

TRABAJOS LIBRES

TRABAJOS LIBRES

1. Caracterización clínica y genética de adenomas hipofisarios en población menor de 18 años en Chile. Estudio colaborativo, multicéntrico. Resultados preliminares

Diego Zepeda Galleguillos¹, Francisco Guarda Vega⁴, Luis Castaño Gonzalez², Idoia Martínez de la Piscina², Anibal Aguayo Calcena², Begoña Calvo², Mirian Sánchez², Inés Urrutia², Nelson Wohlk González³, Flavia Nilo Concha⁴, Alejandro Martínez Aguayo⁵, Marlyn Fifueroa Acuña⁶, Jeannette Linares Moreno⁷, René Díaz Torres⁸, Carolina Valdés Fuentealba⁹, Vivian Gallardo Tampier¹⁰, Patricio Romero Matus¹¹, Patricia López Cuevas¹², María Isabel Hernández Cárdenas¹³.

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2. Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Biocruces Bizkaia, CIBERER-CIBERDEM, Endo-ERN, 3. Departamento de Endocrinología; Hospital Salvador e Instituto de Neurocirugía Asenjo. Facultad de Medicina Universidad de Chile, 4. Departamento de Endocrinología y Centro Traslacional de Endocrinología UC; Programa de Tumores Hipofisarios UC-CHRISTUS, 5. Endocrinología, División de Pediatría; Pontificia Universidad Católica de Chile, 6. SOCHIPE IQUIQUE, 7. Hospital Regional de Antofagasta, 8. Clínica Universidad de los Andes, 9. Clínica Santa María, 10. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, 11. Hospital Clínico de Niños Dr. Roberto del Río, 12. Hospital Clínico San Borja-Arriarán, 13. Departamento de ciencias neurológicas Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Objetivo: Los adenomas hipofisarios (AH) son infrecuentes en la edad pediátrica. La mayoría son esporádicos y funcionantes. Los corticotropinomas son más frecuentes en los primeros años de vida. Los prolactinomas (PRL) son más prevalentes en niños mayores y adolescentes. El estudio genético permite guiar el estudio, tratamiento, pronóstico y dar consejo genético. El objetivo del estudio es describir las características clínicas y análisis genético en pacientes menores de 18 años con AH en Chile. **Diseño experimental:** Estudio descriptivo multicéntrico. **Material y métodos:** Se realiza estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico de AH. Se evalúa historia clínica y exámenes de pacientes con edad menor de 18 años al diagnóstico. Se realizó extracción de ADN de leucocitos de sangre periférica de los pacientes y familiares. Estas muestras fueron estudiadas con panel genético de genes frecuentes asociados con formas sindrómicas o familiares de AH (MEN1, AIP, PRKAR1A, CDKN1B, GNAS, DICER1, SDHB, SDHC, SDHD). Las alteraciones genéticas identificadas se confirmaron con secuenciación de Sanger. **Resultados:** Se han estudiado 19 pacientes pediátricos con diagnóstico de AH por resonancia magnética. La edad media al diagnóstico fue de 14,09 años (9,9-17,8), 63,1% de sexo femenino. El 94,7% de los AH eran funcionantes, siendo el más frecuente el PRL (68,42%), seguido del adenoma productor de GH (10,53%) y corticotropinoma (10,53%). Se reportó un paciente con pubertad precoz y displasia fibrosa esfenoidal y uno con secreción de GH y cortisol. En los pacientes con PRL el motivo de consulta más frecuente fue el retraso puberal (RP), seguido de amenorrea secundaria (46,15%) y galactorrea (30,7%). El 30,7% presentó cefalea y 15,38% compromiso visual. La edad media de los pacientes con AH productor de GH fue de 17,1 años. Todos presentaron talla alta, 33,3% cefalea y 66,6% afectación visual. Los pacientes con corticotropinoma se presentaron con obesidad central, retraso del crecimiento y RP. A la fecha se ha realizado análisis genético molecular en 12 pacientes, encontrándose variantes genéticas en 3 pacientes. En dos pacientes con PRL se encontró variante probablemente benigna en el exón 2 del gen SDHD c.149A>G; p.His50Arg. Padres portan la misma mutación. La segunda corresponde a paciente con PRL, donde se encuentra variante en el exón 3 del gen PRKAR1A c.221G>A; p.Arg74His, sin otras manifestaciones de complejo de Carney. **Conclusiones:** El PRL fue la causa más frecuente de AH en la edad pediátrica y se presentó con RP o detención puberal. En la edad pediátrica MEN1 y AIP están descritos como las alteraciones genéticas más frecuentes, en nuestra población se han encontrado variantes de otros genes en 3 pacientes. Las variantes de significado incierto ofrecen un desafío y requieren de cautela en su interpretación, ya que podrían corresponder a nuevas variantes genéticas, cuyos roles no están del todo establecidos.

