de GTSH TRH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Liberadora de GH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Liberadora de GH GHRH Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi. (prefljo) C c Interferón IRN Conticuerto Conticuerto Conticuerto Conticuerto Conticuerto Corticos F Intramuscular Imrunosoc Iv Corticosterona B Kilc (prefljo) K Corticosterona B Kilc (prefljo) Cuentas por segundo Cps Metro Curias por segundo Cps Metro Curie Deci. (prefljo) d Milli- (prefljo) Deci. (prefljo) Deci. (prefljo) Deci. (prefljo) Deci. (prefljo) Desintegraciones por minuto Desintegraciones por minuto Desintegraciones por minuto Desintegraciones por minuto Desintegraciones por segundo dps Molar Desintegraciones por minuto DOC Minuto Documenta por minuto DOC Minuto Documenta por minuto DOC Minuto Documenta por mi	Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Actividad de renina plasmàtica PRA Hormona Estimulante de Melanocitos MSH Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato AMP, ADP, ATP Hormona Foliculo Estimulante PSH Adrenocarticotropina ACTH Hormona Liberadora de ACTH CRI Adrenalina, Epinefrina E Hormona Liberadora de Gonadotropinas GnRH, LHRH Anâlisis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Anâlisis de Varianza AROVA Hormona Luberinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa Ac Hormona Luteinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa Ac TPO Hormona Paratiroidea PTH Anticuerpos anti peroxidasa PTH HORMONA PARATICA PTH Anticuerpos anti peroxidasa PTH HORMONA PARATICA PTH Anticuerpos PTH Anticuerpos PTH Anticuerpos PTH Anticuerpos PTH HORMONA PTH PTH Anticuerpos PTH HORMONA PTH PTH Anticuerpos PTH HORMONA PTH	Ácido ribonucléico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato Adrenocorticotropina ACTH Adrenocorticotropina ACTH Adrenalina, Epinefrina E Hormona Liberadora de ACTH Anâlisia de Varianza ANOVA Anôlisia de Varianza ANOVA Anôlisia de Varianza ANOVA Anticuerpos anti peroxidasa Anticuerpos anti peroxidasa Anticuerpos anti peroxidasa Anticuerpos anti peroxidasa ACTO Antigeno carcino-embrionario CEA Anticuerpos anti peroxidasa CT Immunoglobulina Ig Centi- (preflijo) Centimetro Centimetro Corticoslerona BR Corticoslerona BR Cromatografia liquida de alta resolución HPLC Cintinas por segundo Curie Ci Ceucitas por minuto Curie Ci Debi- (preflijo) d Milline (preflijo) d Milline (preflijo) m Debi- (preflijo) d Milline (preflijo) d Milline (preflijo) m Debi- (preflijo) p Debi- (preflijo) d Milline (preflijo) m Debi- (preflijo) d Milline (preflijo) m Debi- (preflijo) p Debi- (preflijo) d Milline (preflijo) m Debi- (preflijo) m Debi- (preflijo) p Debi- (preflijo) Debi- (preflijo) m Debi- (preflijo) p Debi- (preflijo) n Debi- (pre	Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Adrenocorticotropina ACTH Hormona Liberadora de ACTH CRH Adrenalina, Epinefrina E Hormona Liberadora de Gonadotropinas GRRH, LHRH Anticuerpos AC Hormona Liberadora de TSH TRH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Luteinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Paratiroidea PTH Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (preflig) c Internativa Ig Centimetro Comentración de renina plasmática PRC Intranuscular im Contisol PRC Intranuscular im Cortisol PRC Intranuscular intranuscular im Cortisol PRC Intranuscular intranuscular im Cortisol PRC Intranuscular intranusc	Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adrenalina, Epinefrina E Hormona Liberadora de Gonadotropinas GnRH, LHRH Anâlisis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Anâlisis de Varianza AROVA Hormona Liberadora de TSH TRH Anâlisis de Varianza AC HOrmona Luteinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa AC TPO Hormona Paratiroidea PTH Antigeno carcino-embrionario CEA Hormona Liberadora de GH GHRH Galcilonina CT Immunoglobulina Ig GCenti- (prefijo) c Interferón IFN Centi- (prefijo) c Interferón IFN Centimetro Cm Interleukina IL Concentración de renina plasmática PRC Intravuscular im Cortisol F Intravenoso iv Corticosterona B Kilo- (prefijo) k KCOrticosterona Cpc Liltro I Cuentas por minuto cpm Liltro I Curies por minuto cpm Liltro I Curies por minuto Cpm Liltro I Corticosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar Moler mol Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n nol Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n nol Desviación Estándar DDA Noradrenalina, Norepinefrina Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n REnsayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n nor Estandar SE Osteocalcina SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradol E2 Péptido Relacionado a PTH PTH/P Estriol E3 Probabilidad (termino estadístico) p PEatora Eator de Crecimiento Simil a Insulina E1 Probabilidad (termino estadístico) p PEatora de Trasformación de Crecimiento TGF Profectina	Adenosina 5´ monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Folículo Estimulante	FSH
