Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Vol. 15 Nº 1
2022

Editorial
100 años de insulina
Francisco Pérez B.

Artículo Original
Carcinoma papilar tiroideo con invasión locorregional. Reporte de caso
Gabriela Mintegui R, Javier Rodríguez F, Andrea Cristian V, Ulises Parada M, Carolina Guarneri O, Beatriz Mendoza T.

Aumento de la lipocalina orosomucoide-1 (ORM1) en sujetos con Hiperaldosteronismo primario
Jorge Pérez L, María G. Ugarte S, Alejandra Tapia-Castillo, Gabriela Doberti D, Carlos Fardella B, Cristian Carvajal M.

Caso Clínico
Variante celulas altas de cancer papilar de tiroides. Reporte de casos
Carolina Guarneri O, Ulises Parada M, Gabriela Mintegui R, Ornela Rocha S, Andrea Cristiani V, Beatriz Mendoza T, Luis Cazabán C.

Tratamiento hormonal de la pedofilia. ¿Puede curar la pedofilia con la castración química?
Enzo Devoto C, Lucía Aravena C.

Artículo de Revisión
Lesiones cutáneas asociadas al uso de bombas de insulina y sistemas de monitoreo. Un problema desafiante
Francisca Eyzaguirre Croxatto

Ética, Humanismo y Sociedad
Cuatro esperanzas
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada
Perfil de elementos trazas e incidencia de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer colorectal: resultados del estudio de la cohorte EPIC-Postdam
Miguel Arredondo O, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Editorial
100 years of insulin
Francisco Pérez B.

Original Articles
Papillary thyroid carcinoma with locoregional invasion. Case report
Gabriela Mintegui R, Javier Rodríguez F, Andrea Cristian V, Ulises Parada M, Carolina Guarneri O, Beatriz Mendoza T.

Increase of lipocalin ORM1 in Primary Aldosteronism
Jorge Pérez L, María G. Ugarte S, Alejandra Tapia-Castillo, Gabriela Doberti D, Carlos Fardella B, Cristian Carvajal M.

Clinical Case
Tall Cell variant of papillary thyroid cancer. Case report
Carolina Guarneri O, Ulises Parada M, Gabriela Mintegui R, Ornela Rocha S, Andrea Cristiani V, Beatriz Mendoza T, Luis Cazabán C.

Pedophilia hormonal therapy. Can pedophilia be cured with chemical castration
Enzo Devoto C, Lucía Aravena C.

Review Article
Insulin pumps and glucose monitors related cutaneous lesions: a challenging problem
Francisca Eyzaguirre Croxatto

Ethics, Humanism and Society
Four Hopes
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature
Trace element profle and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPICPotsdam cohort study
Miguel Arredondo O, Gabriel Cavada Ch.

Instructions to authors

REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES • VOL. 15- Nº1 - 2022; 01-48.

Revista Chilena de
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
Fax: (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

Revista Chilena de
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.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Ethel Codner D.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr. Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alberto Maiz G.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Verónica Mericq G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Fernando Munizaga C.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. José Luis Santos M.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré	Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. Paulina Villaseca D.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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

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

Directorio 2021-2022

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

Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial
100 años de insulina
Francisco Pérez B.

Artículo Original
Carcinoma papilar tiroideo con invasión locorregional. Reporte de caso
Gabriela Mintegui R, Javier Rodríguez F, Andrea Cristian V, Ulises Parada M, Carolina Guarneri O, Beatriz Mendoza T.

Aumento de la lipocalina orosomucoide-1 (ORM1) en sujetos con Hiperaldosteronismo primario
Jorge Pérez L, María G. Ugarte S, Alejandra Tapia-Castillo, Gabriela Doberti D, Carlos Fardella B, Cristian Carvajal M.

Caso Clínico
Variante celulas altas de cancer papilar de tiroides. Reporte de casos
Carolina Guarneri O, Ulises Parada M, Gabriela Mintegui R, Ornela Rocha S, Andrea Cristiani V, Beatriz Mendoza T, Luis Cazabán C.

Tratamiento hormonal de la pedofilia. ¿Puede curar la pedofilia con la castración química?
Enzo Devoto C, Lucía Aravena C.

Artículo de Revisión
Lesiones cutáneas asociadas al uso de bombas de insulina y sistemas de monitoreo. Un problema desafiante
Francisca Eyzaguirre Croxatto

Ética, Humanismo y Sociedad
Cuatro esperanzas
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada
Perfil de elementos trazas e incidencia de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer colorectal: resultados del estudio de la cohorte EPIC-Postdam
Miguel Arredondo O, Gabriel Cavada Ch.

Instrucciones a los autores

Content

5 **Editorial**
100 years of insulin
Francisco Pérez B.

7 **Original Articles**
Papillary thyroid carcinoma with locoregional invasion. Case report
Gabriela Mintegui R, Javier Rodríguez F, Andrea Cristian V, Ulises Parada M, Carolina Guarneri O, Beatriz Mendoza T.

12 Increase of lipocalin ORM1 in Primary Aldosteronism
Jorge Pérez L, María G. Ugarte S, Alejandra Tapia-Castillo, Gabriela Doberti D, Carlos Fardella B, Cristian Carvajal M.

19 **Clinical Case**
Tall Cell variant of papillary thyroid cancer. Case report
Carolina Guarneri O, Ulises Parada M, Gabriela Mintegui R, Ornela Rocha S, Andrea Cristiani V, Beatriz Mendoza T, Luis Cazabán C.

23 Pedophilia hormonal therapy. Can pedophilia be cured with chemical castration
Enzo Devoto C, Lucía Aravena C.

29 **Review Article**
Insulin pumps and glucose monitors related cutaneous lesions: a challenging problem
Francisca Eyzaguirre Croxatto

35 **Ethics, Humanism and Society**
Four Hopes
José Carlos Bermejo

37 **Comments Outstanding Literature**
Trace element profle and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPICPotsdam cohort study
Miguel Arredondo O, Gabriel Cavada Ch.

39 **Instructions to authors**

100 años de la insulina

100 years of insulin

El 14 de noviembre recién pasado, se celebro el día mundial de la diabetes y este año 2021 tenía una consideración especial, la celebración de los 100 años de la insulina. Con más de 450 millones de diabéticos en el mundo, la mención especial a este centenario está más que justificada.

Cada día millones de diabéticos recurren a la inyección de insulina, la que les permite regular sus niveles de glucosa sanguínea y mantener un buen estatus metabólico, que se traduce en una mejor calidad de vida. Este centenario del descubrimiento de la insulina ha sido también descrito como el inicio de la revolución terapéutica que gatilló avances farmacológicos y generación de otros aislados proteícos fundamentales para la vida.

El registro histórico de casos de diabetes se pueden cifrar más allá de los 2000 años, con reportes que describían la sintomatología de los pacientes, sin posibilidad de cura.

Fue en el año 1921, cuando dos investigadores canadienses logran separar, aislar y caracterizar a la insulina desde preparaciones derivadas de páncreas provenientes de animales, un año después en 1922, Banting y Best lograban publicar este hallazgo. La obtención del Premio Nobel de Fisiología y Medicina que reconocía este trabajo llegó al poco tiempo, junto a otro cientifico (Richard Macleod).

La producción a escala de esta proteína se logró gracias a la unión de un consorcio europeo y otro de USA y su proceso de purificación, mejoramiento de vida útil y acción más prolongada se fue desarrollando en 10 años siguientes con los aportes sustanciales de Hagedorn, Jensen y Kraup.

Probablemente, la síntesis de insulina humana desarrollada por Zahn y Meienhofer en el año 1965 constituya un segundo gran hito en el curso natural del tratamiento de la diabetes. Este adelanto tecnológico, sin duda mejoró la acción potencial de las nuevas formulaciones, las cuales se siguen trabajando hasta nuestros dias.

Otro gran salto en esta historia, lo constituye su forma de aplicación. El desarrollo de sistemas amigables para el paciente, han hecho posible una mejor adherencia a la terapia y han facilitado la relación que tiene el paciente con el control de su enfermedad. Estas inyecciones de insulina, son en la actualidad uno de los principales desafíos de las ciencias biomédicas, que se han propuesto desarrollar nuevas formas de incoculación.

Uno de estos enfoques ha apuntado, con resultados modestos a la nanotecnología. El desarrollo y aplicación de técnicas como la microencapsulación, para formulaciones orales ha sido poco exitosa, pero no se ha descartado de plano su aplicación futura. La exploración de vías de aplicación intranasal, ha sido otro polo de desarrollo, con pobres resultados, sin embargo varios grupos de investigación siguen trabajando en mejorar y optimizar este sistema.

Ha sido un largo camino recorrido, miles de ensayos y contrapruebas que han valido el esfuerzo. La mejor calidad de vida de los diabéticos, no habría sido posible sin esta cadena de hechos virtuosos que se conmemoran con estos 100 años este año 2021.

Prof. Francisco Pérez
Editor Científico

ARTÍCULO ORIGINAL

Carcinoma papilar tiroideo con invasión locorregional. Reporte de caso

Gabriela Mintegui R[1], Javier Rodríguez F[2], Andrea Cristian V[3], Ulises Parada M[4], Carolina Guarneri O[5], Beatriz Mendoza T[6].*

Papillary thyroid carcinoma with locoregional invasion. Case report

Resumen: *El cáncer diferenciado de tiroides incluye el tipo papilar y folicular que representan más del 80% de los casos y tienen un excelente pronóstico. Existen varios subtipos histológicos y las variantes foliculares son probablemente las más comunes. La incidencia de cáncer papilar variante folicular ha ido en aumento. En un reporte de un solo centro, cerca del 40% de los cánceres papilares eran variantes foliculares[1]. El subtipo infiltrativo de la variante folicular presenta sectores que invaden el parénquima tiroideo no neoplásico y carece de una cápsula tumoral bien definida. Tiene un comportamiento biológico y un perfil molecular que es más similar al tumor papilar clásico[2]. Existen características clínicas y patológicas asociadas con riesgo más alto de recurrencia tumoral y mortalidad; entre ellos se describen el tamaño del tumor primario y la presencia de invasión de tejidos blandos[3]. En la invasión de estructuras adyacentes, los sitios más comprometidos incluyen los músculos pretiroideos, el nervio laríngeo recurrente, el esófago, la faringe, laringe y la tráquea. Además, puede haber otras estructuras involucradas como: la vena yugular interna, la arteria carótida y los nervios vago, frénico y espinal[4]. El compromiso de los ganglios linfáticos y la incidencia de metástasis ganglionares en adultos depende de la extensión de la cirugía. Entre los que se realizan una disección radical modificada del cuello, hasta el 80% tienen metástasis en los ganglios linfáticos y el 50% de ellas son microscópicas[5]. Clínicamente los tumores localmente avanzados cursan con disfonía, disfagia, disnea, tos o hemoptisis, pero la ausencia de síntomas no descarta la invasión local. Según las guías de la American Thyroid Association[6] son variables de mal pronóstico: la edad del paciente, el tamaño del tumor primario, la extensión extra tiroidea y la resección quirúrgica incompleta.*
Palabras clave: Carcinoma papilar tiroideo; Folicular; Invasión; Metástasis.

Abstract*: Differentiated thyroid cancer includes papillary and follicular types that represent more than 80% of cases and have an excellent prognosis. There are several histologic subtypes, and follicular variants are probably the most common. The incidence of papillary follicular variant cancer has been increasing. In a single-center report, about 40% of papillary cancers were follicular variants[1]. The infiltrative subtype of the follicular variant presents sectors that invade the non-neoplastic thyroid parenchyma and lacks a well-defined tumor capsule. It has a biological behavior and a molecular profile that is more similar to the classic papillary tumor[2]. There are clinical and pathological characteristics associated with a higher risk of tumor recurrence and mortality; These include the size of the primary tumor and the presence of soft tissue invasion[3]. In the invasion of adjacent structures, the most*

1 Médico Endocrinólogo, Profesora Adjunta, Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.
2 Médico Imagenólogo. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo-Uruguay.
3 Médico Anatomopatólogo, Profesora Adjunta Clínica de Anatomía Patológica. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo, Uruguay.
4 Médico Cirujano. Asistente Clínica Quirúrgica A. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo, Uruguay.
5 Médico Cirujano. Asistente Clínica Quirúrgica A. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo, Uruguay.
6 Médico Endocrinólogo, Profesora. Directora, Clínica de Endocrinología y Metabolismo del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia:
Gabriela Mintegui.
Dirección: Emilio Frugoni 1199, apto 601. CP. 11200
Montevideo, Uruguay.
Correo: gabymin92@gmail.com

No se recibió ayuda financiera.

Recibido: 01-07-2021
Aceptado: 04-10-2021

compromised sites include the pre-thyroid muscles, the recurrent laryngeal nerve, the esophagus, the pharynx, larynx and trachea. In addition, there may be other structures involved such as: the internal jugular vein, the carotid artery and the vagus, phrenic and spinal nerves[4]. The involvement of the lymph nodes and the incidence of lymph node metastases in adults depends on the extent of the surgery. Among those who undergo a modified radical neck dissection, up to 80% have lymph node metastases and 50% of them are microscopic[5]. Clinically locally advanced tumors present with dysphonia, dysphagia, dyspnea, cough, or hemoptysis, but the absence of symptoms does not rule out local invasion. According to the American Thyroid Association guidelines[6], there are variables with a poor prognosis: the age of the patient, the size of the primary tumor, the extra-thyroid extension, and incomplete surgical resection.
Keywords: Follicular; Invasion; Metastasis; Papillary thyroid carcinoma.

Introducción

Los cánceres de tiroides derivados del epitelio folicular incluyen cáncer papilar, folicular y anaplásico. Los tumores "papilar y folicular" se consideran cánceres diferenciados y generalmente se tratan de manera similar, a pesar de las numerosas diferencias biológicas y las distintas variantes[3].

La frecuencia de la extensión extra tiroidea para carcinomas bien diferenciados fluctúa entre un 6% y 13%[7]. En un estudio de Itoo, se clasificó la invasión extra tiroidea en dos tipos: invasión mínima (infiltración del músculo esternohioideo, tejidos blandos peri tiroideos o ambos) e invasión masiva (nervios laríngeos recurrentes, tráquea, esófago, vasos yugulares y tejidos blandos subcutáneos)[8].

Los tumores tiroideos pueden ser multicéntricos y éstos tiene un origen policlonal[9], ocurre en el 20-88% de los casos y asocian en su gran mayoría mutación BRAF, son raros en el tipo folicular y no se traduce en un peor pronóstico para la sobrevida[10].

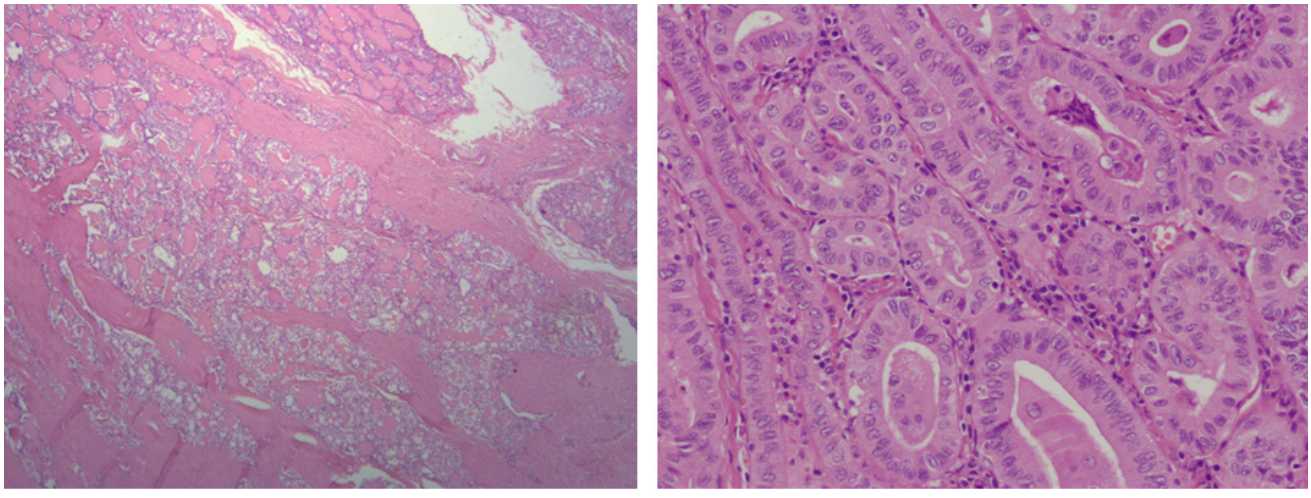
En cuanto a los elementos de pronóstico, el tamaño tumoral tiene relación con el desarrollo de metástasis a distancia: tumores menores de 2 cm, un 17%; de 2 a 4 cm, un 32%; de 4 a 6 cm, un 29% y mayores de 6 cm, un 73%[11].

El objetivo es mostrar el caso de un tumor de variante histológica frecuente y curso habitual indolente que tuvo un comportamiento clínico agresivo para la variante que resultó.

Presentación de caso

Mujer, 28 años sin antecedentes personales a destacar, que consultó por bocio multinodular de larga data con crecimiento progresivo en 9 años previos y siempre en eufunción clínica y paraclínica. Negó disnea, disfonía o disfagia. Al examen se vieron y se palparon múltiples nódulos tiroideos a derecha e izquierda y adenomegalias bilaterales (Figura 1). La ecografía de cuello mostró una glándula tiroides aumentada de tamaño (volumen 65 cc), contornos irregulares y deformados por la presencia de nódulos que sustituyen íntegramente el parénquima tiroideo, con abundante vascularización circundante y central. Múltiples adenopatías en cadena yugulocarotídea, muy parecidos ecoestructuralmente, a la tiroides y con importante vascularización periférica. Se destacaron por su tamaño, a derecha: en sectores II, III y IV de 35x25 mm, 27x14 mm y 22x15 mm de diámetro respectivamente. A izquierda: en sectores IV de 26x24 mm. Presentó eufunción tiroidea y valoración general normal. Se realizó punción citológica con aguja fina de nódulos tiroideos derecho e izquierdo y tumoraciones cervicales bilaterales y en todos los sitios de punción y el citograma fue de similares características. Se observó extendido constituido por sustancia coloide y placas de células tiroideas de mediana talla, en ocasiones con disposición pseudopapilar, con moderado grado de anisocariosis, nucléolo prominente, cromatina laxa, hendiduras y pseudoinclusiones nucleares. En las adenopatías no se observó remanente linfoide. En suma: carcinoma papilar de tiroides multicéntrico con adenopatías metastásicas. Ambas cuerdas vocales móviles en el preoperatorio. Se realizó en primera instancia tiroidectomía total, vaciamiento central y lateral derecho sin lograr extirpar todo el tumor por adherencia del mismo a la tráquea y nervio recurrente derecho. A las 24 horas se re intervino, se resecó el nervio laríngeo recurrente derecho y dos anillos traqueales y quedó con traqueotomía. Presentó un hipoparatiroidismo transitorio y a la semana se fue de alta sin complicaciones. La anatomía patológica mostró un carcinoma papilar variante folicular infiltrante con 10% de células altas, ocupó todo el lóbulo derecho, istmo y casi todo el lóbulo izquierdo y de 55 x 93 mm (Figura 2). La proliferación epitelial es atípica de patrón folicular, con menos de 1% de patrón papilar; evade la cápsula infiltrando el plano muscular. En suma: carcinoma papilar variante folicular infiltrante con 10% de células altas. Diez ganglios metastásicos de12, con evasión capsular de hasta 60 mm. La patología de la segunda cirugía: carcinoma papilar que infiltra tejido adiposo y muscular peri tiroideo, observándose filetes nerviosos (extensión extra tiroidea). En suma: carcinoma papilar convencional con contacta ampliamente con la tinta. La paciente no regresa a consulta y no se logra ubicar más.