2. Engrosamiento de tallo hipofisario en pacientes pediátricos durante el periodo de pandemia por COVID-19 en Chile 2020-2021

Diego Zepeda Galleguillos¹, Francisco Guarda Vega², Cecilia Okuma Ponce⁹, Fernanda Peña Manubens³, José Pablo Fernández Vergara⁴, Claudia Loreto Godoy Cortés³, María Fernanda Ochoa Molina³, David Rojas Zalazar⁴, Nimia Vallejos Carle⁵, Javiera Basaure Oróstica⁶, Carolina Valdés Fuentealba⁷, Vivian Gallardo Tampier⁸, Cristian Naudy Martínez⁹, Pablo Villanueva Garín¹⁰, María Isabel Hernández Cárdenas¹¹.

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2. Departamento de Endocrinología y Centro Traslacional de Endocrinología UC, Programa de Tumores Hipofisarios UC-CHRISTUS; Grupo de estudio colaborativo Engrosamiento de Tallo Hipofisario, 3. Pontificia Universidad Católica de Chile, 4. Instituto de Neurocirugía Asenjo, 5. Hospital Luis Calvo Mackenna; Grupo de estudio colaborativo Engrosamiento de Tallo Hipofisario, 6. Unidad de Endocrinología Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, 7. Clínica Santa María, 8. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, 9. Instituto de Neurocirugía Asenjo; Grupo de estudio colaborativo Engrosamiento de Tallo Hipofisario, 10. Departamento de Neurocirugía PUC, Programa de Tumores Hipofisarios UC-CHRISTUS, 11. Departamento de ciencias neurológicas Oriente. Facultad de Medicina. Universidad de Chile; Grupo de estudio colaborativo Engrosamiento de Tallo Hipofisario.

Objetivos: El engrosamiento de tallo hipofisario (ETH) es una patología infrecuente en la población pediátrica. Al comparar con años previos, se observó durante la pandemia de COVID-19 un aumento en la frecuencia de pacientes pediátricos con ETH en Chile. El objetivo de este trabajo consiste en caracterizar la población de pacientes pediátricos con ETH presentados durante la pandemia por COVID-19 en Chile. **Diseño experimental:** Estudio descriptivo retrospectivo. **Material y métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo de análisis de fichas clínicas de pacientes pediátricos que se presentaron con ETH durante el período 2020-2021 de pandemia por COVID-19 en Chile. El diagnóstico se realizó en pacientes con síntomas neuro-oftalmológicos o disfunción hipofisaria, que tenían RM cerebral con un ETH mayor o igual 3 mm en la inserción o mayor o igual a 4 mm a nivel del quiasma óptico, basado en guías de consenso internacional. **Resultados:** Un total de 9 pacientes fueron diagnosticados durante este período de pandemia. La mayoría corresponde a pacientes de sexo femenino (77,8%). La edad media de diagnóstico fue de 10,36 años (rango 1,1 a 17 años). La media de estatura para la edad al momento de presentación fue de -1,18 DE (rango -3,11 a +0,52). La causa más frecuente fue neoplásica. El tumor de células germinales fue diagnosticado en 8 pacientes, y la Histiocitosis de células de Langerhans en un paciente. Los marcadores tumorales fueron negativos en suero y líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes. Todos los pacientes se presentaron con diabetes insípida central y al menos un déficit hormonal hipofisario anterior. Un 55,5% presentaba una campimetría alterada al momento del diagnóstico con quiasma alterado en RM en un 66,6%. En RM el rango de grosor máximo del tallo es de 4,6 a 13 mm (mediana 10,1). Todos los pacientes presentaron ausencia de neurohipofisis. Los diagnósticos fueron confirmados por biopsia en todos los pacientes, en cuatro de ellos fue necesario una segunda biopsia para confirmar el diagnóstico. **Conclusiones:** Observamos un aumento de frecuencia de ETH durante la pandemia por COVID-19 en pacientes pediátricos chilenos (9 vs 4 casos esperados según PINDA). El diagnóstico más frecuente fue el germinoma. Todos los pacientes tenían marcadores tumorales negativos, con una mayor incidencia en niñas, al contrario de lo reportado en la literatura. El diagnóstico etiológico continúa siendo desafiante, y un 44% de los pacientes requirieron una segunda biopsia. Es importante establecer nuevos marcadores en la evaluación de pacientes con ETH para poder realizar un diagnóstico precoz. Se necesitan más investigaciones para establecer si existe una relación causal de este aumento de frecuencia observado, especialmente en niñas, durante la pandemia por COVID-19.