Análisis de Varianza ANOVA Hormona Liberadora de TSH TRH Anticuerpos Ac Hormona Luteinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa Ac TPO Hormona Paratiroidea PTH Antiqueno carcino-embrionario CEA Hormona Liberadora de GH GHRH Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (prefijo) c Interferón IFN Centimetro Cm Interfeukina IIL Concentración de renina plasmática PRC Intravenoso iv Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Cuentas por minuto cpm Litro I Cuentas por segundo cps Metro Curie CI Micro- (prefijo) m Deci- (prefijo) d d Mili- (prefijo) m Debidro Testosterona DHT Milmetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Deoxicorticosterona DOS Molar Desintegraciones por minuto dpm Molar Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Dia d No Significativo (término estadístico) n Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Estroa Feator de Crecimiento IGF Probabilidad (término estadístico) p Estroa Factor de Crecimiento Simil a Insulina IGF Propactina Prolactina	Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Anticuerpos anti peroxidasa Ac TPO Hormona Luteinizante LH Anticuerpos anti peroxidasa Ac TPO Hormona Paratiroidea PTH Antigeno carcino-embrionario CEA Hormona Liberadora de GH GHRH Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (prefijo) c Interferón IFN Centimetro cm Interleukina IL Concentración de renina plasmática PRC Intramuscular im Cortisol F Intravenoso iv Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Cuentas por minuto cpm Litro I Cuentas por segundo cps Metro m Curies Cripelijo) d Milir (prefijo) m Deci- (prefijo) d Milir (prefijo) m Debidro Testosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar M Desintegraciones por segundo dps Mole Desintegraciones por segundo dps Mole Desintegraciones por segundo DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar SE Osteocalcina CF Error Estándar B SEM PCR por trascripción reversa Error Estárola Prithip Estriol E3 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Simil a Insulina IGF Propactina Frolactina CFF Prolactina Prolactin	Adrenalina, Epinefrina	Ε	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Anticurpos anti peroxidasa Ac TPO Hormona Paratiroidea PTH Antigeno carcino-embrionario CEA Hormona Liberadora de GH GHRH Calotonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (preftijo) c Interferón IIL Concentración de renina plasmática PRC Intramuscular im Cortisol F Intravenoso iv Corticosterona B Kilo- (preftijo) kg Cromatografía líquida de alta resolución HPLC Kilogramo kg Cromatografía líquida de alta resolución HPLC Kilogramo mm Curie Ci Micro- (preftijo) mm Curie Ci Micro- (preftijo) mm Debirdo Testosterona DHT Milimetro cúbico mma Descricoticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar Molar Molar Molar Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (preftijo) n Dia d No Significativo (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar BE Osmol Error Estándar BE Osmol Error Estándar BE SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTH/P Estriol Estrora Factor de Crecimiento TGF Probactina Procactina Pri	Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Antigeno carcino-embrionario CEA Hormona Liberadora de GH GHRH Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (prefijo) c Interferón IFN Centimetro 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 I Curite Ci Micro- (prefijo) m Deci- (prefijo) d Micro- (prefijo) m Debidro Testosterona DHT Millimetro cúbico min Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Des Nano- (prefijo) n Dia d No Significativo (término estadístico) NS Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Factor de Crecimiento Simila Insulina IGF Progesterona P Prisacro de Crecimiento Simila Insulina IGF Progesterona P Prisacro de Crecimiento Simila Insulina IGF Progesterona P Prisacro de Crecimiento Crecimiento TGF Prolactina	Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Calcitonina CT Immunoglobulina Ig Centi- (prefijo) c Interferón IrFN Centímetro cm Interleukina IL Concentración de renina plasmática PRC Intrawascular im Cortisol F Intravenoso iv Corticosterona B Killo- (prefijo) K Cormatografía líquida de alta resolución HPLC Kilogramo kg Cuentas por minuto cpm Litro m Curies Ci Micro- (prefijo) m Curie Ci Micro- (prefijo) m Debidro Testosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Desintegraciones por minuto dpm Molar Molar Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Estror Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estrola Estrola Cercimiento Símil a Insulina IGF Progesterona Pcl	Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Centir (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 I Cuentas por segundo cps Metro m Curie Ci Micro- (prefijo) m Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Debidro Testosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por segundo dps Mole Desintegraciones por segundo DOA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estriol E3 Pico- (prefijo) p Factor de Crecimiento Simil a Insulina IGF Propestierona Prl Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Prl	Antígeno carcino-embrionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