Figura 1: Fotografía de cara anterior, anterolateral y lateral de cuello. Se observa el bocio multinodular y la presencia de varias tumoraciones a nivel de la glándula tiroides, así como otras imágenes nodulares que corresponden a metástasis del carcinoma.



A B

Figura 2: Microfotografía de glándula tiroides (HE). A. Microfotografía en aumento topográfico donde se aprecia la presencia de un patrón folicular con características citológicas de Carcinoma Papilar y un comportamiento infiltrativo. B. Área que muestra componente de células altas, que representaba un 10% de la neoplasia.

Discusión

En los últimos años se ha detectado un aumento de la incidencia de cáncer de tiroides de todos los tamaños[12]. La proporción de cáncer papilar entre mujeres y hombres es aproximadamente 2.5: 1 y la mayor parte de la preponderancia en mujeres ocurre durante los 40 y 50 años. A pesar del aumento de la incidencia de cáncer de tiroides, las tasas de mortalidad (0,5 por 100.000 hombres y mujeres por año) no han cambiado significativamente entre 2003 y 2012[13,14].

Según la clasificación de tumores endocrinos de la Organización Mundial de la Salud de 2017, las variantes foliculares del cáncer de tiroides papilar se sub clasifican como: infiltrativas o encapsuladas con invasión[14]. La variante infiltrante carece de una cápsula tumoral bien definida[2] y su comportamiento biológico es como el de carcinoma papilar y es probable que se presente con metástasis ganglionares[3].

El carcinoma tiroideo en algunas ocasiones puede invadir la vía aerodigestiva superior por extensión directa desde el tumor primitivo, o con menor frecuencia desde un ganglio metastásico paratraqueal. Los mecanismos propuestos de invasión cervico-visceral no están completamente aclarados, e incluyen la invasión desde el propio tumor hacia las estructuras

vecinas y la tráquea es el órgano que por vecindad que primero se afecta.

Los carcinomas papilares afectan la tráquea con mayor frecuencia que los foliculares y a diferencia de los carcinomas anaplásicos, es infrecuente que presenten metástasis pulmonares, por lo que se han asociado eventualmente con un mejor pronóstico[15].

La afección traqueal en ocasiones se presenta como un hallazgo intraoperatorio en pacientes asintomáticos. Frecuentemente, la lesión se identifica durante la cirugía y allí el cirujano debe definir la extensión del segmento traqueal a resecar como sucedió en este caso[16].

La tráquea, es invadida en forma directa en diferentes grados y va desde la afección limitada al pericondrio hasta la invasión que alcanza la mucosa y estrecha la luz[17].

Shin y cols sugirieron una clasificación para el carcinoma papilar que invade la tráquea en 5 etapas, que depende de la profundidad de invasión. En la etapa 0 el tumor permanece confinado a la glándula tiroides, en el estadio I el carcinoma se extiende a través de la capsula de la glándula, contactando el pericondrio, sin erosionar el cartílago ni invadir entre los anillos traqueales. En el estadio II, el carcinoma destruye el cartílago o invade entre los anillos cartilaginosos. En estadio III se extiende a través del cartílago o entre los anillos cartilaginosos en la lámina propia de la mucosa traqueal pero no invade o eleva la mucosa. En el estadio IV el tumor penetra el grosor total de la pared traqueal y se presenta en la tráquea como una ulceración o nódulos[18]. Describieron que los pacientes con etapa IV murieron con gran frecuencia de progresión de la enfermedad. Según ésta clasificación nuestra paciente tuvo un estadío III.

En el caso de la laringe, se invade por extensión directa a través del cartílago tiroides, por la membrana cricotiroidea o alrededor del cartílago tiroides. Los pacientes con invasión aislada de los músculos pretiroideos o el nervio laríngeo recurrente con la resección completa presentan buen control local y aceptable morbilidad[19].

La tomografía o resonancia nuclear magnética están indicadas cuando existen lesiones primarias grandes, lesiones que se introducen al estrecho superior del tórax, ante sospecha de invasión local por parálisis de cuerdas vocales, disfonía, disfagia, hemoptisis o disnea. También se indican cuando existen metástasis ganglionares cervicales, especialmente si son voluminosas, para descartar compromiso ganglionar mediastinal. La tomografía tiene la ventaja de su accesibilidad y menor costo. Si los hallazgos sugieren invasión traqueal se indica la traqueobroncoscopía[20]. En este caso tenía indicación formal de solicitarla, pero la paciente se negó a realizar.

Aunque el pronóstico del carcinoma diferenciado de tiroides es bueno, la invasión de la tráquea es un factor desfavorable. Así, la principal causa de muerte por carcinoma de tiroides es la obstrucción traqueal. El diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico con resección completa del tiroides y de las estructuras traqueales afectadas se asocian con un mejor pronóstico. También se ha señalado que los pacientes con invasión que alcanza mucosa tienen mal pronóstico[20].

Conclusiones

En casos localmente avanzados, una tomografía preoperatoria de cuello y tórax es importante para evaluar las cadenas ganglionares y optimizar la planificación quirúrgica.

Cuando el carcinoma tiroideo se presenta con invasión extra tiroidea aumenta cinco veces el riesgo de muerte. Se ha descrito que, si existe invasión de la tráquea, el esófago, los nervios laríngeos recurrentes o la médula espinal, puede causar morbilidad importante. Además, si esta invasión macroscópica de tejidos blandos es identificada en el examen clínico, en el intraoperatorio o en las imágenes conlleva un mayor riesgo de mortalidad[3].

Referencias

1. *Jung C, Little M, Lubin J, Brenner A, Wells S, Sigurdson A, et al. The increase in thyroid cancer incidence during the last four decades is accompanied by a high frequency of BRAF mutations and a sharp increase in RAS mutations. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99(2): 276-285.*
2. *Faquin W, Wong L, Afrogheh A, Ali S, Bishop J, Bongiovanni M, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Cancer Cytopathol. 2016; 124(3): 181-187.*
3. *Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. Mod Pathol. 2010; 23(9): 1191-1200.*
4. *Tuttle M, Ross D, Mulder J. Papillary thyroid cancer: Clinical features and prognosis. UpToDate (Acceso 27 de junio 2021).*
5. *Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. Am J Surg. 2000; 179(2): 86-91.*
6. *Randolph G, Duh Q, Heller K, LiVolsi V, Mandel S, Steward D, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. Thyroid. 2012; 22(11): 1144-1152.*
7. *Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1-133.*
8. *Brauckhoff M, Dralle H. Cervicovisceral resection in invasive thyroid tumors. Chirurg. 2009; 80(2): 88-98.*
9. *Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K et al. Minimal extrathyroid extension does not affect the relapse-free survival of patients with papillary thyroid carcinoma measuring 4 cm or less over the age of 45 years. Surg Today. 2006; 36(1): 12-18.*
10. *Shattuck T, Westra W, Larderson P, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. New Eng J Med. 2005; 352(23): 2406-2412.*
11. *Hay I, Grant C, Taylor W, McConahey W. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery. 1987; 102(6): 1088-1095.*
12. *Emerick G, Duh Q, Saperstein A, Burrow G, Clark O. Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma. Cancer. 1993; 72(11):3287-3295.*
13. *Lim H, Devesa S, Sosa J, Chequ D, Kitahara C. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. JAMA. 2017; 317(13): 1338-1348.*
14. *https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html (Acceso 27 de junio, 2021).*
15. *Lyod R, Osamura R, Klöppel G, Rosai J. En: WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10. ISBN 978-92-832-4493-6. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2017, p.65-88.*
16. *Torres Relucio J, Cases Viedma E, Padilla Alarcón J, Sanchis Aldás J. Arch Bronconeumol Carcinoma de tiroides con invasión traqueal: serie de cinco casos. (Thyroid carcinoma with tracheal invasion: a series of five cases). 2002; 38(11): 542-544.*

17. *Honings J, Stephen AE, Marres HA, Gaissert HA. The management of thyroid carcinoma invading the larynx or trachea. Laryngoscope. 2010; 120(4): 682-689.*
18. *Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. Hum Pathol. 1993; 24(8): 866-870.*
19. *Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laringotraqueal invasion by well differentiated papillary thyroid cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 123(5): 484-490.*
20. *Urhan M, Velioglu M, Rosenbaum J, Basu S, Alavi A. Cáncer de tiroides localmente avanzado. Imaging for the diagnosis of thyroid cancer. Expert Opin Med Diagn. 2009; 3(3): 237-249.*

ARTÍCULO ORIGINAL

Aumento de la lipocalina orosomucoide-1 (ORM1) en sujetos con Hiperaldosteronismo primario

Jorge Pérez L[1+], María G. Ugarte S[2+], Alejandra Tapia-Castillo[3], Gabriela Doberti D[4], Carlos Fardella B[5], Cristian Carvajal M[6].*

Increase of lipocalin ORM1 in Primary Aldosteronism

Resumen: *El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más común de hipertensión arterial secundaria. A pesar de la prevalencia del HAP (6-10%) y sus consecuencias, los mecanismos que median los efectos deletéreos renales y extrarenales originados por la aldosterona más allá de la hipertensión arterial (ej. inflamación renal, alteraciones cardiacas y disfunción vascular), siguen siendo poco conocidos. Estudios previos sugieren que el exceso de aldosterona aumentaría proteínas sensibles a la activación del receptor de mineralocorticoides (MR), como las lipocalinas LCN2 (NGAL) y ORM1. Objetivo: Determinar la concentración de las lipocalinas ORM1, NGAL y NGAL-MMP9 en sujetos HAP. Sujetos y Métodos: Estudio de cohorte transversal en sujetos adultos (similares en sexo, edad e IMC) separados en controles normotensos (CTL), hipertensos esenciales (HE) y con screening positivo de HAP (aldosterona ≥9 ng/dL y ARP < 1 ng/mL*h acorde a las guías internacionales de HAP). Se determinó la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), aldosterona plasmática, actividad renina plasmática (ARP) y la relación aldosterona / actividad de renina plasmática (ARR). Se determinó la concentración de NGAL, NGAL-MMP9 y ORM1 en suero por ELISA. Resultados: Detectamos mayores niveles de ORM1 en sujetos HAP. No se detectaron diferencias en NGAL ni NGAL-MMP9 entre los grupos. Detectamos una asociación positiva de ORM1 con ARP (rho= -0,407, p=0,012) y con ARR (rho= 0,380 p= 0,021). Conclusión: La mayor concentración de ORM1 en sujetos HAP y las asociaciones de ORM1 con aldosterona, ARP y ARR, proponen a esta proteína como un potencial biomarcador de HAP y de utilidad en el desarrollo de algoritmos diagnósticos de HAP.*
Palabras clave: Biomarcador; Hipertensión; Hiperaldosteronismo primario; ORM1.

Abstract: *Primary hyperaldosteronism (PA) is the most common cause of secondary hypertension. Despite the prevalence of PA (6-10%) and its consequences, the mechanisms that mediate the deleterious renal and extrarenal effects caused by aldosterone beyond arterial hypertension (eg renal inflammation, cardiac alterations and vascular dysfunction), remain barely known. Previous studies suggest that excess aldosterone would increase proteins sensitive to activation of the mineralocorticoid receptor (MR), such as lipocalins LCN2 (NGAL) and ORM1. Aim: To determine the concentration of the lipocalins ORM1, NGAL and NGAL-MMP9 in PA subjects. Subjects and Methods: Cross-sectional study in adult subjects (similar in sex, age and BMI) grouped as normotensive controls (CTL), essential hypertensive (HE) and subjects with positive PA screening (aldosterone ≥ 9 ng/dL and PRA <1 ng/mL*h, according to international PA guidelines). Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, plasma aldosterone, plasma renin activity (PRA), and plasma aldosterone renin ratio (ARR) were determined. The concentration of NGAL, NGAL-MMP9 and ORM1 in serum was determined by ELISA. Results: We detected higher levels*

1. Bioquímico, Laboratorio de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
2. Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.
3. Postdoctorante Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile.
4.Residente de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago Chile.
5. Profesor titular, Jefe del Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
6. Profesor Asociado, Jefe de Laboratorio de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: ccarvajm@uc.cl
Cristian A. Carvajal, PhD.
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Diagonal Paraguay 362, 4° piso.
Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.
+Ambos autores contribuyeron igualmente en el estudio.

Fuentes de financiamiento: Proyecto SOCHED 2019-09 y parcialmente por PROGRAMA ICM-ANID, ICN09_016; FONDECYT 1212006, 3200646, CONICYT-FONDEQUIP EQM150023, CETREN-UC.

Recibido: 03-09-2021
Aceptado: 05-11-2021

of ORM1 in PA subjects. No differences in NGAL or NGAL-MMP9 were detected between the groups. We detected a positive association of ORM1 with ARP (rho = -0.407, p < 0.05) and with ARR (rho = 0.380 p <0.05). Conclusion: The high levels of ORM1 in PA subjects and the associations of ORM1 with aldosterone, ARP and ARR, suggest ORM1 is a potential biomarker of PA, and useful in the development of a diagnostic algorithm for PA.
Key words: Biomarker; Hypertension; Primary aldosteronism; ORM1.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública que afecta a 1,39 mil millones de personas en el mundo con una prevalencia del 31,1% y 27,6% en Chile[1]. En el 80% de los casos, la etiología de la hipertensión es desconocida, sin embargo, entre un 5-15% de estos hipertensos esenciales (HE), tendrían un cuadro de HTA secundaria a desórdenes endocrinos[2]. Entre ellos, se identifica el hiperaldosteronismo primario (HAP), el cual es una patología del sistema endocrino que tiene una prevalencia aproximada del 10% en la población HE[3,4,5], y es la causa más frecuente de HTA secundaria. El HAP se caracteriza por una secreción inapropiada de aldosterona independiente de sus reguladores fisiológicos renina, angiotensina II y concentraciones de sodio[6]. El HAP es una condición patológica asociada a la activación del receptor mineralocorticoide (MR) por exceso de aldosterona circulante. Esta activación crónica del MR, aumenta el transporte de sodio y reabsorción de agua a nivel renal[7], provocando una expansión del volumen sanguíneo que conduce a la elevación de la presión arterial[8].

Actualmente el HAP se considera como una patología con un espectro fenotípico más amplio, donde es posible identificar formas subclínicas (incluyendo normotensos, correspondiente al 4% de los HAP), hasta fenotipos clínicos más severo o manifiestos con HTA, hipokalemia y una elevada razón aldosterona / actividad de renina plasmática (ARR)[9,10]. Los sujetos con HAP subclínico se caracterizan por no presentar manifestaciones clínicas evidentes (ej. presión arterial normal, normokalemia), sin embargo, tienen niveles renina suprimidos (<1 ng/ml*h) y elevación de aldosterona[10,11,12], lo que se observa con una elevación de la ARR. Si bien el uso de la ARR ha contribuido significativamente al ***screening*** de individuos con HAP[3], diversos factores como el género, la edad, etnicidad[13], fármacos[14], el método o técnica de laboratorio usado[15] y la variabilidad intra-sujeto[16], dificultan la correcta interpretación de este valor.

Junto con la importancia del diagnóstico de HAP por su asociación con aumento de la presión arterial, también se ha vuelto relevante debido a que altos niveles de aldosterona circulante presumen una activación excesiva del MR en tejidos extrarrenales, lo que produce efectos deletéreos independientes del aumento de presión arterial como inflamación, remodelamiento vascular y fibrosis, afectando al corazón[17], el endotelio vascular[18], el sistema inmune[19] y el tejido adiposo[20]. A pesar de la alta prevalencia del HAP, los mecanismos que median los efectos deletéreos renales y extrarrenales del aumento de aldosterona más allá de la HTA, siguen siendo poco conocidos.

Recientemente se reportó que la expresión de la proteína orosomucoide-1 (ORM1), conocida también como glicoproteína acida alfa-1 (AGP1)[21], podría estar regulada por elementos de la vía de regulación del MR[22,23], proponiéndola como un atractivo biomarcador de la activación mineralocorticoide. ORM1 es una proteína de fase aguda sintetizada principalmente en el hígado que previamente ha sido reportada como un factor de riesgo cardiovascular[24,25], y su expresión está bajo regulación tanto de citoquinas proinflamatorias (ej: TNF-α, interleucina (IL-1, IL-8, IL-11, IL-6) como de glucocorticoides[26,27].

Por otro lado, la proteína NGAL (***neutrophil gelatinase associated-lipocalin***)[28] es una glicoproteína perteneciente a la familia de las lipocalinas que participa en la regulación de variados procesos inflamatorios. NGAL es expresada en diferentes poblaciones celulares, incluyendo neutrófilos, riñones, endotelio, cardiomiocitos e hígado[28,29]. Esta proteína ha sido incluida como marcador en la evaluación de riesgo cardiovascular[30], por su alto valor predictivo de enfermedad renal en pacientes con insuficiencia cardiaca[31,32]. Estudios in vitro han demostrado un aumento en la expresión de NGAL en células cardiacas estimuladas con aldosterona y su expresión podría estar regulada por el MR[28,33]. NGAL es capaz de formar un complejo estable y biológicamente activo con la Metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9), la cual está encargada de la degradación de la matriz extracelular, con lo cual evita su degradación y prolonga su actividad[29]. El aumento del complejo NGAL-MM9 ha sido asociado positivamente con el daño cardiovascular[34].

En este sentido, el presente estudio busca evaluar la concentración de las lipocalinas ORM1, NGAL y el complejo NGAL-MMP9 en suero de sujetos HAP, para complementar y optimizar su diagnóstico.

Sujetos y Métodos

Se estudió una cohorte de 39 sujetos chilenos de similar estado socioeconómico y etnicidad, incluyendo sujetos de ambos sexos de entre 18-60 años. Todos los pacientes que participaron en el estudio firmaron un consentimiento informado de acuerdo con las guías de la Declaración de Helsinki y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, bajo el certificado de aprobación CECMedUC 190823001 y 200619004.