3. Niveles séricos de AMH en la mujer desde la etapa reproductiva temprana hasta la post menopausia. Evaluación de posibles factores moduladores

Amanda Ladrón de Guevara^{1,2}, Mariano Smith³, Bárbara Echiburú¹, Manuel Maliqueo¹, Teresa Sir⁴, Gabriel Cavada⁴, Nicolás Crisosto^{1,2,5}.

1. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Sede Occidente, Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2. Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. 3. Alumno Sexto Año Universidad de Chile. 4. Departamento de Salud Pública, Universidad de Chile y Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile. 5. Unidad de Endocrinología, Clínica Alemana, Santiago, Chile/ Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

La hormona antimülleriana (AMH) es una glucoproteína que se expresa principalmente en las células de la granulosa de folículos en crecimiento (FC) y constituye el marcador más precoz del fin de la etapa reproductiva. Se han descrito numerosos factores moduladores en estudios in vitro e in vivo tales como FSH, LH y Estradiol (E2). Sin embargo, los resultados son contradictorios y en la mayoría no existe un análisis simultáneo del conjunto de variables que afectan la concentración sérica de AMH. Lo más categórico es que esta hormona se modifica negativamente por edad e IMC y se encuentra elevada en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (MSOP) probablemente por la acción androgénica. Para estudiar los factores clínicos y endocrinos involucrados, hemos construido un modelo que incluye un amplio espectro de edades tanto en mujeres sanas (MC) como en MSOP cuya condición se caracteriza por presentar la máxima concentración de AMH. **Objetivo:** Identificar los factores clínicos (edad, IMC, etapa de fertilidad, SOP) y hormonales (niveles de insulina, FSH, LH, E2, testosterona y androstenediona) que modulan la concentración sérica de AMH. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 190 MSOP y 115 MC entre 17 y 55 años con IMC entre 17 y 47 kg/m². Se evaluaron parámetros antropométricos y Score de Ferriman. Se consignó la etapa de fertilidad (EF). Se realizó PTGO con medición de insulina y se calculó el área bajo la curva (AUC) de Insulina (Ins). Se midió: testosterona (T), androstenediona (A), E2, LH, FSH, AMH y SHBG. Se calculó el índice de andrógenos libres. Mediante test de estímulo con análogos de GnRH se evaluó la secreción hormonal de LH, FSH y E2, calculando su AUC. Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para establecer la modulación de los niveles de AMH por las variables: SOP, edad, EF, IMC, T, A, AUC de Ins, LH, FSH y E2. **Resultados:** Después de ajustar por todas las condiciones clínicas y variables descritas, la edad ($p=0,003$), EF ($p=0,001$) e IMC ($p=0,006$) mostraron una asociación negativa mientras que la condición SOP ($p<0,0001$) y el AUC E2 ($p=0,013$) mostraron una asociación positiva con AMH. Los niveles basales de T, E2, A, AUC de Ins, LH y FSH no mostraron asociación. **Conclusiones:** Este estudio, que tiene la ventaja de controlar por múltiples variables, corrobora que AMH se ve afectada negativamente por edad e IMC y positivamente por la condición SOP. Adicionalmente mostramos una asociación negativa con la declinación de la etapa reproductiva. Interesantemente, nuestros datos muestran que la secreción de E2 se asocia de manera independiente con los niveles de AMH, lo que no había sido previamente reportado, sugiriendo que en los folículos en etapas tempranas del desarrollo, el estrógeno podría ser un importante estímulo para la producción de AMH.