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 I Cuentas por segundo cps Metro Curie Ci Micro- (prefijo) m Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Debindro Testosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar M Desintegraciones por segundo dps Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Dia d No Significativo (término estadístico) NS Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo immuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estadiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Propasitinad (fermino estadístico) p Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Prolactina Pri	Calcitonina	CT	Immunoglobulina	lg
Concentración de renina plasmática PRC Intramuscular im Cortisol F Intravenoso iv Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Cromatografía líquida de alta resolución HPLC Kilogramo kg Cuentas por minuto cpm Litro I Cuentas por segundo cps Metro m Curie Ci Micro- (prefijo) m Micro- (prefijo) p p Curie (prefijo) d Mili- (prefijo) m Mili- (prefijo) m Mili- (prefijo) m Mili- (prefijo) m Minuto min Minuto min Minuto M	Centi- (prefijo)	С	Interferón	IFN
CortisolFIntravenosoivCorticosteronaBKilo- (prefijo)kCromatografia líquida de alta resoluciónHPLCKilogramokgCuentas por minutocpmLitroICuentas por segundocpsMetromCurieCiMicro- (prefijo)μDeci- (prefijo)dMili- (prefijo)mDehidro TestosteronaDHTMilimetro cúbicomm3DeoxicorticosteronaDOCMinutominDesintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstrolE3Pico- (prefijo)pEstroraE1Probabilidad (término estadístico)pEstror de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPPactor de Crecimiento Osímil a InsulinaIGFProgesteronaPrl	Centímetro	cm	Interleukina	IL
Corticosterona B Kilo- (prefijo) k Cromatografía líquida de alta resolución HPLC Kilogramo kg Cuentas por minuto cpm Litro I Cuentas por segundo cps Metro m Curie Ci Micro- (prefijo) p Deci- (prefijo) d Milli- (prefijo) m Dehidro Testosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar Mole Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Dia d No Significativo (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol cosmol Error Estándar SE Osteocalcina COC Error Estándar BSEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradio Estorma E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona Prodet Carror Simila Insulina Pril	Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cromatografia líquida de alta resolución HPLC Kilogramo kg Cuentas por minuto cpm Litro I Cuentas por segundo cps Metro m Curie Ci Micro- (prefijo) Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Dehidro Testosterona DHT Milímetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar M Desintegraciones por segundo dps Mole mol Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Día d No Significativo (término estadístico) NS Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar GE SE Osteocalcina CC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona Pr Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina	Cortisol	F	Intravenoso	iv
Cuentas por minutocpmLitroICuentas por segundocpsMetromCurieCiMicro- (prefijo)µDeci- (prefijo)dMill- (prefijo)mDehidro TestosteronaDHTMilimetro cúbicomm3DeoxicorticosteronaDOCMinutominDesintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstrolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaProlactinaProlactina	Corticosterona	В	Kilo- (prefijo)	k
Cuentas por segundo cps Metro m Curie Ci Micro- (prefijo)	Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Curie Ci Micro- (prefijo) µ Deci- (prefijo) d Mili- (prefijo) m Dehidro Testosterona DHT Milimetro cúbico mm3 Deoxicorticosterona DOC Minuto min Desintegraciones por minuto dpm Molar M Desintegraciones por segundo dps Mole mol Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n Día d No Significativo (término estadístico) NS Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Estrona E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona PrI	Cuentas por minuto	срт	Litro	1
Deci- (prefijo)dMili- (prefijo)mDehidro TestosteronaDHTMilimetro cúbicomm3DeoxicorticosteronaDOCMinutominDesintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstrolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaProlactinaProlactina	Cuentas por segundo	cps	Metro	т
Dehidro TestosteronaDHTMilímetro cúbicomm3DeoxicorticosteronaDOCMinutominDesintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrI	Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
DeoxicorticosteronaDOCMinutominDesintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaProlactinaProl	Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Desintegraciones por minutodpmMolarMDesintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrl	Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm3