Se clasificó los participantes según sus características clínicas y bioquímicas en 3 grupos: sujetos controles (CTL), hipertensos esenciales (HE) y sujetos con ***screening*** positivo de hiperaldosteronismo primario (HAP), los cuales fueron similares en género, edad e índice de masa corporal (IMC).

Todos los sujetos tuvieron una dieta de sodio ***ad libitum*** y declararon no realizar ninguna dieta extrema en el mes del análisis, ni consumir productos a base de hierbas. Se excluyó a los sujetos con enfermedad renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus. Se excluyó además a aquellos que estuvieran bajo tratamiento de glucocorticoides o anticonceptivos orales debido a sus efectos en la producción de hormonas adrenales[14]. Dado que gran parte de los pacientes hipertensos podrían estar recibiendo medicación antihipertensiva que afecte el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) al momento del estudio, los antihipertensivos fueron reemplazados por amlodipino doxazosina por 15 días para el control de presión arterial.

Análisis Bioquímicos

Todos los sujetos del estudio cuentan con una ficha clínica donde se consignaron los datos más relevantes de la historia clínica y del examen físico. Se obtuvieron muestras de suero, plasma y orina. Se determinó la concentración de aldosterona en suero, actividad de renina plasmática (ARP), creatinuria, electrolitos plasmáticos y urinarios. La determinación de aldosterona y ARP se realizó mediante inmunoensayo utilizando kits comerciales (Coat-ACount Kit; Siemens, Los Ángeles, CA y DiaSorin, Stillwater, MN, respectivamente). La concentración de sodio y potasio en orina de 24 horas se evaluó mediante los métodos descritos previamente[35]. Todas las muestras de suero, plasma y orina se almacenaron a -80°C hasta el análisis.

Clasificación de los Sujetos

El grupo HAP se definió como sujetos con aldosterona en suero ≥ 9 ng/dL y ARP < 1 ng/mL*h acorde a las guías internacionales de HAP y la revisión de Vaidya et al[7,9]. El grupo HE se clasificó según las Guías Clínicas de Hipertensión Arterial del año 2017[36]. El grupo Control se conformó por sujetos normotensos con parámetros clínicos y bioquímicos normales[36].

Cuantificación de las proteínas ORM1 y NGAL

Las concentraciones de ORM1 se midieron mediante ELISA utilizando un kit comercial (DAGP00, R&D Systems, Inc, USA), al igual que las concentraciones de NGAL (DLCN20, R&D Systems, Inc, USA) y el complejo NGAL-MMP9 (DM9L20, R&D Systems, Inc, USA).

Datos y análisis estadísticos

Los datos de variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil (Q2[Q1-Q3]). La diferencia entre el número de hombres y mujeres por grupo fueron analizadas por el test de χ^2. La normalidad se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó el test de Kruskall-Wallis para análisis no paramétricos y un post test de Dunn. Todos los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa GraphPad Prism versión 9.0 y se consideró un $p < 0,05$ como significativo.

Resultados

El grupo control incluyó 13 sujetos, de los cuales 6 fueron hombres y 7 mujeres, el grupo HE incluyó 12 sujetos de los cuales 8 fueron hombres y 4 mujeres, y el grupo HAP incluyó 13 sujetos de los cuales 7 fueron hombres y 6 mujeres. En el grupo HAP, se observó mayor PAD (86 [76-95] vs 84 [81-91] vs 75 [71-76] mmHg, p= 0,0003) y PAS (141 [129-153] vs 134 [123-139] vs 116 [110-121] mm Hg, p= 0,0005) que el grupo HE y control respectivamente (Tabla 1). El grupo HAP mostró una mayor concentración de aldosterona que el grupo HE (12.7 [10.4-13.7] vs 8.0 [6.6-8.7] ng/dL, p= 0,0019) y el grupo control (12.7 [10.4-13.7] vs 8.4 [6.4-11.9] ng/dL, p= 0,0149) (Figura 1a). Por otro lado, la ARP fue menor en el grupo HAP que en el grupo HE (0.8 [0.5-1.0] vs 1.7 [1.3-2.5] ng/mL*h, p= 0,0001) y el grupo Control (0.8 [0.5-1.0] vs 1.7 [1.3-2.3] ng/mL*h, p= 0,0001) (Figura 1b). Cuando se comparó la ARR, se observó diferencias significativas entre el grupo HAP y el grupo HE (17.5 [13.1-20.1] vs 4.5 [3.0-6.3], p= 0,0001), y entre HAP y el grupo control (17.5 [13.1-20.1] vs 4.9 [3.1-7.0] p= 0,0001) (Figura 1c).

No se observó diferencias significativas en la concentración de electrolitos en sangre ni en muestras de orina de 24 horas, o de sus fracciones excretadas (Tabla 1).

Al determinar la concentración de la proteína ORM1 en suero se observó que el grupo HAP presentó una mayor concentración de ORM1 que el grupo HE (858,1 [59,2-1139] vs 62,5 [47,1-365,9] µg/mL, p= 0,01) y el grupo control (858,1 [59,2-1139] vs 88,0 [23,8-650,3] µg/mL, p= 0,0048) (Figura 2a).

No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de NGAL (Figura 2b) ni del complejo NGAL-MMP9 (Figura 2c) en suero entre los grupos de estudio.

Se realizó un estudio de asociación de la concentración de ORM1 en suero, con parámetros clínicos y bioquímicos de tamizaje de HAP (Aldo sterona, ARP y ARR). Se observó una asociación positiva entre la concentración de ORM1 y la concentración de aldosterona (rho=0,33, p=0,05) y ARR (rho= 0,380 p= 0,021) (Figura 3). Por otro lado, se detectó una asociación negativa entre concentración de ORM1 con la ARP (rho= -0,407, p=0,012) (Figura 3). No se observó asociaciones significativas entre la concentración de ORM1 con ninguna otra característica clínica ni bioquímica (Tabla 1). No se observaron asociaciones significativas entre la concentración de NGAL con los parámetros clínicos y bioquímicos de la tabla 1 ni con ORM1.

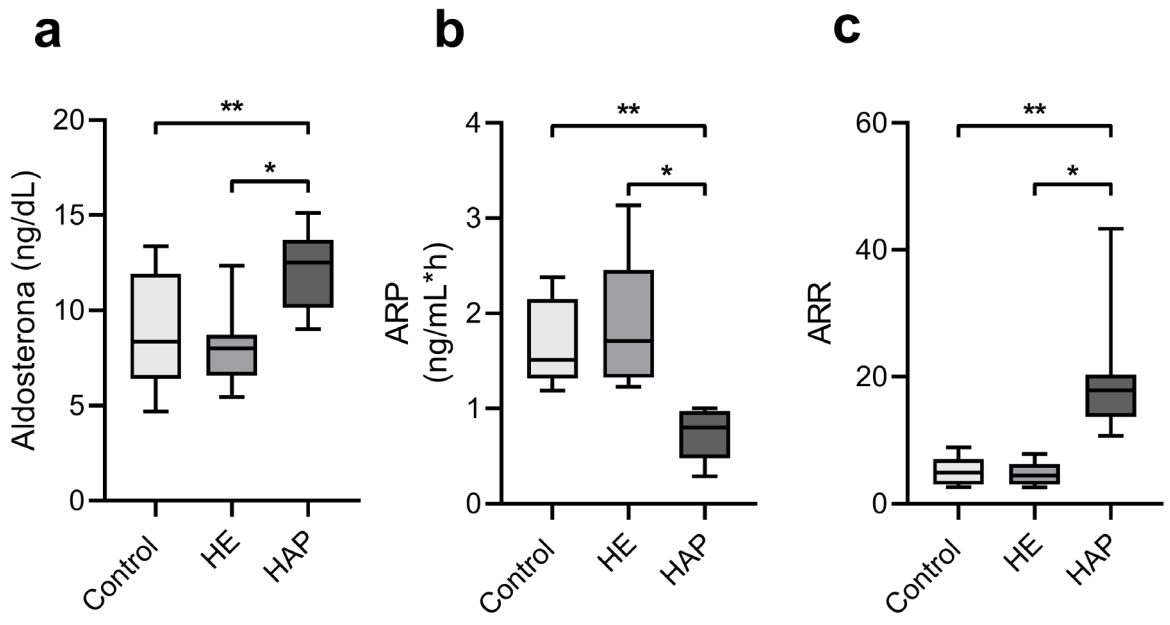


Figura 1: Parámetros bioquímicos relevantes en el screening de hiperaldosteronismo primario en grupos HAP, HE y controles normotensos. **a.** Concentración de aldosterona en suero de los grupos Control, HE y HAP. Se observó diferencias significativas entre el grupo HAP y el grupo HE y el grupo control. **b.** Actividad de renina plasmática de los grupos Control HE y HAP (ng/mL*h). La ARP disminuye en los sujetos HAP en comparación a los HE y el grupo Control. **c.** Razón aldosterona/actividad de renina plasmática de los grupos Control, HE y HA. Cuando se utiliza la razón entre aldosterona/ARP, las diferencias entre grupos son mayores que al utilizar cualquiera de estos 2 por separado, observándose diferencias significativas entre el grupo HAP y el grupo HE y el grupo Control. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartil [Q1-Q3]. *p< 0,05. **p< 0,01. ***p<0,0001. Análisis realizados mediante Kruskal-Wallis.

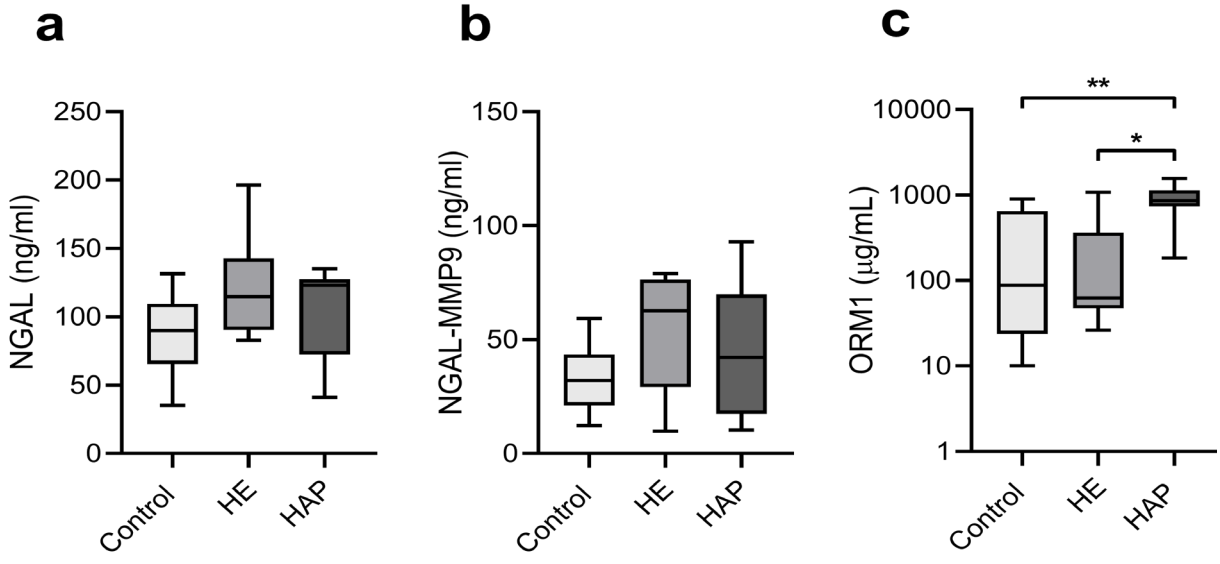


Figura 2: Concentración de NGAL, NGAL-MMP9 y ORM1 en suero en de sujetos HAP, HE y controles normotensos. **a.** Concentración sérica de NGAL en sujetos HAP, HE y Controles. No se observó diferencias significativas de la concentración de NGAL entre los grupos de estudio. Se observó un aumento significativo de la concentración de ORM1 en suero de sujetos HAP en comparación al grupo HE y Control. **b.** Concentración sérica del complejo NGAL-MMP9 en sujetos HAP, HE y Controles. **c.** Concentración sérica de ORM1 en sujetos HAP, HE y Controles expresado como log10. Se observó una relación similar a la concentración de NGAL libre, sin diferencias de la concentración de NGAL-MMP9 entre los grupos de estudio. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartil [Q1-Q3]. *p< 0,05. **p< 0,01. Análisis realizados mediante Kruskal-Wallis.

ARTÍCULO ORIGINAL

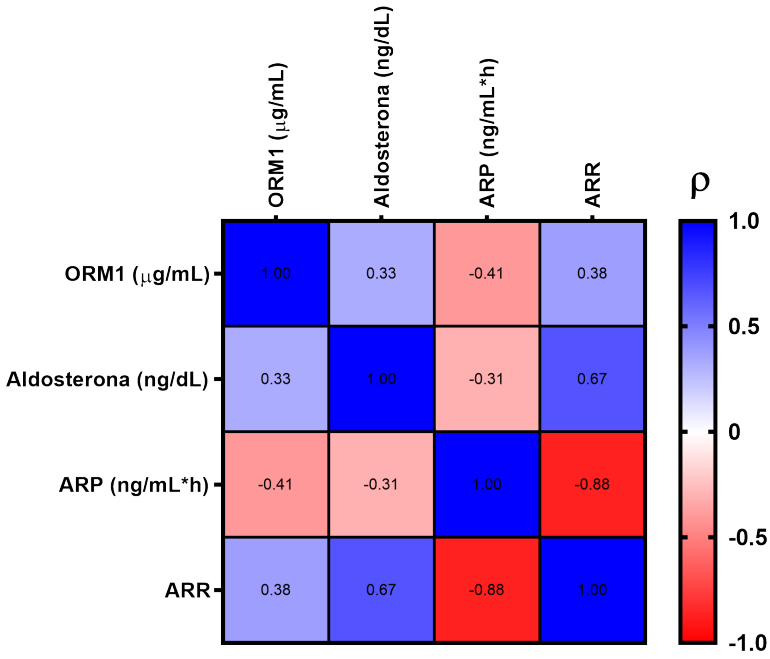


Figura 3: Mapa de calor de la asociación entre la concentración de ORM1, Aldosterona sérica, ARP y ARR en sujetos HAP, HE y controles normotensos. Las asociaciones positivas se reportan en tonalidades azules con el respectivo valor de ρ (rho) dentro de cada casilla. De igual forma se reportan las asociaciones negativas en tonalidades rojas. Se observó asociaciones significativas entre la concentración sérica de ORM1 con las 3 variables bioquímicas más relevantes en el screening de HAP. Todos los estudios de asociación se realizaron mediante el test de Spearman para variables no paramétricas, $p < 0,05$.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los sujetos según grupo.

	CONTROL	HE	HAP
N	14	12	13
Edad (años)	37 [28-47]	39 [29-47]	48 [37-53]
Hombres (%)	46	67	54
IMC (kg/m^2)	26 [25-28]	28 [25-30]	28 [26-29]
PAS (mmHg)	116 [110-121]	134 [123-139]	141 [129-153][a,b]
PAD (mmHg)	75 [71-76]	84 [81-91]	86 [76-95][a,b]
Aldosterona sérica (ng/dL)	8.4 [6.4-11.9]	8.0 [6.6-8.7]	12.7 [10.4-13.7][a,b]
ARP (ng/mL*h)	1.7 [1.3-2.3]	1.7 [1.3-2.5]	0.8 [0.5-1.0][a,b]
ARR	4.9 [3.1-7.0]	4.5 [3.0-6.3]	17.5 [13.1-20.1][a,b]
Sodio sérico (mEq/L)	140 [139-141]	141 [140-142]	140 [139-141]
Potasio sérico (mEq/L)	4.1 [3.9-4.4]	4.2 [3.9-4.5]	4.2 [3.9-4.4]
Sodio urinario (mEq/24 h)	133 [80-198]	162 [120-222]	120 [96-195]
Potasio urinario (mEq/24 h)	44 [27-59]	52 [42-66]	53 [42-72]
FEK 24 (%)	7.2 [5.6-8.2]	7.9 [5.1-9.3]	8.0 [7.4-8.7]

Tabla resumen de parámetros clínicos y bioquímicos relevantes en el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario de los 39 sujetos que comprende el estudio, clasificados en 3 grupos de individuos normotensos sanos (Control), Hipertensos esenciales (HE) y con ***screening*** positivo de hiperaldosteronismo primario (HAP). Los datos se presentan como mediana y rango intercuartil [Q1-Q3]. PAS: Presión Sistólica; PAD: Presión Diastólica; ARP: Actividad de renina plasmática; ARR: Razón Aldosterona/ARP; FEK: Fracción Excretada de Potasio. a Diferente del grupo control. b Diferente del grupo HE. Análisis realizados mediante Kruskal-Wallis, $p < 0,05$ y prueba de $\chi 2$, $p < 0,05$.

Discusión

En el presente estudio, se evaluó la concentración de las lipocalinas ORM1, NGAL y el complejo NGAL-MMP9 en suero como potenciales biomarcadores de sospecha diagnóstica de HAP. En ellos observamos una mayor concentración de ORM1 en suero en comparación con el grupo HE y Control (Figura 2a). Además, demostramos por primera vez una asociación positiva entre la concentración de ORM1 y la aldosterona plasmática, y también una asociación negativa con ARP (Figura 3). Ambos resultados son consistentes con la sospecha clínica de HAP, el cual estaría asociado a un mayor estado inflamatorio y a una activación de MR. A la fecha no existen publicaciones que asocien a ORM1 con parámetros bioquímicos de tamizaje de HAP. En este sentido, la diferencia de concentración de ORM1 entre los sujetos HAP vs HE (Figura 2) y su asociación con aldosterona, ARP y la ARR (Figura 3) incluso utilizando un tamizaje "permisivo" de HAP[9], sugiere que la medición de esta proteína en sangre podría ser útil en la sospecha diagnóstica de HAP tanto clínica como subclínica (ej. en ausencia de aumento de la presión arterial o HTA).

Recientemente demostramos el aumento de ORM1 en vesículas extracelulares urinarias en sujetos con HAP mediante análisis proteómicos[21]. Los resultados del presente estudio son concordantes con ese reporte, sugiriendo que la medición de ORM1 tanto en suero como en EVs podría ser candidato como biomarcador temprano de HAP. ORM1 es una proteína de fase aguda asociada a riesgo cardiovascular, cuyo aumento en circulación se ha reportado en varias enfermedades[37,38,39]. Junto con ello, se ha descrito que el promotor del gen de ORM1 contiene regiones de unión a elementos regulatorios de la vía mineralocorticoide como MRE y Sp1[22,40] y que su expresión disminuye en presencia de antagonistas del MR como espironolactona[41], sugiriendo que ORM1 podría ser un interesante biomarcador subrogado ("***surrogate biomarker***") de la activación mineralocorticoide.