Financiamiento: Fondecyt 1210261; Fondecyt 1201483; Fondecyt 1181798.

4. Las vesículas extracelulares de adipocitos y su rol en la fisiopatología de la obesidad: estudio preliminar in vitro

Alejandra Sandoval Bórquez¹, Pablo Carrión Valdés¹, María Paz Hernández Mejías¹, Jorge Pérez López¹, Alejandra Tapia Castillo¹, Andrea Vecchiola Cardenas¹, Carlos Fardella Bello¹, Cristian Carvajal Maldonado¹.

1. Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El exceso de tejido adiposo (TA) se ha convertido en un importante problema de salud pública, debido principalmente a su asociación con riesgo cardiovascular. El TA es el mayor depósito de energía y recientemente se han descrito funciones endocrinas, a través de la liberación de adipocinas. En sujetos obesos, el TA aumenta en tamaño (hipertrofia) y número de células (hiperplasia), mediante la diferenciación de preadipocitos en adipocitos, que expresan marcadores de diferenciación tales como PPAR γ , FASN, FABP4 y adiponectina. Estas adipocinas juegan un rol clave tanto en el desarrollo de la obesidad como en la comunicación celular. Sin embargo, se desconoce si la comunicación de estas adipocinas es a través de las vesículas extracelulares (EVs). **Objetivo:** evaluar marcadores de diferenciación adiposa en vesículas extracelulares provenientes de adipocitos (AdEVs) y preadipocitos. **Materiales y Métodos:** se cultivaron células de la línea celular humana de preadipocitos SW872, y se diferenciaron a adipocitos utilizando un cóctel de diferenciación. Se evaluó la morfología de los adipocitos, mediante microscopía óptica, y formación de gotas lipídicas, con tinción Oil Red O. Se aislaron EVs tanto de preadipocitos como de adipocitos, mediante ultracentrifugación, y se caracterizaron por análisis de nanopartículas, microscopía electrónica y western-blot. Se analizó la expresión de genes de diferenciación adipogénica en preadipocitos, adipocitos y sus EVs mediante RT-qPCR. Un valor de $p\leq 0,05$ se consideró como estadísticamente significativo. **Resultados:** se observó acumulación de gotas lipídicas y morfología característica en un 60% de las células posterior a la diferenciación. Las EVs aisladas presentan morfología y tamaño (50-150 nm) similar a lo reportado y validado por la ISEV. Además, hubo presencia de los marcadores característicos de EVs, como CD9 y Tsg101. Se observó mayor concentración de EVs provenientes de preadipocitos, que desde adipocitos (5,21x10¹⁰ partículas/mL vs 0,44x10¹⁰ partículas/mL, $p\leq 0,05$). El análisis de expresión relativa ($2^{-\Delta\Delta CT}$), indica que los adipocitos tienen mayor expresión de FABP4 y adiponectina; y una disminución de PPAR γ y FASN, respecto a preadipocitos. Por otro lado, los EVs provenientes de preadipocitos y adipocitos presentan similar expresión de PPAR γ y FASN, que sus células parentales. **Conclusiones:** hemos desarrollado y optimizado un protocolo de aislamiento de AdEVs, para posteriores estudios in vitro relacionados con TA. Los adipocitos y preadipocitos presentan expresión diferencial de genes involucrados en la adipogénesis y sus EVs reflejan la expresión génica observada en sus células parentales. Tanto el protocolo, como los hallazgos en EVs abren una novedosa oportunidad para el estudio de la fisiopatología de la obesidad y la búsqueda de nuevos biomarcadores.