Desintegraciones por segundodpsMolemolDesviación EstándarDSNano- (prefijo)nDíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaProlactina	Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desviación Estándar DS Nano- (prefijo) n No Significativo (término estadístico) NS Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Estrona Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona Prolactina	Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	М
DíadNo Significativo (término estadístico)NSDopamina, DihidroxifenilalaninaDOPANoradrenalina, NorepinefrinaNEEnsayo inmuno enzimático en fase sólidaELISANúmero de observaciones (término estadístico)nEquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrI	Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Dopamina, Dihidroxifenilalanina DOPA Noradrenalina, Norepinefrina NE Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol OC Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Estrona E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona P Frolactina	Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida ELISA Número de observaciones (término estadístico) n Equivalente Eq Osmol osmol Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Estrona E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona P Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Prolactina	Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
EquivalenteEqOsmolosmolError EstándarSEOsteocalcinaOCError Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrI	Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Error Estándar SE Osteocalcina OC Error Estándar de la Media SEM PCR por trascripción reversa RT-PCR Estradiol E2 Péptido Relacionado a PTH PTHrP Estriol E3 Pico- (prefijo) p Estrona E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona P Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Prolactina	Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Error Estándar de la MediaSEMPCR por trascripción reversaRT-PCREstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrI	Equivalente	Eq	Osmol	osmol
EstradiolE2Péptido Relacionado a PTHPTHrPEstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrI	Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
EstriolE3Pico- (prefijo)pEstronaE1Probabilidad (término estadístico)pFactor de Crecimiento Símil a InsulinaIGFProgesteronaPFactor de Trasformación de CrecimientoTGFProlactinaPrl	Error Estándar de la Media	SEM	PCR por trascripción reversa	RT-PCR
Estrona E1 Probabilidad (término estadístico) p Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona P Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Prolactina	Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Factor de Crecimiento Símil a Insulina IGF Progesterona P Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Pri	Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Factor de Trasformación de Crecimiento TGF Prolactina Pri	Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
	Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Necrosis Tumoral TNF Promedio (término estadístico) x	Factor de Trasformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
The state of the s	Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	X
Fosfatasas ácidas FAc Radioinmunoanálisis RIA	Fosfatasas ácidas	FAc	Radioinmunoanálisis	RIA

Abreviaturas Instrucciones a los autores

Fosfatasas alcalinas FAI Reacción de polimerasa en cadena PCR Globulina Trasportadora de Corticosteroides Globulina Trasportadora de Hormonas Saxuales SHBG Recien nacido RN Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas TBG Resonancia Magnética RN Grado Celsius PC RNA de Ribosomas RNA Gramo Segundo Ss RNA Menssjero RRNA Gramo Segundo Ss Witus de Inmunodeficiencia Humana VIH Semana Sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D3, Colecalciferol Vit D3 Sistema Nervioso Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, Subcutáneo Sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D2 Subcutáneo Sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Subcutáneo Sc 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona Tricoglobulina Tg 3,3,5-triyodotironina T3 Tricoglobulina Tg 3,3,5-triyodotironina T3 Tricoglobulina Tg 3,3,5-triyodotironina T3 Tricoglobulina Tq 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina T4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libre Td4 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 24,26-hidroxi-vitamina D3 24,26 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 25-DHD2 Organización Mundal de la Salud OMS Organización Mundal de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OMS Organización Panamericana de Endocrinología y Diabetes SOCHED	Término	Abreviatura	Término	Abreviatura
Globulina Trasportadora de Corticosteroides SHBG Revoluciones por minuto rpm Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales SHBG Reciên nacido RN Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas TBG Resonancia Magnética RM Grado Celsius °C RNA de Ribosomas rRNA Gramo g RNA Mensajero mRNA Segundo S Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH Semana sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D3, Colecalciferol VIT D3 Sistema Nervioso Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, 1,25 (OH)2 D2 Subcutáneo SS 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D2 Subcutáneo SS 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Tirotropina TG 3,3,5-triyodofironina T3 Tirotropina TG 3,3,5-triyodofironina T3 Tirotropina TG 4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libra TG 14 12-bidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-regocalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 24,25-dihidroxi-colecalciferol 250HD3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus vs		o Sigla		o Sigla