Similar a lo comentado para ORM1, diversos autores han reportado la proteína NGAL como un marcador de daño renal[33,42,43,44,45] y un potencial marcador de la actividad mineralocorticoide[33,46]. En el presente estudio, no se observó diferencias significativas en la concentración sérica de NGAL ni NGAL-MMP9 entre los sujetos HAP, HE y Controles (Figura 2b y 2c). Como tampoco se observaron asociaciones significativas con variables críticas de HAP, como aldosterona, ARP y la ARR. Estudios previos han reportado que el promotor del gen de NGAL contienen regiones que son capaces de unirse al MR y que la expresión de NGAL estaría regulada por este receptor[33]. Sin embargo, otros factores estarían involucrados en la regulación de los niveles de NGAL, tal como el factor nuclear Kappa-B (NF-kB)[47]. Reportes previos han descrito una regulación antagónica a nivel transcripcional entre MR y NF-kB[48], y cómo el desbalance entre estos dos factores (especialmente a nivel cardiaco) puede alterar la expresión de NGAL, reflejando que la regulación en los niveles plasmáticos de esta proteína sería compleja [33]. En esta misma publicación, el equipo de Laouche et al, observó que la infusión directa de aldosterona en murinos es incapaz de aumentar los niveles circulantes de NGAL, puesto que el incremento en los niveles de esta proteína sólo ocurre en ratones sometidos a nefrectomía, infusión de aldosterona y dieta rica en sal (NAS "***challenge***")[33]. Otro reporte por Sun et al. revela que el tejido adiposo visceral sería también importante en los niveles y efectos de NGAL circulante en condiciones fisiopatológicas[49]. Basados en estos reportes, sugerimos que el aumento de NGAL y NGAL-MMP9 en sujetos con identificados como HAP puede ser multifactorial y su rol como potencial biomarcador en formas subclínicas de HAP es discutible. La exploración a futuro de los niveles de NGAL total podrían revelar quizás alguna asociación.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se debe considerar que ninguno de los sujetos clasificados como HAP cuenta con una prueba confirmatoria, ya sea de sobrecarga salina, captopril o fludrocortisona, lo cual sería interesante evaluar a futuro en esta u otra cohorte de sujetos.

En conclusión, reportamos una mayor concentración de ORM1 circulante en sujetos con screening positivo de HAP, lo que concuerda con lo observado previamente en vesículas extracelulares urinarias[21] y modelos animales de HAP. La asociación de ORM1 con parámetros bioquímicos de tamizaje de HAP, apoyan la utilidad de ORM1 en el desarrollo de un algoritmo diagnóstico de formas clínicas y subclínicas de HAP.

Referencias

1. *MINSAL. MdS. Primeros resultados Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Departamento de Epidemiología, División de Planificación Sanitaria, Subsecretaría de Salud Pública. 2017.*
2 *Pappachan JM and Buch HN. Endocrine Hypertension: A Practical Approach. Adv Exp Med Biol. 2017; 956: 215-237.*
3. *Mulatero P, Stowasser M, Loh K-C, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 89: 1045-1050.*
4. *Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero Jn, et al. Primary Aldosteronism and Hypertensive Disease. Hypertension. 2003; 42: 161-165.*
5. *Funder JW. Primary Aldosteronism: The Next Five Years. Horm Metab Res. 2017; 49: 977-983.*
6. *Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Obermayer-Pietsch B, Pieber TR. Aldosterone and arterial hypertension. Nat Rev Endocrinol. 2010; 6: 83-93.*
7. *Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101: 1889-1916.*
8. *Jackson RV, Lafferty A, Torpy DJ, Stratakis C. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. Ann N Y Acad Sci. 2002; 970: 77-88.*
9. *Vaidya A, Mulatero P, Baudrand R, Adler GK. The Expanding Spectrum of Primary Aldosteronism: Implications for Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. Endocr Rev. 2018; 39: 1057-1088.*
10. *Brown JM, Robinson-Cohen C, Luque-Fernandez MA, Allison MA, Baudrand R, Ix JH, et al. The Spectrum of Subclinical Primary Aldosteronism and Incident Hypertension: A Cohort Study. Annals of internal medicine. 2017; 167: 630-641.*
11. *Ito Y, Takeda R, Takeda Y. Subclinical primary aldosteronism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26: 485-495.*
12. *Stavropoulos K, Imprialos K, Papademetriou V, Faselis C, Tsioufis K, Dimitriadis K, et al. Primary Aldosteronism: Novel Insights. Curr Hypertens Rev. 2020; 16: 19-23.*
13. *Ahmed KS, Bogdanet D, Abadi S, Dineen R, Boran G, Woods CP, et al. Rates of abnormal aldosterone/renin ratio in African-origin compared to European-origin patients: A retrospective study. Clin Endocrinol (Oxf). 2019; 90: 528-533.*
14. *Eisenhofer G, Peitzsch M, Kaden D, Langton K, Pamporaki C, Masjkur J, et al. Reference intervals for plasma concentrations of adrenal steroids*

ARTÍCULO ORIGINAL

measured by LC-MS/MS: Impact of gender, age, oral contraceptives, body mass index and blood pressure status. Clin Chim Acta. 2017; 470: 115-124.

15. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH, et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. Ann Intern Med. 2020; 173: 10-20.
16. Yozamp N, Hundemer GL, Moussa M, Underhill J, Fudim T, Sacks B, et al. Intraindividual Variability of Aldosterone Concentrations in Primary Aldosteronism: Implications for Case Detection. Hypertension. 2021; 77: 891-899.
17. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Kawashima A, Takeda Y, Yoneda T, et al. Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism. Hypertension. 2020; 75: 1475-1482.
18. McCurley A, Jaffe IZ. Mineralocorticoid receptors in vascular function and disease. Molecular and cellular endocrinology. 2012; 350: 256-265.
19. Gomez-Sanchez EP. Mineralocorticoid receptors in the brain and cardiovascular regulation: minority rule? Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2011; 22: 179-187.
20. Schutten MT, Houben AJ, de Leeuw PW, Stehouwer CD. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. Physiology (Bethesda). 2017; 32: 197-209.
21. Barros ER, Rigalli JP, Tapia-Castillo A, Vecchiola A, Young MJ, Hoenderop JGJ, et al. Proteomic Profile of Urinary Extracellular Vesicles Identifies AGP1 as a Potential Biomarker of Primary Aldosteronism. Endocrinology. 2021; 162.
22. Maiyar AC, Phu PT, Huang AJ, Firestone GL. Repression of glucocorticoid receptor transactivation and DNA binding of a glucocorticoid response element within the serum/glucocorticoid-inducible protein kinase (sgk) gene promoter by the p53 tumor suppressor protein. Mol Endocrinol. 1997; 11: 312-329.
23. Kolla V, Robertson NM, Litwack G. Identification of a mineralocorticoid/glucocorticoid response element in the human Na/K ATPase alpha1 gene promoter. Biochem Biophys Res Commun. 1999; 266: 5-14.
24. Berntsson J, Östling G, Persson M, Smith JG, Hedblad B, Engström G. Orosomucoid, Carotid Plaque, and Incidence of Stroke. Stroke. 2016; 47: 1858-1863.
25. Fejes-Tóth G and Náray-Fejes-Tóth A. Early aldosterone-regulated genes in cardiomyocytes: clues to cardiac remodeling? Endocrinology. 2007; 148: 1502-1510.
26. Hochepied T, Berger FG, Baumann H and Libert C. Alpha(1)-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. Cytokine Growth Factor Rev. 2003; 14: 25-34.
27. Luo Z, Lei H, Sun Y, Liu X, Su DF. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. J Physiol Biochem. 2015; 71: 329-340.
28. Buonafine M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. Clinical science (London, England: 1979). 2018; 132: 909-923.
29. Cheng JM, Akkerhuis KM, Meilhac O, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, et al. Circulating osteoglycin and NGAL/MMP9 complex concentrations predict 1-year major adverse cardiovascular events after coronary angiography. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34: 1078-1084.
30. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014; 129: S49-73.
31. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, et al. Comparison of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Versus B-Type Natriuretic Peptide and Cystatin C to Predict Early Acute Kidney Injury and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. The American journal of cardiology. 2015; 116: 104-11.
32. Kshirsagar AV, Coresh J, Brancati F and Colindres RE. Ankle brachial index independently predicts early kidney disease. Ren Fail. 2004; 26: 433-443.
33. Latouche C, El Moghrabi S, Messaoudi S, Nguyen Dinh Cat A, Hernandez-Diaz I, Alvarez de la Rosa D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a novel mineralocorticoid target in the cardiovascular system. Hypertension. 2012; 59: 966-972.
34. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26: 136-142.
35. Campino C, Hill C, Baudrand R, Martínez-Aguayo A, Aglony M, Carrasco CA, et al. Usefulness and Pitfalls in Sodium Intake Estimation: Comparison of Dietary Assessment and Urinary Excretion in Chilean Children and Adults. Am J Hypertens. 2016; 29: 1212-1217.
36. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018; 71: e13-e115.
37. Gornik O, Lauc G. Glycosylation of serum proteins in inflammatory diseases. Dis Markers. 2008; 25: 267-278.
38. Turner GA. N-glycosylation of serum proteins in disease and its investigation using lectins. Clin Chim Acta. 1992; 208: 149-171.
39. Kuroda Y, Kita Y, Shibukawa A, Nakagawa T. Role of biantennary glycans and genetic variants of human alpha1-acid glycoprotein in enantioselective binding of basic drugs as studied by high performance frontal analysis/capillary electrophoresis. Pharm Res. 2001; 18: 389-393.
40. Alam T, An MR, Mifflin RC, Hsieh CC, Ge X, Papaconstantinou J. transactivation of the alpha 1-acid glycoprotein gene acute phase responsive element by multiple isoforms of C/EBP and glucocorticoid receptor. The Journal of biological chemistry. 1993; 268: 15681-1568.
41. Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R, El Moghrabi S, Messaoudi S, Alvarez de la Rosa D, et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. PLoS One. 2013; 8: e73737.
42. Mao S, Jiang T, Shang G, Wu Z, Zhang N. Increased expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin receptor by interleukin-1β in human mesangial cells via MAPK/ERK activation. Int J Mol Med. 2011; 27: 555-560.
43. Bolignano D, Donato V, Coppolino G, Campo S, Buemi A, Lacquaniti A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. Am J Kidney Dis. 2008; 52: 595-605.
44. Lalanne A, Beaudeux JL, Bernard MA. NGAL: a biomarker of acute and chronic renal dysfunction. Ann Biol Clin (Paris). 2011; 69: 629-636.
45. Rhee H, Shin N, Shin MJ, Yang BY, Kim IY, Song SH, et al. High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin A nephropathy. Korean J Intern Med. 2015; 30: 354-361.
46. Tarjus A, Martinez-Martinez E, Amador C, Latouche C, El Moghrabi S, Berger T, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, a Novel Mineralocorticoid Biotarget, Mediates Vascular Profibrotic Effects of Mineralocorticoids. Hypertension. 2015; 66: 158-166.
47. Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor-kappaB. Am J Pathol. 2006; 169: 2245-2253.
48. Kolla V and Litwack G. Inhibition of mineralocorticoid-mediated transcription by NF-kappaB. Arch Biochem Biophys. 2000; 383: 38-45.
49. Sun WY, Bai B, Luo C, Yang K, Li D, Wu D, et al. Lipocalin-2 derived from adipose tissue mediates aldosterone-induced renal injury. JCI Insight. 2018; 3: e120196.

CASO CLÍNICO

Variante celulas altas de cancer papilar de tiroides. Reporte de casos

Carolina Guarneri O[1], Ulises Parada M[1], Gabriela Mintegui R[2], Ornela Rocha S[3], Andrea Cristiani V[4], Beatriz Mendoza T[2], Luis Cazabán C[1].

Tall Cell variant of papillary thyroid cancer. Case report

Resumen: *El cáncer papilar constituye aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer de tiroides y el 85% de los tumores diferenciados. La variante de células altas representa el 1,3 al 12% del cáncer papilar siendo la variante agresiva más común de estos tumores. Posee un comportamiento agresivo, con mayor incidencia de invasión extratiroidea, linfovascular y metástasis a distancia, responsables de tasas de recurrencia más altas y peor pronóstico. Los casos aquí reportados reflejan las características que hacen sospechar mayor agresividad tumoral, desde el diagnóstico. Describimos dos pacientes de sexo femenino, entre 40 y 50 años, con historia de corta evolución, cuya presentación fue con síntomas de compresión locorregional y adenopatías metastásicas en cuello. Con hallazgos ecográficos e intraoperatorios de relevancia en cuanto la agresividad tumoral que hicieron sospechar la presencia de una variante agresiva del cáncer papilar. La histopatología de la variante de células altas posee una base molecular diferente respecto al papilar clásico que le confiere mayor morbi-mortalidad, constituyendo un factor de pronóstico independiente para la recurrencia. El tratamiento quirúrgico es la tiroidectomía total con vaciamiento profiláctico de los ganglios linfáticos centrales y eventualmente vaciamiento lateral de cuello según valoración preoperatoria, con posterior ablación postoperatoria de restos tiroideos mediante yodo radiactivo.*
Palabras clave: Cáncer de tiroides agresivo; Cáncer papilar de tiroides; Recurrencia; Tratamiento; Variante a células altas.

Abstract: *Papillary cancer constitutes approximately 80% of all thyroid cancer cases and 85% of differentiated tumors. The tall cell variant represents 1.3 to 12% of papillary cancers, being the most common aggressive variant of these tumors. It has an aggressive behavior, showing a higher incidence of extrathyroid and lymphovascular invasion and distant metastasis, responsible for higher recurrence rates and a worse prognosis. The cases reported here reflect characteristics that make us suspect tumor aggressiveness. These are female patients, between 40 and 70 years old, with a history of short evolution. They present locoregional symptoms or metastatic adenopathies, with ultrasound and intraoperative findings of relevance in terms of tumor aggressiveness that led to the suspicion of the presence of an aggressive variant of papillary cancer. The histopathology of the tall cell variant has a different molecular basis that confers its own morbidity and mortality, being an independent prognostic factor for recurrence. Total thyroidectomy is recommended with prophylactic dissection of the central lymph nodes and eventually lateral neck dissection according to preoperative evaluation followed by postoperative ablation with radioactive iodine.*
Keywords: Aggresive thyroid cancer; Papillary thyroid cancer; Recurrence; Tall cell variant; Treatment.

1. Cirujano. Clínica Quirúrgica "A". Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
2. Endocrinóloga. Clínica de Endocrinología y Metabolismo. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
3. Residente. Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay
4. Anatomo patóloga. Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia: Carolina Guarneri O
carolaguarneri@gmail.com

Recibido: 17-09-2021
Aceptado: 05-11-2021

CASO CLÍNICO

Introducción

El cáncer diferenciado de tiroides representa el 90% de todos los tipos de cáncer tiroideos[1]. El cáncer papilar (CP) constituye aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer de tiroides y el 85% de los tumores diferenciados[2]. En general los CP se asocian a buena supervivencia, baja tasa de invasión local, recidivas o metástasis. Sin embargo, algunas variantes de éstos pueden comportarse de manera más agresiva con características clínicas, patológicas y moleculares propias. Estos subtipos histológicos se consideran según la American Thyroid Association (ATA) de mayor riesgo de recurrencia, metástasis y en algunas oportunidades con baja respuesta al tratamiento con radioyodo[3]. Entre las variantes más agresivas de CP se encuentran la esclerosante difusa, células altas, células columnares, patrón sólido y la de células prominentes en forma de tachuela[4,5]. La variante de células altas (VCA) se define como tal cuando éstas representan al menos el 30-50% del universo celular del tumor, siendo sus células al menos dos veces más altas que anchas, con abundante citoplasma eosinofílico[6].

El objetivo es presentar tres casos clínicos de la variante a células altas, con similar manifestación clínica y hallazgos intraoperatorios cuya presentación hizo sospechar desde el inicio una variante agresiva.

Casos clinicos

Caso 1: Mujer, 39 años. Sana. Consulta por tumoración de cuello de meses de evolución. Presenta disfagia para sólidos, intermitente sin elementos de organicidad y episodios de disfonía, en eutiroidismo. Al examen buen estado general, nódulo palpable a izquierda, solidario al eje central de cuello, de 3 cm. Ecografía tiroidea que informa nódulo sólido, de 26x13 mm, hipoecogénico, heterogéneo con calcificaciones de 1-3 mm. Vascularización peri e intranodular. Adenomegalias cervicales bilaterales con pérdida del hilio graso, heterogéneas con calcificaciones. EUTIRADS[5,7]. Punción aspiración aguja fina (PAAF) BETHESDA VI, adenopatías positivas. Se realiza tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral de cuello sin complicaciones. Del intraoperatorio se destaca tejido de aspecto fibrótico que retrae el recurrente izquierdo (Figura 1) y grueso componente fibrótico que engloba la vena yugular interna homolateral la cual se liga y reseca ante eventual compromiso tumoral. Respecto al informe anatomopatológico: carcinoma papilar multifocal con 40% de células de morfología tipo células altas. Áreas de efracción capsular con compromiso del tejido adiposo peritiroideo sin compromiso de la vena yugular.

Caso 2: Mujer, 49 años, sin antecedentes patológicos a destacar. Ingresa por cuadro de tres meses de evolución por tumoración de cuello de crecimiento rápido, dolorosa, acompañada por disfonía, en eutiroidismo. Al examen se destaca: nódulo en lóbulo tiroideo derecho, de 4 cm, firme. Ecografía que mostró glándula tiroides aumentada a expensas del lóbulo derecho, con nódulo sólido, de 34x29 mm, heterogéneo, con sectores marcadamente hipoecogénicos y microcalcificaciones. Sin claro plano graso de separación del nódulo con músculos infrahioideos a derecha, pero si del paquete vascular. No adenomegalias cervicales. EUTIRADS5. PAAF Bethesda VI. De la valoración preoperatoria se destaca parálisis de cuerda vocal derecha, con buena luz glótica. Se realizó tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral derecho. Del procedimiento quirúrgico se destaca presencia de invasión de músculos infrahioideos, recurrente derecho y músculo liso de esófago y faringe. La anatomía patológica informó carcinoma predominantemente papilar, compuesto en 60% por células de 3 a 4 veces mayor altura que ancho. (Figura 2) A nivel de la cápsula efracción capsular con invasión perineural; la lesión contacta con el margen cruento.

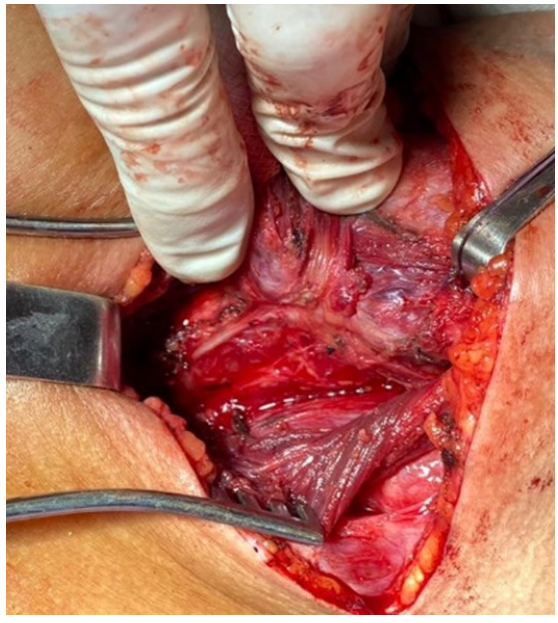


Figura 1: Se evidencia lóbulo tiroideo rebatido medialmente con importante retracción recurrencial por fibrosis.

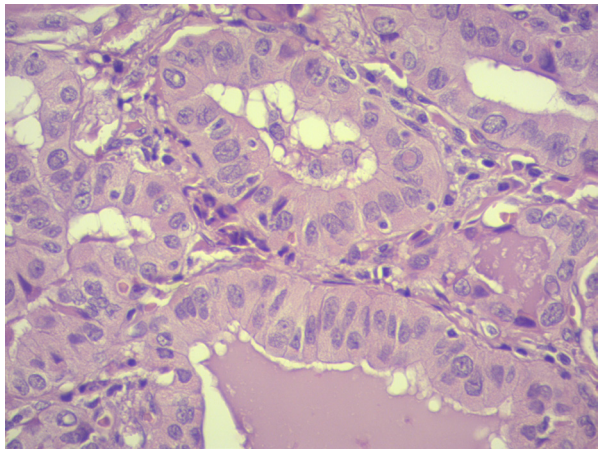


Figura 2: La figura muestra células tumorales tres veces más altas que anchas, con un citoplasma eosinófilo granular y presencia de pseudoinclusiones, características de esta neoplasia

Discusión

La incidencia global de cáncer de tiroides se encuentra en aumento. El carcinoma papilar generalmente sigue de curso clínico indolente, son una sobrevida a 5 años es del 98%. La variante de células altas representa el 1,3 al 12% de los CP, siendo la variante agresiva más común de los papilare carolinaguarneris. Posee un comportamiento agresivo, mostrando mayor incidencia de invasión extratiroidea (EET), linfovascular y metástasis a distancia, responsables de tasas de recurrencia más altas y peor pronóstico[8]. Desde el punto de vista histológico, se definen como tumores con estructura papilar revestida por células 2 o 3 veces más altas que anchas. Las células tumorales poseen abundante citoplasma eosinofílico. No existe consenso en cuanto al punto de corte de porcentaje de células de estas características que debe existir para ser catalogado como esta variante. Sin embargo, lo más aceptado es que el universo tumoral esté representado por más del 30-50% por células altas. Frecuentemente presentan evasión capsular. Múltiples trabajos describen la presencia de mayor compromiso ganglionar, EET e incluso metastásico (poco frecuente) en comparación del papilar clásico, lo que puede conferir un factor de riesgo independiente, con impacto en la evolución y sobrevida del paciente[9]. El compromiso del tracto aerodigestivo en el papilar es conocido hasta en el 7-16% de los casos. Los sitios incluyeron la endolaringe, tráquea, esófago, músculos infrahioideos y nervio laríngeo recurrente. Los patrones de invasión del tumor son comúnmente por extensión directa del tumor primario y menos comúnmente por extensión de ganglios linfáticos paratraqueales metastásicos[10]. El perfil molecular es variable, dentro de las mutaciones el papel fundamental es para el BRAFV600E con una prevalencia del 80% al 100%. Wong et.al.[11] describen mayor frecuencia de mutaciones BRAF en casos con más del 50% de componente de células altas. Reordenamientos RET / PTC se han descrito en el 35,8% de los casos, en comparación al 17,2% del papilar clásico[12].

Del punto de vista clínico, asienta frecuentemente en pacientes de sexo femenino, en la quinta década de vida, con un tamaño tumoral superior al papilar clásico pudiendo ser de manifestación sintomática mayor[13] Respecto a la valoración ecográfica de estas lesiones, se proponen características ecográficas sugestivas: la presencia borde espiculado y microlobulado[14].

En lo referente al tratamiento y según las recomendaciones de la ATA para las variantes agresivas del CP de tiroides se propone la tiroidectomía total con vaciamiento central de cuello en tumores T3 y T4. En el último caso, debe considerarse la necesidad de tratamiento ablativo con yodo[15]. La multifocalidad, la extensión extratiroidea, invasión vascular, metástasis ganglionar o sistémica y mutación BRAF, asocian características clínico-patológicas más agresivas y peor pronóstico que el CP clásico. Es así que algunos autores sugieren que en los CP a células altas de alto riesgo se justifica un tratamiento agresivo y mejores estrategias de seguimiento[16].

Los casos comentados reflejan características que hacen sospechar agresividad tumoral. Se trata de pacientes de sexo femenino, entre 40 y 50 años, con historia de corta evolución. Presentan síntomas locorregionales o adenopatías metastásicas, con hallazgos ecográficos e intraoperatorios de relevancia en cuanto la agresividad tumoral que hicieron sospechar la presencia de una variante agresiva del CP.

Conclusión

Si bien el cáncer de tiroides podría considerarse el más "indolente" dentro de la patología oncológica, algunas variantes pueden tener una presentación y evolución de mayor agresividad. La histopatología de la variante de células altas posee una base molecular diferente que le confiere morbi-mortalidad propia, siendo un factor de pronóstico independiente para la recurrencia. Es recomendable la tiroidectomía total con vaciamiento profiláctico de los ganglios linfáticos centrales y eventualmente vaciamiento lateral de cuello según valoración preoperatoria seguida de ablación postoperatoria con yodo radiactivo.

Declaración de conflicto de intereses: *Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

Referencias

1. *Carcinoma de tiroides de Sherman SI. Lanceta. 2003; 361: 501-511. doi: 10.1016 / S0140-6736 (03) 12488-9. [PubMed]*
2. *Zhu X, Yao J, Tian W. Tecnología de microarrays para investigar genes asociados con el carcinoma papilar de tiroides. Mol Med Rep. 2015; 11: 3729-3733. [PubMed]*
3. *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 Directrices de manejo de la American Thyroid Association para pacientes adultos con nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado: el grupo de trabajo de las Directrices de la American Thyroid Association sobre nódulos tiroideos y cáncer de tiroides diferenciado. Tiroides. 2016; 26: 1-133.*
4. *Lam AK-Y, Lo CY, Lam KS-L. Carcinoma papilar de tiroides: una revisión clínico-patológica de las variantes histológicas de 30 años. Endocr Pathol. 2005; 16: 323-330. [PubMed]*
5. *Y. Nikiforov, P. Biddinger, L. Thompson, Diagnostic Pathology. Molecular Genetics of the Thyroid. Second edition, Lippincott- Wolters Kluwer-2012.*
6. *Romero A, Parra R, Chinchilla S, Reyes A. Thyroid pathology: differences and ontroversies between the pathology report and clinical interpretation. Part I: prognostic factors. Rev Colomb Cancerol. 2017; 21(3): 160-116.*
7. *Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J. 2017 Sep; 6(5): 225-237. doi: 10.1159/000478927. Epub 2017 Aug 8. PMID: 29167761; PMCID: PMC5652895*
8. *Gunalp B, Okuyucu K, Ince S, Ayan A, Alagoz E. Impact of tall cell variant histology on predicting relapse and changing the management of papillary thyroid carcinoma patients. Hell J Nucl Med. 2017 May-Aug; 20(2): 122-127. doi: 10.1967/s002449910552. Epub 2017 Jul 12*
9. *Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. Adv Anat Pathol. 2018 May; 25(3): 172-179. doi: 10.1097/PAP.0000000000000184*
10. *Mintegui G; Del Pozo E, Mendoza B. Carcinoma papilar de tiroides, variante de células altas: reporte de caso / Papillary thyroid carcinoma, high cell variant: case report. Rev Chil Endo. 2020; 13(3): 105-109. Ilus Artigo em Espanhol I LILACS I ID: biblio-1117580*
11. *Wong KS, Higgins SE, Marqusee E, Nehs MA, Angell T, Barletta JA. Tall cell variant of papillary thyroid carcinoma: impact of change in WHO definition and molecular nalysis. Endocr Pathol. 2019; 30:43-48.*
12. *Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, Ghossein RA, Rodrigo JP, Hartl DM, et al. Papillary Thyroid Cancer-Aggressive Variants and Impact on Management: A Narrative Review. Adv Ther. 2020 Jul; 37(7): 3112-3128. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1. Epub 2020 Jun 1*

13. *Cartwright S, Fingeret A. Contemporary evaluation and management of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2020 Oct; 27(5): 351-357. doi: 10.1097/MED.0000000000000559*
14. *Baek HJ, Kim DW, Shin GW, et al. Ultrasonographic features of papillary thyroid carcinomas according to their subtypes. Front Endocrinol (Lausanne) 2018; 9: 223.*
15. *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016; 26: 1-133.*
16. *Liu Z, Zeng W, Chen T, Guo Y, Zhang C, Liu C, Huang T. A comparison of the clinicopathological features and prognoses of the classical and the tall cell variant of papillary thyroid cancer: a meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jan 24; 8(4): 6222-6232. doi: 10.18632/oncotarget.14055. Erratum in: Oncotarget. 2018 Mar 23; 9(22): 16271.*

CASO CLÍNICO

Tratamiento hormonal de la pedofilia. ¿Puede curar la pedofilia con la castración química?

Enzo Devoto C[1], Lucía Aravena C[2]*

Pedophilia hormonal therapy. Can pedophilia be cured with chemical castration

Resumen: *Históricamente la sociedad ha rechazado el abuso sexual de menores de 13 años, dictándose leyes al respecto. La justicia luego de un debido proceso condenaba al victimario con reclusión incluso hasta la década del 70-80, con orquiectomía. Los adelantos en neurobiología, endocrinología, sicofarmacología y sicología se consideraron las bases para tratar al pedófilo y someterlo a libertad condicional, ahorrándose el costo financiero de la reclusión de por vida. Diversos países dictaron leyes contra la conducta pedófila. En dicha legislación ejerció gran influencia la promulgación en EE.UU. (estado de Washington "sobre el ofensor sexual" y el dictamen de la Corte Suprema en 1997 en el juicio de Kansas vs Hendricks). En Chile en los 90 el caso del pedófilo apodado "Zacarach" sacó a la luz pública el tema que no se quería ver. En esa fecha se presentó al parlamento un proyecto de Ley para "curar" la pedofilia con acetato de Medroxiprogesterona imitando legislación de EE.UU. Causó sorpresa en el medio endocrinológico que se usara terapia hormonal como "cura" de la pedofilia. Se ha utilizado en varios países la castración química producida por gestágenos o agonístas del GnRH más antiandrógenos (acetato de Ciproterona), para inhibir la secreción y acción de la testosterona disminuyendo líbido y erección. No se ha demostrado que exista curación de la orientación pedófila y existen dudas de la prevención primaria y secundaria de la pedofilia. Pese al adelanto tecnológico en neurociencias para estudio de las zonas vinculadas a la sexualidad, aún no existen marcadores que permitan diagnosticar o pronosticar futuros resultados de la terapia. El tratamiento médico de la pedofilia no garantiza curación ni prevención del delito pedofílico.*
Palabras clave: Acetato de ciproterona; Acetato de medroxiprogesterona; Agonistas del GnRH; Castración química; Ofensores sexuales.

Abstract: *Historically, society has rejected sexual abuse of children under 13, with there having been laws enacted in this regard. The judicial system, after a due process, condemned the perpetrator with reclusion and even up until the decades of the 70s and 80s with orchiectomy. Advances in neurobiology, endocrinology, psychopharmacology and psychology were considered the basis for treating the pedophile and putting them on probation, saving the financial cost of imprisonment for life. Multiple countries have enacted laws against pedophilic behaviour. Such legislation was greatly influenced by the enactment in the USA (state of Washington "on the sex offender" and the ruling of the Supreme Court in 1997 in the trial of Kansas against Hendricks). In Chile in the 90s, the case of a pedophile nicknamed "Zacarach" brought to light an issue that nobody wanted to see. Around that time, a bill was presented to Parliament to try and "cure" pedophilia with Medroxyprogeste-*

1. Médico endocrinólogo. Consulta privada. Santiago, Chile.
2. Médica endocrinóloga. Consulta privada. Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Enzo Devoto / edevoto@vtr.net
Hernando de Aguirre 194 Of. 62. Providencia. Santiago, Chile.

Recibido: 04-09-2021
Aceptado: 08-11-2021

CASO CLÍNICO

rone acetate, imitating US legislation. It was a surprise in the endocrinological world that hormonal therapy would be used as a "cure" for pedophilia. Chemical castration produced by gestagens or GnRH agonists plus antiandrogens (Cyproterone acetate) has been used in several countries to inhibit the secretion and action of testosterone, reducing libido and erection. It has not been proven that there is a cure for pedophile orientation and there are doubts about the primary and secondary prevention of pedophilia. Despite technological advances in neurosciences for the study of the zones pertaining to sexuality, there are still no indicators that allow for diagnosis or prediction of future results of therapy. The medical treatment of pedophilia does not guarantee cure or prevention of pedophilic crime.
Keywords: Cyproterone acetato; Chemical castration; GnRH agonist; Medroxiprogesterona acetato; Sexual offenders.

Pedofilia en la Historia

Pedofilia viene del griego paidophilia (paidos: muchachos o niños-filia: amistad).

En Grecia se le consideraba un grave delito sexual contra niños pre púberes, merecedor de pena de muerte. Se aceptaba la relación sexual voluntaria entre adolescentes y adultos llamada efebofilia. Se consideraba que esta relación sexual entre maestro y joven púber era un método positivo y amoroso de educación.

En Roma se condenaba la pedofilia y se aceptaba la efebofilia.

Estos términos no se incorporan a la medicina hasta que el siquiatra alemán Richard von Krafft-Ebing en su obra Psycophatia Sexualis de 1886[1] clasificó la pedofilia como enfermedad mental, integrante del grupo de las perversiones sexuales actualmente denominadas parafilias, ratificada en el DSM V[2] (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las disfunciones sexuales y de la identidad sexual. DSM V.

1.	Trastorno del deseo sexual.
2.	Trastorno de la excitación y erección.
3.	Trastornos del orgasmo.
4.	Trastornos de la eyaculación.
5.	Dolor relacionado con el coito.
6.	Parafilia (Pedofilia, etc.).
7.	Disforia de género.

Desde entonces se consideró la sexualidad normal y patológica y por lo tanto las Parafilias, como pertenecientes exclusivamente al campo de la siquiatría.

En el último tercio del siglo 20 esto fue cuestionado al conocerse la base neurobiológica y endocrina de la función sexual normal y sus disfunciones.

Se desarrolló la Medicina Sexual que involucra los aspectos biológicos, sicológicos, sociales y culturales de la sexualidad normal y patológica.

Cuadros antiguamente considerados patológicos como la homosexualidad y los trastornos de identidad de género no se consideran actualmente patologías mentales[2].

Las parafilias y especialmente la pedofilia, causa del 50% del abuso sexual infantil, se consideran enfermedades mentales[3].

Parafilias

Del prefijo para (al lado de o anormal) y filia (amor), implican impulsos recurrentes y urgentes a excitarse y obtener satisfacción sexual con fantasías y/o acciones con objetos no humanos (fetichismo), con niños (pedofilia), con personas que no consienten estas conductas (exhibicionismo, voyerismo, frotterismo), o causarse daño a sí mismo (masoquismo) o a la pareja sexual (sadismo). Hay otras innumerables formas de Parafilia que exceden el objetivo de este artículo[2,4].

Estos tipos de prácticas sexuales generalmente no son aceptadas socialmente, por ello se les denominó perversiones sexuales. El Derecho las consideró históricamente delitos ya que causan daño, especialmente cuando el afectado es un niño que puede ser abusado e incluso asesinado.

Definición de Pedofilia

Atracción sexual intensa, urgente y recurrente por menores de 13 años por más de 6 meses, existiendo libido y excitación incontrolables.

Utiliza seducción, dominación sicológica, autoritarismo, remuneración, droga y alcohol para conseguir aceptación y silencio.

Es un problema sexual primario, aunque debe descartarse una causa secundaria como enfermedad orgánica cerebral, otra patología mental, efecto de drogas o alcohol que lleven a conducta pedófila.

En el pedófilo no existe conciencia del daño inferido al niño ni la repercusión legal ni sicosocial que a él lo afectaría. Se autojustifica por el amor al niño y cree educarlo sexualmente contra una sociedad sexofóbica infantil[2].

Hasta la segunda mitad del siglo XX se interpretó la pedofilia como un cuadro de exclusivo manejo sicológico.

El conocimiento del efecto de hormonas, neurotransmisores y neuropéptidos sobre la función encefálica aportó una base

orgánica funcional a la sexualidad normal y a la etiopatogenia de la patológica. Existen receptores de hormonas (testosterona, prolactina, oxitocina, etc.) en áreas vinculadas a la sexualidad.

La neurobiología en lo anatómico fue localizando zonas vinculadas a la conducta sexual; la experimentación animal demostró por métodos bioeléctricos la activación de estas zonas frente a un estímulo de naturaleza sexual[5].

En animales y en patología humana lesiones en la zona prefrontal y en el sistema límbico (lóbulo temporal) producen conducta sexual patológica (síndrome de Kluver Busy)[6].

El desarrollo tecnológico permite evaluar funcionalmente zonas del encéfalo mediante resonancia magnética funcional (RMf) y tomografía por emisión de protones (PET). Estas técnicas demuestran activación e inactivación de zonas encefálicas frente a imágenes o situaciones de tipo sexual[5,6].

Etiología de la Pedofilia

Es desconocida.

Se han planteado:

1. Causa sicopatológica como la violencia familiar y abuso sexual en la infancia. El abuso educa al abusado a ser abusador.

2. Causa neurobiológica:

En no pedófilos imágenes eróticas de adultos activan áreas cerebrales que participan en libido e inician el proceso de excitación; en cambio en el pedófilo se activan con imágenes desnudas de un menor pre púber o púber inicial.

En pedófilos se ha comunicado hiperactivación de la amígdala, menor activación del lóbulo prefrontal y menor cantidad de materia blanca cerebral. Esto último implica deficiencia de haces de conexión que inhiben una respuesta sexual inadecuada.

Si la conducta sexual es inapropiada y riesgosa para la persona y la sociedad, el lóbulo prefrontal inhibe a la amígdala deteniéndose el proceso que lleva a la excitación. Si la amigdala no es inhibida, envía impulsos vía estría terminalis y núcleo del lecho, estimulando la zona preóptica del hipotálamo iniciándose la etapa de excitación[3,5,6].