Globulina Trasportadora de Corticosteroides SHBG Revoluciones por minuto rpm Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales SHBG Reciên nacido RN Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas TBG Resonancia Magnética RM Grado Celsius °C RNA de Ribosomas rRNA Gramo g RNA Mensajero mRNA Segundo S Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH Semana sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D3, Colecalciferol VIT D3 Sistema Nervioso Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, 1,25 (OH)2 D2 Subcutáneo SS 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D2 Subcutáneo SS 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Tirotropina TG 3,3,5-triyodofironina T3 Tirotropina TG 3,3,5-triyodofironina T3 Tirotropina TG 4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libra TG 14 12-bidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-regocalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultradoleta UV 24,25-dihidroxi-colecalciferol 250HD3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus vs				
Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales SHBG Recién nacido RN Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas TBG Resonancia Magnética RM Grado Celsius C RNA de Ribosomas rRNA Gramo g RNA Mensajero mRNA Segundo s Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH Semana Sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome 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-vitamina D2, 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-volecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,5,3-triyodotironina T3 Tirortopina TSH 3,5-3-denosina monofosfato ciclico cAMP Tiroxina T74 17-hidroxi progesterona 170HP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 Ultravioleta UV 24-25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus vs	Fosfatasas alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas Grado Celsius Grado Celsius Grado Celsius Gramo Segundo Segundo Semana Sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida Silo Normal D2, Ergocalciferol Vit D3 Sistema Nervicos Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, 1,25 (DH)2 D2 Subcutáneo Scomatostatina SS 1,25-dihidroxi-regrocalciferol 1,25 (OH)2 D3 Subfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-regrocalciferol 1,25 (OH)2 D3 Subfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-regrocalciferol 1,25 (OH)2 D3 Subfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-rolecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Tirorgiobulina Tg 3,3,5'-trryodotironina T3 Tirorgiobulina T3 Tirorgiobulina T4 17-hidroxi progesterona T7 Tirotropina T5H 3/5-daenosina monofostato cíclico CAMP Tiroxina Libre T74L 25-hidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-tratamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-tratamina D3 250HD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 250 HD3 Unidad Internacional VN 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 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 250 HD3 Unidad Internacional VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VN 24,25-dihidroxi-colecalciferol	Globulina Trasportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Grado Celsius Camo g RNA de Ribosomas rRNA Gramo g RNA Mensajero mRNA Segundo S RNA Mensajero mRNA Segundo Sem Vitus de Immunodeficiencia Humana VIH Semana Sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome 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-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D2 Subcutianeo 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 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,3,3'-triyodotironina T3 Tiroglobulina Tg 3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa rT3 Tiroglopulina TSH 3,5'-adenosina monofosfato ciclico CAMP Tiroxina T4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tomografía Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Ultravioleta UV 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus Vs Abreviaturas de Instituciones American Diabetes Association ADA Instituto de Salud (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) OMS	Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Segundo s Virus de Inmunodeficiencia Humana VIH Semana sem Vitamina D2, Ergocalotierol Vit D2 Sindrome 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-vitamina D2, 1,25 (OH)2 D2 Subcutâneo 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 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,5,3'-triyodotironina