Los núcleos intersticiales (INH) del hipotálamo anterior desarrollados en la vida fetal son estimulados por testosterona y dopamina. Conectan con los núcleos supraóptico y paraventricular liberándose oxitocina. Se inicia la respuesta general neurovegetativa, motora y el estímulo del centro parasimpático sacro S2-S4 lográndose la erección central.

La erección refleja se genera en un arco iniciado en el pene con una vía aferente (nervio dorsal y pudendo) que llega a S2-S4 y una vía eferente (nervio cavernoso).

En ambos tipos de erección se estimulan las terminaciones nerviosas del endotelio arterial y de los sinusoides del cuerpo cavernoso, activando la óxido nítrico sintetasa que produce óxido nítrico, el que genera cGMP que aumenta el flujo arterial y sinusoidal iniciándose la erección[7,8].

Epidemiología

El abuso sexual infantil es un problema médico y legal; de los abusadores sexuales el 40% es pedófilo primario, el resto corresponde a sujetos con daño neurológico, siquiátrico o por efecto de fármacos y drogas.

El pedófilo puede ser atraído solo por niños, solo por niñas o por ambos, todos menores de 13 años. Algunos pueden tener también actividad sexual con adultos.

La gran mayoría de los pedófilos son de sexo masculino afectando al 0,3 a 3,8% de la población masculina, cifra que según algunos llega al 5% si se considerara la tendencia pedófila (pedófilo controlado que no comete abuso)[3,5,6]. Existe pedofilia en la mujer pero poco denunciada, tendrían preferencia por niños con más desarrollo puberal o adolescentes menores de 16 años (Efebofilia).

El daño causado por cualquier abuso sexual es considerable, según encuestas 12 a 65% de mujeres y 10 a 30% de varones fueron víctimas de abuso sexual infantil cometido por familiares, amigos, vecinos o figuras revestidas de autoridad[5,6].

Diagnóstico

Confirmar Pedofilia mediante criterios del DSM V[2]

No es fácil diagnosticarla ya que el pedófilo raramente recurre al médico por las consecuencias legales; algunos países exigen al profesional su denuncia a la justicia de existir agresión sexual (conducta pedófila).

La anamnesis debe investigar:

1. Si solo existe tendencia pedófila manifestada en sueños, fantasías, urgencias sexuales con niños.
2. Si consume y difunde pornografía infantil y se masturba ante imágenes infantiles, pues existe el riesgo de evolucionar a abusador.
3. Que tipo de abuso infantil realiza: tocar, frotar zonas genitales, intentos de penetración, etc.
4. Que método utiliza: seducción, abuso de autoridad, remuneración, administración de alcohol y drogas.
5. Si existe violencia física y violación.
6. Si el abuso se repite en el tiempo.
7. Cual es la orientación sexual del pedófilo, ya que al igual que cualquier individuo puede ser homosexual, heterosexual o bisexual.
8. Si en su vida sexual es exclusivamente pedófilo o hay vida sexual con adultos.
9. Si existe conciencia del daño causado al menor y el riesgo personal, social y legal que a él le puede afectar[3].

Exámenes para investigar la preferencia sexual por menores

1. La falometría y el rigiscan detectan en el pedófilo respuesta eréctil peneana ante imagen infantil y no de adulto; excepcionalmente ante ambos.
2. El flujo cerebral (RMf) y la captación de glucosa (PET scan) aumentan en el pedófilo frente a una imagen infantil, lo que no ocurre en el no pedófilo[9].

Estos mismos métodos se utilizan para evaluar respuesta terapéutica[5].

Aspecto legal del delito de pedofilia y su relación con la medicina

Históricamente la sociedad civil ha rechazado el abuso sexual infantil en menores de13 años, dictándose leyes que lo consideran un delito. Los tribunales de justicia condenaban al victimario a reclusión e incluso a orquiectomía hasta inicios del siglo 20[10,11,12].

El objetivo del castigo es prevenir nuevos delitos, reparar a la víctima y rehabilitar al victimario.

Los adelantos científicos proporcionaron la base para tratar al pedófilo como parte de su proceso de rehabilitación.

Se dictaron leyes sobre la pedofilia en muchos países, algunos incluyen la terapia endocrina con acetato de ciproterona en Alemania y medroxiprogesterona en EE.UU.[13,14] (Tabla 2).

Tabla 2. Castración química en pedófilos.

1. Frenación gonadotropica : disminuye la secreción de testosterona.
   a) Gestágenos
      Depoprodasone 150 mg mensual IM.
   b) Agosnístas del GnRH.
      Triptorelina 11,25 mg y leuprolide 11,25 mg IM cada 12 semanas.

2. Antiandrógenos: compiten con la testosterona en su receptor.
   a) Ciproterona.
      En otros países se dispone de comprimidos de 50 a 100 mg al día o inyecciones de acetato de ciproterona. No existentes en Chile.
   b) Espironolactona 150 a 200 mg al día vía oral.

En EE.UU. la promulgación de la ley sobre el "ofensor sexual" en 1990 (Estado de Washington) y el dictamen de la corte suprema de 1997 (Juicio de Kansas vs Hendricks), señalaron que el pedófilo además de delincuente es enfermo, obligándolo a someterse a terapia en hospitales siquiátricos o clínicas forenses anexas a las cárceles. La medicina debería señalar cuando dejaba de ser peligro para la sociedad y se le pudiera conceder libertad condicional[12,13,14].

En la década de los 90 en Chile el enjuiciamiento de un pedófilo (Zacarach), sacó a la luz pública el desconocido o invisibilizado tema de la pedofilia y se difundió su terapia hormonal.

Se planteó en nuestro parlamento un proyecto de ley que pretendía mediante el tratamiento con medroxiprogesterona inyectable "curar" al pedófilo. Afortunadamente no prosperó, ya que como veremos más adelante la curación es un punto de vista muy discutible.

Aumentó el interés de los medios por la pedofilia lo que repercutió en nuestra especialidad generando lo que los periodistas denominaron "el gran escape de los endocrinólogos" ya que evitaban ser entrevistados sobre este tema[15].

A solicitud de SOCHED revisamos esta materia para responder a la prensa en su nombre. Se envió una carta al editor de Revista Médica de Chile que no provocó ningún impacto a nivel nacional, aunque si a nivel internacional donde aún es consultado[16].

Dada la repercusión de este delito se promulgó entre otras, la Ley 19.927 del 2004 "Contra pornografía infantil y otros delitos sexuales", que no incluye la obligación de tratar al condenado.

En numerosos países existen leyes sobre terapia del pedófilo como en Alemania, Dinamarca, Suecia, Noruega, Reino Unido, estados de EE.UU., Corea, Holanda.

Italia y Chile tienen leyes con sanciones penales al pedófilo, pero no se incluyen tratamiento[10].

¿Existen bases para la participación endocrinológica dentro de la terapia integral del pedófilo?

La testosterona juega un rol importante en la sexualidad; la supresión de la testosterona en el pedófilo sería una herramienta útil para atenuar su agresividad sexual y tendencia a las recaídas[17,18].

Puede utilizarse también el provocar hiperprolactinemia farmacológica, causa de disfunción sexual por la hipotestosteronemia y un posible efecto directo inhibitorio de la PRL sobre la función sexual[19,20].

El tratamiento de la Pedofilia debería ser integral

Comprende: intervención sicológica, siquiátrica (sicofármacos especialmente los que aumentan serotonina y generan hiperprolactinemia) y endocrinológica: progestágenos o análogos del GnRH y antiandrógenos[21].

Terapia de supresión de la función testicular

Se puede lograr mediante la castración quirúrgica o la castración química

Castración quirúrgica

La orquiectomía bilateral se realizó en Europa hasta los años 70-80 del siglo XX, posteriormente eliminada de los textos legales. La castración quirúrgica disminuía notablemente la líbido y las pulsiones pedófilas[10,11,12]; la recaída en la agresión sexual era de un 5% vs 50% en los no castrados. Hoy en día su efecto sería superado por la autoadministración de testosterona.

Terapia de deprivación androgénica (castración química)

La deprivación de andrógenos se realiza mediante :

a) Progestágenos: acetato de medroxiprogesterona IM mensual o agonistas del GnRH en forma depot (Triptorelina 11,25 mg, Leuprolide 11,25 mg) cada 12 semanas.
b) Antiandrogenos de acción antigonadotropa y progestativa como el acetato de ciproterona.

Casuísticas desde fines del siglo XX han demostrado éxito en disminuir los niveles de testosterona y líbido, pensamientos

sexuales, masturbación, erección, sin lograr cambios en la orientación pedófila. Existiría hasta un 35% de recaída en seguimientos de 5 a 20 años.

Los detalles de su mecanismo de acción y dosificaciones son semejantes a lo señalado en terapia de deprivación androgénica en cáncer de próstata y en la fase endocrina de la adecuación corporal del trans femenino[22].

Los mejores resultados en disminuir la sintomatología del pedófilo y el riesgo de recaer se han logrado combinando análogos del GnRH con acetato de ciproterona (antiandrógeno)[23,24,25].

Terapia sicofarmacológica y sicológica

Las leyes la consideran como terapia inicial en los condenados o combinada con la terapia endocrina. Consiste en:

a) Fármacos

Los inhibidores de la recaptación de serotonina actúan como antidopaminérgicos, elevan la PRL e inhiben la respuesta sexual.

b) Terapias psicológicas

Existen diversas técnicas sicológicas recomendándose la terapia conductual.

Las terapia siquiátrica y sicológica al realizarse separadas de la endocrina han demostrado escasos resultados, sin curar la pedofilia ni garantizar recaídas y riesgos para la niñez. Mejorarían al combinarse con la deprivación androgénica[23].

Los pedófilos encarcelados que voluntariamente participen en la terapia introducen un factor de sesgo en los resultados, por la ventaja legal que podrían obtener para conseguir la libertad condicional.

Un interesante experimento se está realizando en Alemania para ayudar a controlar el deseo sexual de los pedófilos que aún no han cometido abusos o temen perder el autocontrol, ni han enfrentado cargos legales; no se sanciona la orientación pedófila.

Para realizar la prevención primaria de evolucionar a conducta pedófila se diseñó el programa llamado Proyecto Dunkenfeld (Campo oscuro en español). Se desarrolla voluntariamente en la comunidad, es gratuito y confidencial (en Alemania el tratante no está obligado a denunciarlo a la justicia). Mediante esta terapia psicológica y endocrina se intenta eliminar el sesgo que puede afectar a los encarcelados y evaluar si realmente puede haber prevención primaria. Los resultados hasta ahora no son concluyentes por la pequeña casuística para determinar su eficacia[26,27].

Gooren[28] plantea que todo pedófilo condenado a cárcel está reparando el delito cometido contra la víctima y la sociedad, pero recuerda que el delincuente tiene derechos humanos que deben respetarse. La bioética también impide la mutilación o provocar daños que serían más castigo que rehabilitación.

La terapia de deprivación androgénica impuesta por la ley, violaría aspectos de ética médica a menos que el sujeto informado acepte realizarla, ya que sus riesgos metabólicos, cardiovasculares y óseos son similares a los producidos por la castración química en la terapia del cáncer prostático. El detectarlos y tratarlos aumenta el costo financiero de la encarcelación sin lograr curación con las terapias conocidas[10].

Pese al progreso en el conocimiento neurobiológico de la pedofilia no se ha descubierto un marcador biológico útil para diagnóstico, terapia, respuesta a la terapia y riesgo de recaida[29].

Como conclusión ni la terapia endocrina ni siquiátrica garantizan curación. Su suspensión generalmente significa recaída. De ser liberado no hay seguridad que no se produzcan nuevos o mayores delitos sexuales.

Se podría proponer un conjunto de medidas para el manejo del pedófilo:

- A nivel individual: vigilar el cumplimiento de terapia con análogos del GnRH y acetato de ciproterona inyectables, en conjunto con apoyo sicológico.
- A nivel legal: imponer alejamiento de niños, disponer de un registro público actualizado de pedófilos y obligación de portar un brazalete electrónico.
- A nivel social: combatir la pornografía y el comercio sexual infantil, el cibersexo y educar a las familias y comunidad sobre la prevención del abuso sexual.

La medicina debe platear a legisladores y jueces que a la luz de los conocimientos actuales, no puede garantizar curación ni asegurar que el pedófilo controlado por el tratamiento no cometa nuevamente atentados contra menores.

Referencias

1. *von Krafft-Ebing R. In Psycopathia Sexualis. 14ª ed; Stuttgart : Enke 1912.*
2. *Asociación Americana de Siquiatria 2013. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5th (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th) 4.2; 373-380.*
3. *Hall R, Hall R. A profile of pedophilia: definition, characteristics of offenders, recidivism, treatment outcomes, and forensic issues. Myo Clinic Proc 2007; 82: 457-471.*
4. *Charlton RS. Treating sexual disorders Yalom I D Ed. Jossey-bass Publishers 1997. Cáp 9; 281.*
5. *Tenbergen G, Wittfoth M, Frieling H, Ponseti J, Walter M, Walter K, et al. The neurobiology and psycology of pedophilia: recent advances and challenges. Frontiers in Human Neurosciencia 2015; 9: 344. doi: 10.3389/ fnhum.2015.00344.*
6. *Mohnke S, Müller S, Amelung T, Krüger T, Ponseti J, Schiffer B, et al. Brain alterations in paedophilia: a critical review. Prog Neurobiol 2014; 122: 1-23.*
7. *Kandel FR, Kousa V, Swerdloff RE. Male sexual function and its disorders: Physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. Endocr Rev 2001; 22: 342-388.*
8. *Corona G, Isidori AM, Aversa A, Burnett A, Maggi M. Endocrinologic control of men's sexual desire and arousal-erection. J Sex Med 2016; 13: 317-337.*
9. *Ponseti J, Granert O, Jansen O, Wolff S, Beyer K, Neutze J. Assessmente of Phedophilia using hemodynamic brain reponse to sexual stimuli. Arch Gen Pschyatri 2012; 69: 187-194*
10. *Silvani M, Modaini N, Zucchi A. Androgen deprivation therapy (castration therapy) and pedophilia: What´s new. Arch Ital Urol Androl 2015; 87: 222-226.*
11. *Bradford JW. Organic treatment for the male sexual ofender. Ann N Y Acad Sci 1988; 528: 193-202.*
12. *Hansen H, Lykke-Olesen L. Treatment of dangerous sexual offenders in Denmark. J Forensic Psychiatry 1997; 8: 195-199.*
13. *Brody A, Green R. Washington state´s unscientific approach to the problema of repeat sex offenders. Bull Am Acad Psychiat Law 1994; 22: 343-356.*
14. *Stone T, Winslade W, Klugman C. Sex offenders, sentencing laws and pharmaceutical treatment: a prescription for failure. Behav Sci Law 2000; 18: 83-110.*
15. *Devoto E. Visión personal del rol de SOCHED en la tramitación parlamentaria de la Ley de Identidad de Género. Rev Chil Endo Diab 2019; 12: 138-142.*
16. *Devoto E. Aravena L. Pedofilia. Un punto de vista endocrinológico. Rev Med Chile 2003; 131: 1471-1472.*

CASO CLÍNICO

17. *Jordan K, Fromberger P, Stolpmann G, Müller J. The role of testosterone in sexuality and paraphilia. A neurobiological approach. Part I: Testosterone and sexuality. J Sex Med 2011; 8: 29933007.*
18. *Jordan K, Fromberger P, Stolpmann G, Müller J. The role of testosterone en sexuality and paraphilia. Part II: Testosterone and Paraphilia. J Sex Med 2011; 8: 3008-3029.*
19. *Devoto E, Madariaga M, Aravena L. Hiperprolactinemia funcional idiopática en el varón. Efecto de la hiperprolactinemia en la función sexual a propósito de un caso con 29 años de seguimiento. Rev Int Androl 2014; 12: 112-116.*
20. *Devoto E, Aravena L. Hiperprolactinemia y disfunción sexual en el varón. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2015; 8: 25-31.*
21. *Bradford J. The neurobiology, neuropharmacology, and pharmacological treatment of the paraphilias and compulsive sexual behaviour. Can J Psychiatric 2011; 46: 26-33.*
22. *Devoto E, Ríos R, Aravena L. Trastorno de identidad de género. Parte II: terapia endocrinológica en el proceso de readecuación corporal. Rev Chil Endo Diabetes 2016; 9: 58-64.*
23. *Almeida A, Duarte F, Delavenne H, Bradford J, Thibaut F. Pharmacologic treatment of paraphilias. Psychiatr Clin N Am. http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2014.03.002*
24. *Guay D. Drug treatment of paraphilic and non paraphilic sexual disorders. Clinical Therapeutics 2009; 31: 1-31.*
25. *Thibaut F, de la Barra F, Gordon H, Cosyns P, Bradford J. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of paraphilias. The worl J Biol Psychiatric 2010; 11: 604-655.*
26. *Amelung T, Kuhle L, Konrad A, Pauls A, Beyer M. Androgen deprivation therapy of self-identifying, help-seeking pedophiles in the Dunkelfeld. Int J Law and Psychiatry 2012; 3 : 176-184.*
27. *Mokros A, Banse R. The Dunkelfeld Project for self-identifying pedophiles: a reappraisal of its effectiveness. J Sex Med 2019. doi: https/org/10.1016/,sxm.2019.02.009*
28. *Gooren L. Ethical and medical considerations of androgen deprivation treatment of sex offenders. J Endocrinol Metab 2011; 96: 3628-3637.*
29. *Jordan K, Wild T, Fromberger P, Muller I, Muller J. Are There any biomarkers for pedophilia and sexual child abuse? A review. Frontiers in Psychiatry 2020; 10: 940. doi: 10.3389 / fpsyt.2019.00940.*

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Lesiones cutáneas asociadas al uso de bombas de insulina y sistemas de monitoreo. Un problema desafiante

Francisca Eyzaguirre Croxatto[1*]

Insulin pumps and glucose monitors related cutaneous lesions: A challenging problem

Resumen: *Los cuidados actuales de la diabetes incluyen altos niveles de tecnología y los pacientes utilizan diferentes dispositivos que pueden ayudar en su control metabólico, pero pueden impactar negativamente en su piel. Sensores de glucosa como el Freestyle, Dexcom, el Enlite de Medtronic y los sistemas de infusión continua de insulina contienen diferentes productos químicos que están en contacto directo con la piel del paciente y pueden causar una dermatitis irritativa o de contacto alérgica. Las lesiones incluyen eczema, prurito, heridas, cicatrices y cambios en la pigmentación de la piel. Los productos químicos involucrados que pueden ocasionarlas son el isobornil acrilato, N, N- dimetilacrilamida, etil cianoacrilato y colophonium, forzando a los pacientes a cambiar los sitios de infusión, el set de infusión o el sensor mismo más pronto de lo esperado, para reducir el nivel de daño en la piel. Existe gran número de productos que permiten proteger la piel y reducir el contacto de la piel con la cánula de la bomba o el sensor. Para reducir o prevenir el daño existen productos como cremas o spray y parches de hidrocoloide que actúan como barrera y existen técnicas para aplicar y retirar cuidadosamente los parches y adhesivos de los dispositivos. Una vez que las lesiones se han producido, el tratamiento incluye pomadas y a veces corticoides tópicos y/o antibióticos. Para prevenir o reducir el daño de la piel asociado al sensor y uso de la bomba de insulina, la industria que los produce debería incluir la información en relación a los productos químicos incluidos en cada dispositivo.*
Palabras clave: Bombas de insulina; Dermatitis de contacto alérgica; Lesiones cutáneas; Sensor de glucosa.

1. Endocrinóloga. Centro Endocrinológico, Clínica Santa María. Clínica Universidad de Los Andes Santiago, Chile.

*Correspondencia: Francisca Eyzaguirre
feyzaguirre@clinicasantamaria.cl
Endocrinóloga infantil,
Clínica Santa María.
Santa María 0506, sexto piso,
Providencia.
Santigo, Chile.

Recibido: 15-08-2021.
Aceptado: 05-11-2021.

Abstract: *Diabetes care nowadays includes a high level of technology and patients use different devices which can help them in their glycemic control, but can have a negative impact on their skin. Glucose sensors such as Freestyle, Dexcom, Medtronic Enlite and also continuous subcutaneous insulin infusion systems contain different chemical products which are in direct contact with the patient's skin and can cause irritative or allergic contact dermatitis. Lesions include eczema, pruritus, wounds, scars and changes in skin pigmentation. The chemical products which can induce them are isobornyl acrylate, N, N- dimethylacrylamide, ethyl cyanoacrylate and colophonium, forcing patients to change the infusion site, set or the sensor itself, earlier than expected, in order to reduce the level of skin damage. There are a number of products which can protect the skin and reduce it's contact with the pump cannula or the sensor. To reduce or prevent damage, we have products such as barrier cream or spray films and hydrocolloid blister plasters and actions such as careful application and removal of device's patches and adhesives. Once lesions*

are established, treatment includes ointments and sometimes topical steroids and/ or antibiotics. In order to prevent or reduce skin damage related to sensor and insulin pump use, the manufacturers should include the information related to the chemicals included in each device.
Keywords: Allergic contact dermatitis; Cutaneous lesions; Glucose monitor; Insulin pump.

Introducción

Con el advenimiento de los sistemas de monitoreo de glicemia e infusión continua de insulina de uso cada vez más frecuente, los especialistas en diabetes nos hemos visto enfrentados a algunas de las complicaciones asociadas a éstos. En Chile gracias a la aprobación de la Ley Ricarte Soto, el MINSAL ha podido proveer de bombas de insulina a niños y adultos. Con ello los pacientes han debido ir aprendiendo los cuidados necesarios de la piel para prevenir y tratar las lesiones asociadas al uso de estos dispositivos.

Existen múltiples estudios que revelan una alta frecuencia de alteraciones dermatológicas asociadas al uso de sensores de glucosa y sistemas de infusión continua de insulina, con cifras de hasta un 80% incluyendo complicaciones muy leves hasta algunas muy severas.

Agentes causantes de las complicaciones en la piel

Los productos químicos identificados como causantes de reacciones alérgicas irritativas y de contacto más comúnmente relacionadas son el isobornilacrilato, N, N-dimetilacrilamida, etilcianoacrilato y colophonium. Los acrilatos y metacrilatos son las sales y ésteres del ácido carboxílico y ácido metacrílico. Son monómeros de bajo peso molecular que son procesados y se usan como polímeros o plásticos. Están presentes en adhesivos, pegamentos, textiles y baterías de litio[1].

El isobornilacrilato es un monómero disponible como líquido que se usa en coberturas, sellantes, adhesivos, pinturas y tintas. Se usa en la industria automotriz debido a su capacidad de proteger de la luz ultravioleta y del clima. Debido a sus propiedades de alta resistencia y al mismo tiempo flexibilidad, es ideal para su uso en productos médicos[2]. Se ha visto que los acrilatos son capaces de difundir a través de las superficies plásticas circundantes y de esta manera inducir una sensibilización que determina una dermatitis de contacto alérgica. Este componente está presente actualmente en el sensor Enlite®, en el filamento del sensor Freestyle® y en los componentes internos de la bomba desechable Omnipod, pero no en sus adhesivos[3].

El colophonium es una resina derivada de las coníferas que contienen 90% de resinas ácidas y 10% de material neutro. Las resinas ácidas constituyen los principales alergenos, incluyendo los productos de los ácidos abiético, pimárico y dehidroabiético. Es de amplio uso en productos médicos, dentales, cosméticos y deportivos y está descrita como más alergénica respecto a los acrilatos[4]. Este producto se encuentra presente en la bomba de insulina desechable Omnipod® y en el sensor Enlite®. En el caso de las cánulas de la bomba de insulina Medtronic que usan nuestros pacientes beneficiarios de la Ley Ricarte Soto, las cánulas más comúnmente usadas son las de teflón (Paradigm® y Silhouette®) que contienen politetrafluoroetileno y acero inoxidable, mientras que la cánula Sure T® que usan algunos pacientes que presentan complicaciones dermatológicas con las otras, contiene sólo acero inoxidable. El filamento del sensor es una aleación de cromo, níquel, hierro y carbón, mientras que los parches son de poliuretano y nylon, sin látex. Considerando la gran variedad de componentes de estos dispositivos, aumenta la posibilidad de que los pacientes presenten reacciones cutáneas a alguno de ellos.

Evaluación de las lesiones dermatológicas

Los tipos de reacciones dermatológicas secundarias son la dermatitis de contacto irritativa y la de tipo alérgica. En el caso de la dermatitis de contacto irritativa, existe una respuesta inmunológica innata secundaria al contacto de una sustancia que tiene propiedades irritativas químicas o físicas. Las lesiones suelen aparecer dentro de algunas horas posteriores incluso del primer contacto con el alérgeno y no requiere una fase de sensibilización, sino que las citoquinas proinflamatorias son las encargadas de esta rápida reacción. Existen susceptibilidades individuales que facilitan la reacción frente a los productos químicos descritos[5].

Lo que ocurre en el caso de la dermatitis de contacto alérgica, es una respuesta adaptativa inmunológica de hipersensibilidad tipo IV. Inicialmente se produce la fase de sensibilización, donde el alérgeno toma contacto con los linfocitos T específicos. Esta respuesta aparece después de las 12-72 horas del contacto con el alérgeno. Algunos pacientes pueden presentar una reacción incluso después de 2 semanas del contacto y en su mayoría después de 6 meses. Luego de una reexposición, la dermatitis de contacto alérgica aparece de forma más rápida y pronunciada, y esa lesión leve inicial puede transformarse en una lesión progresivamente más severa, dificultando la identificación del agente causante de ella. En el caso de esta dermatitis de contacto alérgica posterior a la fase de sensibilización, puede ocurrir una reactividad cruzada a sustancias relacionadas con los componentes de la cánula de la bomba de insulina y/o los sensores de glucosa intersticial[6].

Se ha identificado la presencia de estos productos en el sensor Enlite de la bomba de Medtronic, el filamento del sensor Freestyle libre, los adhesivos de la bomba desechable Omnipod® y el sensor Dexcom®. En estudio de test de parches se ha

demostrado que son capaces de producir una reacción aguda irritativa autolimitada o una dermatitis de contacto alérgica progresiva en el tiempo. El uso del sensor Freestyle por 14 días asociado a una reacción irritativa preexistente aumentada por la sudoración y fricción, favorece la sensibilización y las reacciones dermatológicas en el tiempo.

Las lesiones cutáneas asociadas al uso de estos dispositivos reportadas con mayor frecuencia son el eritema, el prurito, la induración, edema, rash o equímosis en relación a los sensores de monitoreo continuo y en relación a la inserción del sensor, el dolor y el sangrado son las complicaciones más reportadas[7]. Algunos ejemplos se observan en las figuras 1 y 2.

Berg et al. realizó una encuesta en 118 adultos y 143 niños para diagnóstico de lesiones cutáneas asociadas al uso de sensores y bombas de insulina, siendo el eczema, prurito y cicatrices, las alteraciones más frecuentes. En adultos reportaron alteraciones en la piel en un 34% de los usuarios de bomba de insulina y un 35% de los usuarios de sensores y en niños un 63% y 46%, respectivamente[8,9]. Si bien estas lesiones suelen prolongarse durante más de una semana, afortunadamente un bajo porcentaje de los pacientes suspende el uso de la bomba de insulina o los sensores por estas complicaciones, pero la mayoría suelen cambiar el sitio instalación o de inserción de la cánula de infusión más seguido, lo mismo que para los sensores, con el fin de prevenir su aparición o tratarlas antes que se establezcan. En el caso de los niños la frecuencia de alteraciones de la piel no se relaciona con el índice de masa corporal, duración de la diabetes y nivel de control metabólico.

Lesiones cutáneas menos frecuentes son las heridas con secreción (Figuras 3A y 3B), los cambios permanentes en la pigmentación (Figuras 2A - 2E), la lipohipertrofia y en menor frecuencia la lipoatrofia (Figura 3C)[10]. Estas dos últimas alteraciones se relacionan no sólo con los componentes del sensor y/o cánula, sino que también con la insulina utilizada, la falta de rotación de los sitios de inserción y en el caso de la lipoatrofia, una reacción lipolítica a las impurezas u otros componentes de algunos tipos de insulina, condición que ha disminuido significativamente en las últimas décadas por la mayor pureza de las insulinas que usan los pacientes actualmente[11].

El estudio de los pacientes con reacciones dermatológicas importantes secundarias al uso de sensores e infusores de insulina debe estar a cargo de un especialista en inmunología y/o dermatología. Los test de parches son utilizados para evaluar el tipo de reacción y la magnitud de ésta a cada químico estudiado. Según los resultados obtenidos se puede plantear un manejo para prevenir o tratar las lesiones en forma apropiada. Un estudio con test de parches en Finlandia con 70 pacientes usuarios de Freestyle y Enlite demostró 81% de reacción al isobornilacrilato en el grupo de Freestyle y 5 de 7 usuarios de Enlite demostraron reacción al colophonium y sus derivados. La dermatitis de contacto alérgica a los adhesivos del sensor se presentó en un 0.7% y 0.8% respectivamente[12].

Figura 1: A. Celulitis en relación al uso de sensor Enlite. B: Sensor desprendido por infección local.

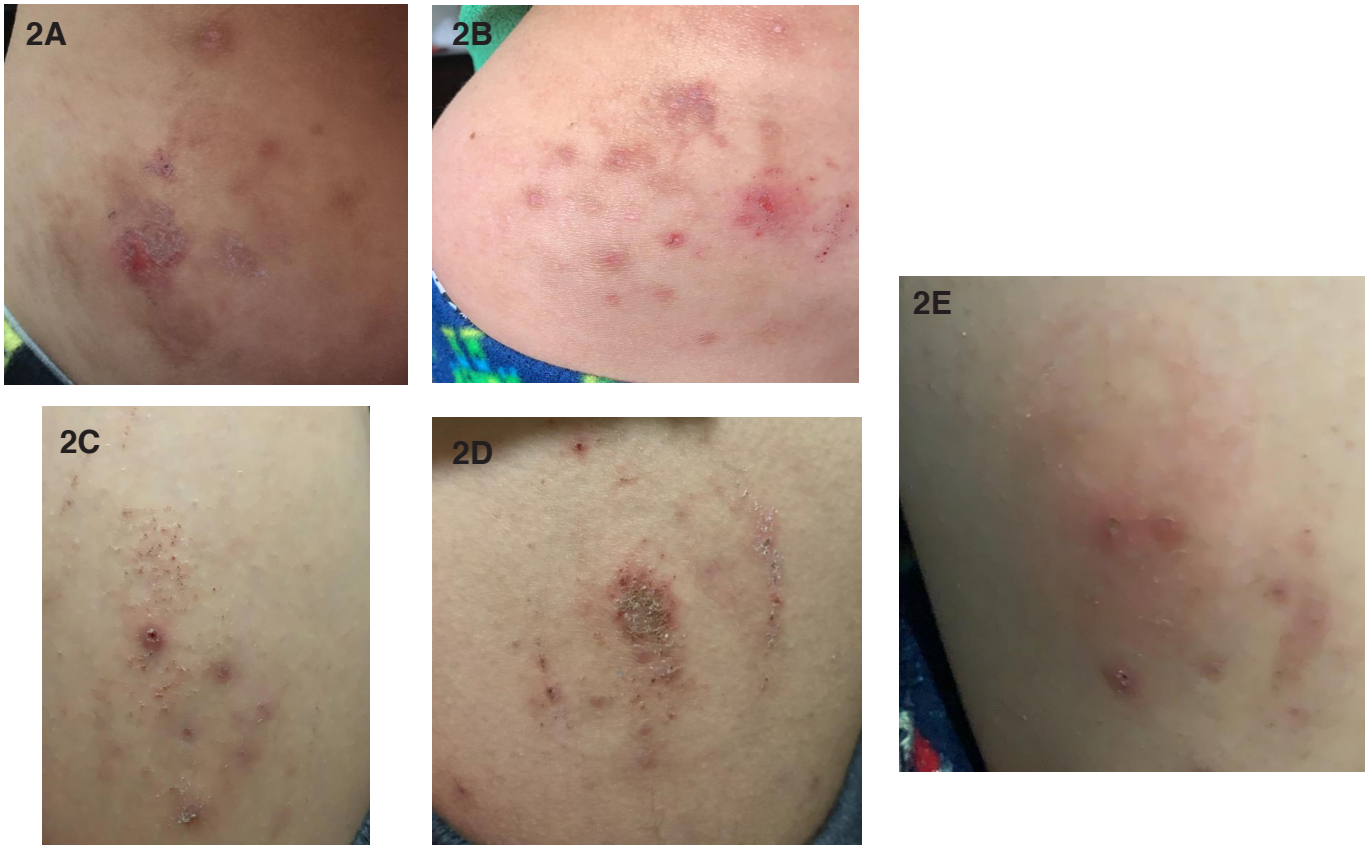


Figura 2: Múltiples lesiones hiperpigmentadas y cicatriciales en zonas de inserción de cánula (glúteo alto y muslos).

Figura 3: A. Cicatrices en relación a la dermatitis de contacto alérgica a los adhesivos del sensor y sus parches. B. Celulitis en relación al sitio de inserción de la cánula. C. Lipoatrofia severa bilateral en la zona de los glúteos.

En el último tiempo se han desarrollado sistemas de monitoreo continuo de glucosa que requieren menor manipulación como el Eversense XL®, que es un sensor que se implanta de forma subcutánea y que puede permanecer hasta 6 meses sin necesidad de cambiarlo. A nivel cutáneo se le adhiere un transmisor que es removible. Este sensor no contiene isobornilacrilato y se ha visto como una opción para pacientes diabéticos que presentan dermatitis de contacto alérgica a este producto químico[13].

Tratamiento de las lesiones cutáneas

En cuanto a las opciones de tratamiento, el único realmente efectivo es evitar el contacto con el alérgeno y la prevención de las lesiones con parches y cintas adhesivas instaladas correctamente. Es importante en el momento de instalarlos no tensionar la piel y ser muy cuidadoso en especial al retirarlos. Existen sustancias removedoras para los parches que reducen las lesiones de la piel al retirarlos después de varios días de uso.

Debido al uso cada vez más masivo de dispositivos adhesivos para el manejo de la diabetes se han desarrollado productos que actúan como barrera protectora de la piel como el Cavilon® en spray antes de la instalación del adhesivo y se han visto resultados beneficiosos[14]. El Cavilon existe también como crema para recuperar la piel luego del uso de los sensores y cánulas. No contiene alcohol, no produce ardor y puede utilizarse en piel intacta y dañada.

Dentro de los tratamientos locales que se han investigado para el manejo de estas lesiones, se ha utilizado spray de inhalador de fluticasona aplicado 5 minutos antes de adherir el sensor o la cánula a la piel del paciente y en algunos casos permite prevenir el desarrollo de una reacción alérgica local sin deterioro de los niveles de HbA1c, aumento de la glicemia o cambios en el peso a largo plazo[15]. En algunos casos se les indica tratamiento con corticoides tópicos por un tiempo limitado, ya que si bien logra mejorar las lesiones en la piel eficazmente la mayoría de las veces, afecta negativamente los niveles de glicemia y los requerimientos de insulina. Otros productos actúan como protectores de la piel, evitando el contacto de los adhesivos que son más alergénicos con la piel del paciente, como los parches de hidrocoloide, que actúan como barrera física entre el sensor y la piel[16].

En el futuro esperamos contar con sensores con productos menos alergénicos e idealmente algunos que duren más tiempo o que logren sensar la glicemia sin atravesar la piel. En cuanto a los sistemas de infusión continua, probablemente se desarrollarán cánulas que se cambien con menos frecuencia para reducir la manipulación de la piel y así evitar el daño progresivo. Las industrias que fabrican estos dispositivos deben procurar utilizar productos que produzcan menos sensibilización a los pacientes y al mismo tiempo describir detalladamente los componentes para que el equipo de salud los conozca y pueda orientar a los pacientes, reduciendo así el riesgo de lesiones cutáneas en los usuarios de monitoreo continuo y/o bombas de infusión de insulina.