T3 Tirodipolutina Tg 3,5'-adenosina monofosfato cíclico cAMP Tiroxina T5H 3,5'-adenosina monofosfato cíclico cAMP Tiroxina T4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD2 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal of de referencia VHS Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus vs Abreviaturas de Instituciones American Diabetes Association ADA Food and Drug Administration (EEUU) FDA Instituto de Salud (Chile) MiNSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Panamericana de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OMS	Globulina Trasportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Segundo s Wirus de Immuno deficiencia Humana VIH Semana sem Vitamina D2, Ergocalciterol Vit D2 Sindrome de Immuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D3, Colecalciterol Vit D3 Sindrome de Immuno Deficiencia Adquirida SIDA Vitamina D3, Colecalciterol Vit D3 Sistema Nervioso Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, 1,25 (OH)2 D2 Somatostatina SS 1,26-dihidroxi-ergocalciferol 1,26 (OH)2 D2 Subcutáneo sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,26-dihidroxi-olecalciferol 1,26 (OH)2 D3 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona T 3,3,3-triyodotironina T3 Tiroglobulina Tg 3,3,5-triyodotironina T3 Tiroglobulina Tg 3,3,5-triyodotironina, T3 reversa rT3 Tirotropina TSH 3,5-adenosina monofosfato ciclico cAMP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 250-HD2 Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 250-HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250-HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250-HD3 Ultravioleta UV 24,25-dihidroxi-vitamina D3 250-HD3 Ultravioleta UV 24,25-dihidroxi-colecalciferol 250-HD3 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 Valor Normal o de referencia VNS 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VNS 24,25-dihidroxi-colecalciferol 24,25 (OH)2 D3 Valor Normal o de referencia VNS VS	Grado Celsius	$^{\circ}C$	RNA de Ribosomas	rRNA
Semana sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome 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-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Subcutáneo sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sullato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,5,3-triyodotironina T3 Tirroglobulina T3 Tirroglobulina T5H 3;5-adenosina monofosfato cíclico cAMP Tiroxina T6H 3;5-adenosina monofosfato cíclico cAMP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografía Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-ergocalciferol 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 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 (EEUU) FDA Instituto de Salud Pública (Chile) ISP Ministerio de Salud Pública (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
Semana sem Vitamina D2, Ergocalciferol Vit D2 Sindrome 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-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Subcutáneo sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sullato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,5,3-triyodotironina T3 Tirroglobulina T3 Tirroglobulina T5H 3,5-adenosina monofosfato ciclico cAMP Tiroxina T6H 3,5-adenosina monofosfato ciclico cAMP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 250HD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-ergocalciferol 250HD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 250HD3 Ultrivaloreta UV 25-hidroxi-vitamina D3 250HD3 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 (EEUU) FDA Instituto de Salud Pública (Chile) ISP Ministerio de Salud Pública (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Sindrome de Inmuno Deficiencia Adquirida Sistema Nervioso Central SNC 1,25-dihidroxi-vitamina D2, 1,25 (OH)2 D2 Somatostatina SS 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 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 T Tioglobulina Tg 3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa TiToriopionia TSH Tiroxina T4 17-hidroxi progesterona T74 17-hidroxi progesterona T74 17-hidroxi progesterona T74 17-hidroxi-colecalciferol Trioxina Libre Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Unidad Internacional Ulu 24,25-dihidroxi-vitamina D3 24,25 (OH)2 D3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus Vs Abreviaturas de Instituciones American Diabetes Association ADA Food and Drug Administration (EEUU) Instituto de Salud (Chile) Ministerio de Salud (Chile) Ministerio de Salud (Chile) Ministerio de Salud (Chile) NiH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	_			
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-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T T Tirostopina Tg 3,5,3-triyodotironina T3 Tirorlopina T5H 3,5-'adenosina monofosfato ciclico cAMP Tiroxina T4 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libre T74L 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tomografia Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Unidad Internacional UV 24,25-dihidroxi-colecalciferol 25OHD3 Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus Vs Abreviaturas de Instituciones American Diabetes Association ADA Food and Drug Administration (EEUU) Instituto de Salud (Chile) Minssal Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS				