Agradecimientos: *Agradezco a la familia de los pacientes JBS e ICM quienes autorizaron el uso de las imágenes para contribuir a enriquecer esta revisión.*

Conflictos de interés: *El autor no presenta conflicto de interés con ninguna industria farmacéutica.*

Financiamiento: *El presente trabajo no contó con ninguna fuente de financiamiento externo.*

Referencias

1. *Khatsenko K, Khin Y, Maibach H. Allergic Contact Dermatitis to Components of Wearable Adhesive Health Devices.Dermatitis. 2020 Sep/Oct;31(5): 283-286. doi: 10.1097/DER.0000000000000575.*
2. *Aerts O, Herman A, Mowitz M, Bruze M, Goossens A. Isobornyl Acrylate. Dermatitis. 2020 Jan/Feb;31(1): 4-12. doi: 10.1097/DER.0000000000000549. PMID: 31913984*
3. *Herman A, Aerts O, Baeck M, Bruze M, De Block C, Goossens A, Hamnerius N, Huygens S, Maiter D, Tennstedt D, Vandeleene B, Mowitz M. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. Contact Dermatitis. 2017 Dec; 77(6): 367-373. doi: 10.1111/cod.12866. Epub 2017 Aug 14. PMID: 28804907).*
4. *Khatsenko K, Khin Y, Maibach H. Allergic Contact Dermatitis to Components of Wearable Adhesive Health Devices. Dermatitis. 2020 Sep/Oct; 31(5): 283-286. doi: 10.1097/DER.0000000000000575. PMID: 32209871*
5. *Herman A, de Montjoye L, Baeck M. Adverse cutaneous reaction to diabetic glucose sensors and insulin pumps: Irritant contact dermatitis or allergic contact dermatitis? Contact Dermatitis. 2020 Jul; 83(1): 25-30. doi: 10.1111/cod.13529. Epub 2020 May 4. PMID: 32212168*
6. *Kamann S, Aerts O, Heinemann L. Further Evidence of Severe Allergic Contact Dermatitis From Isobornyl Acrylate While Using a Continuous Glucose Monitoring System. J Diabetes Sci Technol. 2018 May; 12(3): 630-633. doi: 10.1177/1932296818762946. Epub 2018 Mar 15. PMID: 29542347*
7. *Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous complications with continuous or flash glucose monitoring use: Systematic review of trials and observational studies. J Diabetes Sci Technol. 2019; 14(2): 328-337.*
8. *Berg AK, Nørgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, Svensson J. Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. Diabetes Technol Ther. 2018 Jul; 20(7): 475-482. doi: 10.1089/dia.2018.0088.*
9. *Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, Zachariae C, Simonsen AB, Pilgaard K, Svensson J. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. Pediatr Diabetes. 2018 Jun; 19(4): 733-740. doi: 10.1111/pedi.12652. Epub 2018 Feb 26)*
10. *Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, Holl RW, Kordonouri O, Knip M, Simmons K, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr Diabetes. 2018 Oct; 19 Suppl 27(Suppl 27): 275-286. doi: 10.1111/pedi.12740*
11. *Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human insulin analog--induced lipoatrophy. Diabetes Care. 2008 Mar; 31(3): 442-4. doi: 10.2337/dc07-1739. Epub 2007 Dec 27. PMID: 18162498)*
12. *Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. Contact Dermatitis. 2019 Sep; 81(3): 161-166. doi: 10.1111/cod.13337. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31206704*
13. *Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Reichl FX, Högg C. The implanted glucose monitoring system Eversense: An alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. Contact Dermatitis. 2020 Feb; 82(2): 101-104. doi: 10.1111/cod.13392. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31463958*
14. *Shinkawa E, Washio K, Tatsuoka S, Fukunaga A, Sakaguchi K, Nishigori C. A case of contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in FreeStyle Libre: The usefulness of film-forming agents. Contact Dermatitis. 2019 Jul;*

81(1): 56-57. doi: 10.1111/cod.13239. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30729560

15. *Paret M, Barash G, Rachmiel M. "Out of the box" solution for skin problems due to glucose-monitoring technology in youth with type 1 diabetes: real-life experience with fluticasone spray. Acta Diabetol. 2020; 57(4): 419-424. https://doi.org/10.1007/s00592-019-01446-y*
16. *Kamann S, Oppel E. Hydrocolloid blister plaster decreases allergic contact dermatitis to freestyle libre and isobornyl acrylate. Contact Dermatitis. 2019; 81(5): 380-381.*

Cuatro esperanzas

José Carlos Bermejo[1*]

Four Hopes

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

De forma bella habló Pedro Laín Entralgo de la esperanza y el cuidado en salud: "Qué es el médico para el enfermo, sino un hombre perito en el arte de posibilitar, dilatar y mejorar las quebrantadas esperanzas terrenales de este: el médico sería, pues, entre otras cosas, un dispensador de esperanza".

Algo semejante podríamos decir de las profesiones de ayuda en el sufrimiento y en las diferentes formas de fragilidad humana: el ayudante es un dispensador de esperanza. Pero la esperanza no es un concepto totalmente etéreo y sin contenido. Tampoco un optimismo ingenuo y ciego que deposita en el futuro la realización del bien deseado. La esperanza se concreta en las diferentes situaciones y tiene diferentes significados, nombres o apellidos.

Esperanza de cuidar

La primera esperanza en la enfermedad, según Laín, quedaría constituida por las posibilidades técnicas y científicas que la medicina puede hacer por el individuo enfermo concreto para curar su enfermedad. Se trata en la esperanza en ser curado.

Toda persona enferma busca de forma primaria e intuitiva que la medicina solucione su problema, que lo resuelva.

Las capacidades técnicas y científicas son prioritarias en el despliegue del cultivo de la esperanza. Permiten diagnosticar, identificar los caminos en los que confiar para restablecer equilibrios de salud experimentados previamente. La adecuada cualificación y formación continuada de los profesionales de la ayuda son insuplantables para alimentar el dinamismo de la esperanza y darle poder de restauración y curación.

Es evidente que el ser humano espera mucho a este nivel. Los profesionales de la ayuda habrán de ofrecer todos los medios con las máximas garantías, aclarando al paciente cuáles son las verdaderas aportaciones y limitaciones de dichos medios. La esperanza en la curación, pues, no ha de basarse en la información ingenua o falsa sobre las posibilidades reales de ponerse bien. La esperanza nace y se cultiva en el realismo.

Naturalmente, los dinamismos sanadores del individuo responden no solo a los recursos materiales, bioquímicos, externos. El individuo responde también con sus propios recursos. La curación se activa también por los estímulos de la relación y la palabra. Por eso, los profesionales de la ayuda habrán de ser sabios en el uso de la palabra como elemento terapéutico, así como de la expresión no verbal. Si bien el uso de los fármacos, la cirugía o la rehabilitación son cruciales en el proceso terapéutico, no lo es menos el uso de la palabra y la comunicación

no verbal, que vienen a configurar una adecuada relación entre el profesional y el paciente.

Las relaciones que generan confianza y mirada positiva, aquellas en las que el ayudante se muestra cálido y firme, realista a la vez que confiado, resultan más eficaces en cuanto a disminuir el dolor y acelerar la recuperación del paciente. Aun reconociendo que algunos aspectos de la relación terapéutica están en función de la personalidad de cada terapeuta, hay que decir también que la predisposición natural no es el único aspecto relevante, sino que también existe la capacidad de dotarse de competencias relacionales, emocionales, éticas y culturales que refuercen la esperanza.

La esperanza de ser cuidado

La segunda esperanza que tenemos las personas, apoyados en los conocimientos de las ciencias de la salud y de la ayuda profesional, es que, si el proceso que sufre no se puede curar, se pueda al menos cuidar y paliar. Es la esperanza en ser cuidado.

Los profesionales de la ayuda y del acompañamiento vamos interiorizando que la medicina implica no solo el curar y el prevenir, sino también el cuidar y paliar. Una particular sensibilidad la vamos mostrando en los últimos años en clave de mayor consideración del valor del cuidado. La incidencia de procesos crónicos y degenerativos es cada vez mayor en nuestra sociedad que envejece. Estos cuidados irán encaminados fundamentalmente al tratamiento de los síntomas, a incidir en el mantenimiento funcional y a ralentizar la progresión de los males. Su conocimiento y aplicación por parte de los profesionales, son fundamentales a la hora de ofrecer a los pacientes y personas que sufren, la indicación más adecuada, y realizar con ellos el camino más oportuno de afrontamiento saludable.

En el campo de la enfermería han sido especialmente relevantes las aportaciones en torno a la reflexión y la práctica del cuidar, con referentes que emprendieron proyectos humanizadores, como San Camilo y San Juan de Dios en los siglos XVI y XVII y más recientemente, en el siglo XIX Florence Nightingale y Cecily Saunders. También un ámbito de la bioética intenta prestar particular atención a los valores del cuidar, si bien se detecta un déficit en la valoración de la importancia de esta línea en relación a otros campos de la reflexión ética.

En efecto, uno de los mayores miedos que tienen muchas personas es el de ser abandonados. Y una de las grandes esperanzas es la de ser cuidados incondicionalmente. Mayor protagonismo adquiere esta realidad, si cabe, al final de la vida, en el entorno de lo que llamamos cuidados paliativos. La atención paliativa al paciente al final de la vida se impone, no ya como un privilegio, sino como un derecho. Abandonar estrategias que pretenden invertir toda la tecnología al alcance para intentar curar a una persona y emprender otras que aceptan la proximidad del límite y de la muerte, pero no minimizan la relevancia de la atención integral y el control de síntomas, son caminos de humanización que tienen mucho recorrido aún.

Una forma básica de cuidar es contribuir a la prevención ponderada, ni descuidada ni obsesiva. Llevada al extremo, la prevención puede llevar al miedo desproporcionado o al pánico y a la obsesión por la salud.

La esperanza de ser acompañado

La tercera esperanza del ser humano en la fragilidad es la de ser acompañado en los procesos de debilidad. Acompañar implica compartir información, soporte emocional, presencia significativa y compasiva, mirada trascendente y espiritual.

Laín Entralgo llamaba a la relación más noble del profesional con el enfermo, amistad médica, camaradería itinerante, sin quitar valor a la asimetría de los roles en el acompañamiento. Hay una humanización recíproca en las relaciones en medio de la vulnerabilidad y fragilidad, como sanadores heridos que somos. Rogers no dudó en hablar de amor por el ayudado en las relaciones profesionales de ayuda.

William Osler decía que “es más importante conocer qué tipo de paciente tiene la enfermedad que el tipo de enfermedad que tiene el paciente”. Por eso, en el acompañamiento es tan importante la palabra que nace de la escucha y que infunde esperanza confiada cuando es ponderada y adecuada, expresión de la empatía genuina. Ayudar a sobrellevar los procesos patológicos es también medicina.

Esperanza de ser religado

Una esperanza más sutil es la que permite al paciente ser religado, ayudado a reencontrarse con el yo más profundo de uno mismo y poder vivir con sentido el propio sufrimiento.

El sentido no se encuentra como si fuera algo que estaba escondido, sino que se pone, se asigna, al significar la realidad adversa que encontramos en la vida. Un riesgo en las profesiones de ayuda es expropiar al otro el proceso de significación por colonización tecnológica de las dinámicas diagnósticas y potencialmente terapéuticas.

Acoger las preguntas por el sentido, vivirlas personalmente, amar las mismas preguntas en la intimidad y compartirlas con corazón humanizado, refuerza la confianza esperanzada. Lo más contrario a la esperanza es el miedo infundado y no confiado.

Perfil de elementos trazas e incidencia de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer colorectal: Resultados del estudio de la cohorte EPIC-Postdam

Miguel Arredondo O[1], Gabriel Cavada Ch[2].

Trace element profle and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: Results from the EPICPotsdam cohort study

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Trace element profle and incidence of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer: results from the EPICPotsdam cohort study.
Cabral M, Kuxhaus O, Eichelmann F, Kopp JF, Alker W, Hackler J, Kipp AP, Schwerdtle TP, Haase H, Schomburg L, y Schulze M. European Journal of Nutrition (2021) 60:3267–3278, https://doi.org/10.1007/s00394-021-02494-3

En este artículo loas autores nos muestra posibles asociaciones de diferentes elementos trazas con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (T2D), enfermedades cardiovasculares (CVD) y cáncer colorectal (CRC), utilizando para ello, la cohorte EPIC-Postdam que es parte del estudio multicéntrico EPIC.

Se reclutaron 16.644 mujeres y 10.904 hombres con un rango de edades de 35 a 64 años entre los años 1994 y 1998. Como línea basal se estudió parámetros antropométricos, encuesta semi-cuantitativa alimentaria de recordatorio, encuesta de estilos de vida y una entrevista personal. Los sujetos fueron contactados cada dos años con un rango de respuesta entre 90 y 96% por ronda de seguimiento. Las asociaciones entre el perfil de elementos trazas (Mn, Fe, Cu, Zn, I y Se) y biomarcadores de elementos trazas (Seleno proteínas y Zn libre) con la incidencia de enfermedad crónica fue evaluada usando el diseño de caso-control, con una muestra sanguínea al azar en una sub-cohorte de los participantes (n = 2.500) y casos incidentes de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y cáncer colorectal.

No se observó diferencias significativas en las concentraciones de elementos trazas en la muestra basal de la sub-cohorte con excepción que en los valores séricos de Cu (especialmente en mujeres de bajo nivel educacional y bajo consumo de alcohol). Sin embargo, se encontró que los elementos trazas seleccionados se asociaron con incidencia de T2D, CVD y CRC. La mayoría de las asociaciones observadas fueron lineales e independientes de la edad, sexo, educación, adiposidad, factores de estilo de vida y de otros elementos trazas.

Interesantemente, se encontró que dos patrones de elementos trazas que podrían ayudar a entender la interacción de los elementos trazas: (1) Mn-Fe-Zn y (2) Cu-I-Se. Existió una asociación positiva entre ambos patrones y el riesgo de desarrollar T2D. Sólo el patrón 2 fue asociado a CVD y ninguno con CRC. Se encontraron asociaciones positivas entre Mn, I. Zn y Se con incidencia de T2D; Mn, Cu y la relación Cu-Zn con incidencia de CVD y Zn y Cu con incidencia de CRC. Se observó, además, una asociación negativa entre Se y CRC y entre seleno proteína y el cociente Se-Cu con CRC. Las asociaciones negativas con Se, podrían considerarse como un nuevo y novedoso parámetro para el riesgo de CVD.

Comentario de Literatura destacada

La principal novedad de este estudio es considerar múltiples elementos trazas y biomarcadores de elementos trazas con métodos validados y así evaluar su relación con tres condiciones patológicas de alta incidencia y mortalidad a nivel global, mostrando asociaciones entre estos elementos trazas y T2D, CVD o CRC, independientes de otros elementos trazas.

Análisis Estadístico: metodológicamente el artículo está bien diseñado, usa el modelo de riesgos proporcionales de Cox, para encontrar los factores pronósticos, tiempo al evento, en la aparición de diabetes 2, enfermedad cardiovascular y cáncer colorectal.

En forma muy poco frecuente, en la literatura biomédica se utiliza el análisis de componentes principales (factor análisis) para reducir la dimensionalidad de un gran conjunto de variables que permitirían explicar los tiempos al evento de las respuestas, esta técnica permite remover la fuerte colinealidad de las variables explicativas, hecho que el artículo logra con notable eficacia, de tal modo que se consiguen factores pronósticos independientes entre ellos. Desde el punto de vista estadístico, el artículo plantea estrategias de análisis novedosas y resultados consistentes.

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros

índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de "superíndice" al final del nombre.

3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
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.
2. Puede incluir hasta 5 referencias que sean complementarias o extraídas del mismo texto original.
3. Se pueden incorporar co-autores en el comentario (hasta 3).
4. 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

1. ◇ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

2. ◇ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.

3. ◇ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.

4. ◇ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5. ◇ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.

6. ◇ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.

7. ◇ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.

8. ◇ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.

9. ◇ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas

10. ◇ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.

11. ◇ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).

12. ◇ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.

13. ◇ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.

14. ◇ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.

15. ◇ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.

16. ◇ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.

17. ◇ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.

18. ◇ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.

19. ◇ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

_____

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

Teléfono _____ *Fax:* _____ *E-mail* _____

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

_____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

a. Concepción y diseño del trabajo
b. Aporte de pacientes o material de estudio
c. Recolección y/o obtención de resultados
d. Obtención de financiamiento
e. 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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	*DNA*	*Hora*	*h*
Ácido ribonucléico	*RNA*	*Hormona Antidiurética*	*ADH*
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	*5-HIAA*	*Hormona de Crecimiento, Somatotropina*	*HC*
Actividad de renina plasmática	*PRA*	*Hormona Estimulante de Melanocitos*	*MSH*
Adenosina 5´ monofosfato, bifosfato, trifosfato	*AMP, ADP, ATP*	*Hormona Folículo Estimulante*	*FSH*
Adrenocorticotropina	*ACTH*	*Hormona Liberadora de ACTH*	*CRH*
Adrenalina, Epinefrina	*E*	*Hormona Liberadora de Gonadotropinas*	*GnRH, LHRH*
Análisis de Varianza	*ANOVA*	*Hormona Liberadora de TSH*	*TRH*
Anticuerpos	*Ac*	*Hormona Luteinizante*	*LH*
Anticuerpos anti peroxidasa	*Ac TPO*	*Hormona Paratiroidea*	*PTH*
Antígeno carcino-embrionario	*CEA*	*Hormona Liberadora de GH*	*GHRH*
Calcitonina	*CT*	*Immunoglobulina*	*Ig*
Centi- (prefijo)	*c*	*Interferón*	*IFN*
Centímetro	*cm*	*Interleukina*	*IL*
Concentración de renina plasmática	*PRC*	*Intramuscular*	*im*
Cortisol	*F*	*Intravenoso*	*iv*
Corticosterona	*B*	*Kilo- (prefijo)*	*k*
Cromatografía líquida de alta resolución	*HPLC*	*Kilogramo*	*kg*
Cuentas por minuto	*cpm*	*Litro*	*l*
Cuentas por segundo	*cps*	*Metro*	*m*
Curie	*Ci*	*Micro- (prefijo)*	*µ*
Deci- (prefijo)	*d*	*Mili- (prefijo)*	*m*
Dehidro Testosterona	*DHT*	*Milímetro cúbico*	*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*	*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*	*Prl*
Factor de Necrosis Tumoral	*TNF*	*Promedio (término estadístico)*	*x*
Fosfatasas ácidas	*F Ac*	*Radioinmunoanálisis*	*RIA*

Abreviaturas

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	*F Al*	*Reacción de polimerasa en cadena*	*PCR*
Globulina Trasportadora de Corticosteroides	*CBG*	*Revoluciones por minuto*	*rpm*
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*
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	*SIDA*	*Vitamina D3, Colecalciferol*	*Vit D3*
Sistema Nervioso Central	*SNC*	*1,25-dihidroxi-vitamina D2,*	*1,25 (OH)2 D2*
Somatostatina	*SS*	*1,25-dihidroxi-ergocalciferol*	*1,25 (OH)2 D2*
Subcutáneo	*sc*	*1,25-dihidroxi-vitamina D3,*	*1,25 (OH)2 D3*
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	*DHEA-S*	*1,25-dihidroxi-colecalciferol*	*1,25 (OH)2 D3*
Testosterona	*T*	*3,5,3'-triyodotironina*	*T3*
Tiroglobulina	*Tg*	*3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa*	*rT3*
Tirotropina	*TSH*	*3',5'-adenosina monofosfato cíclico*	*cAMP*
Tiroxina	*T4*	*17-hidroxi progesterona*	*17OHP*
Tiroxina Libre	*T4L*	*25-hidroxi-vitamina D2*	*25OHD2*
Tomografía Axial Computarizada	*TAC*	*25-hidroxi-ergocalciferol*	*25OHD2*
Tuberculosis	*TBC*	*25-hidroxi-vitamina D3*	*25OHD3*
Ultravioleta	*UV*	*25-hidroxi-colecalciferol*	*25OHD3*
Unidad Internacional	*IU*	*24,25-dihidroxi-vitamina D3*	*24,25 (OH)2 D3*
Valor Normal o de referencia	*VN*	*24,25-dihidroxi-colecalciferol*	*24,25 (OH)2 D3*
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	*VHS*		
Versus	*vs*		

Abreviaturas de Instituciones

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

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