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 Tiroslobulina Tg 3,3,5-triyodotironina, T3 reversa 173 Tirotropina TSH 3,5-3-triyodotironina, T3 reversa 173 Tirotropina TSH 3,5-3-denosina monofosfato cíclico cAMP Tiroxina Libre T44 17-hidroxi progesterona 17OHP Tiroxina Libre T4L 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tomografía Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-vitamina D2 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Ultraviolad 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 (Chile) ISP Ministerio de Salud (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS				
Subcutáneo sc 1,25-dihidroxi-vitamina D3, 1,25 (OH)2 D3 Sultato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S 1,25-dihidroxi-colecalciferol 1,25 (OH)2 D3 Testosterona T 3,5,3'-triyodotironina T3 Tiroglobulina Tg 3,5,3'-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-vitamina D3 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-volacalciferol 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 Institulo 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		SS	,	
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona DHEA-S Testosterona T T 3,5,3*-triyodotironina T3 Tiroglobulina T5 Tirotropina T5H Tirotropina T6 Tirotropina T74 Tirotroxi progesterona T74 Tiroxina Libre T74 T25-hidroxi-vitamina D2 T25OHD2 Tuberculosis T8C	Subcutáneo	SC	_	
Testosterona T 3,5,3'-triyodotironina T3 Tiroglobulina Tg 3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa rT3 Tirotropina TSH 3',5'-adenosina monofosfato ciclico 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-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) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	
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-colecalciferol 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) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) NIH Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS		T	3,5,3'-triyodotironina	
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	Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
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 VIN 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	Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tomografía Axial Computarizada TAC 25-hidroxi-ergocalciferol 25OHD2 Tuberculosis TBC 25-hidroxi-vitamina D3 25OHD3 Ultravioleta UV 25-hidroxi-colecalciferol 25OHD3 Unidad Internacional IIU 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 Food and Drug Administration (EEUU) Instituto de Salud Pública (Chile) ISP Ministerio de Salud (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	170HP
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 Food and Drug Administration (EEUU) Instituto de Salud Pública (Chile) IISP Ministerio de Salud (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	250HD2
Ultravioleta Unidad Internacional Int	Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	250HD2
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 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	Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Valor Normal o de referencia VIN 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) Instituto de Salud Pública (Chile) ISP Ministerio de Salud (Chile) MINSAL Nacional Institute of Health (EEUU) Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica VHS Versus Vs Abreviaturas de Instituciones American Diabetes Association Food and Drug Administration (EEUU) 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	Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Versus 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	Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
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	Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
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	Versus	VS		
Food and Drug Administration (EEUU) 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	Abreviaturas de Instituciones			
Instituto de Salud Pública (Chile) Ministerio de Salud (Chile) Ministeri	American Diabetes Association	ADA		
Ministerio de Salud (Chile) Nacional Institute of Health (EEUU) Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Food and Drug Administration (EEUU)	FDA		
Nacional Institute of Health (EEUU) Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP		
Organización Mundial de la Salud OMS Organización Panamericana de la Salud OPS	Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL		
Organización Panamericana de la Salud OPS	Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH		
- 0	Organización Mundial de la Salud	OMS		
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes SOCHED	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.