Financiamiento: ANID-FONDECYT 1212006 (CAC) y 3200646 (ATC); CONICYT-FONDEQUIP EQM150023 (CAC).

TRABAJOS LIBRES

5. Efecto del aceite de rosa mosqueta (rosa rubiginosa) en parámetros inflamatorios y antioxidantes en un modelo in vitro de daño hepático humano

Amanda D'Espessailles Tapia¹, Gonzalo Terreros Hernández¹, Natalia Santillana Tobar² Paulina Ormázabal¹.

1. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de O'Higgins, 2. Escuela de Nutrición y Dietética, Universidad Católica del Maule.

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico está provocada por una alteración metabólica-nutricional caracterizada por la acumulación de triglicéridos (sobre el 5% del peso del hígado), resistencia a la insulina, estrés oxidativo y estrés de retículo. Se ha descrito, además, que la presencia de endotoxinas intestinales, como lipopolisacárido (LPS), y la disminución de los ácidos grasos poliinsaturados favorecerían la patogenia de la enfermedad. La rosa mosqueta (RM) es un fruto, cuyo aceite tiene alto porcentaje de ácido alfa linolénico (34.4%) y que en modelos animales ha sido efectivo para disminuir la esteatosis inducida por dieta alta en grasas. **Objetivo:** Evaluar el efecto antioxidante y antiinflamatorio del aceite de RM en un modelo *in vitro* de células humanas hepáticas de la línea HepG2 tratadas con LPS. **Diseño experimental:** Se utilizó un modelo *in vitro* de células hepáticas HepG2 derivadas de carcinoma hepatocelular. **Materiales y métodos:** Las células fueron tratadas con diferentes dosis de aceite de RM (1.5, 3, 4.5, 6 y 7.5 µg/ml) disueltas en DMSO y medio de cultivo por 24 horas para determinación de dosis y efecto citotóxico (ensayo MTT). Posteriormente, las células pretratadas con RM fueron expuestas a un tratamiento agudo de 100 ng/ml de LPS (4 horas). Se evaluaron los niveles (western blot) de fosforilación del factor de transcripción pro-inflamatorio NF-κB, y los niveles proteicos de hemoxigenasa (OH-1) y acetil-CoA-Carboxilasa (ACOX-1), como marcadores antioxidantes. Además, se evaluaron los niveles de ARN mensajero de las citoquinas pro-inflamatorias TNF-α e IL-1β (qPCR). **Resultados:** El aceite de RM no tiene efecto citotóxico (n=7, Wilcoxon test) en todas las dosis evaluadas (p>0.05), mientras que a dosis de 6 µg/ml incrementa la proliferación celular (p<0.05). El tratamiento con RM 1.5 µg/ml incrementó los niveles de la proteína antioxidante OH-1, mientras que la dosis de 3 µg/ml fue efectiva para disminuir la expresión de TNF-α e IL-1β. Dosis mayores se asociaron con un incremento en la expresión de citoquinas. No se observaron variaciones en la fosforilación de NF-κB con el aceite de RM en ninguna dosis (p>0.05, One Way ANOVA, Friedman y Dunn post test). **Conclusión:** Estos resultados sugieren un posible efecto antiinflamatorio y antioxidante de aceite de RM en hepatocitos humanos frente al daño con LPS, pero se requiere mayor investigación para la posible recomendación de su consumo.

Financiamiento: SOCHED 2020-08.

6. Determinación del frax el día previo a la fractura osteoporótica de cadera

Constanza von Plessing Pierry¹, Carolina Frías Leiva¹, Lizandro Jaque González¹, Rosario Martínez Figueroa¹, Juan Cristóbal Ormeño Illanes¹, Samuel Parra Aguilera², Carlos Chandía Aguilera², Iván Quevedo Langenegger¹.

1. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, 2. Hospital Traumatológico de Concepción.

Objetivo: Determinar el Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) el día previo a presentar una fractura osteoporótica de cadera. **Diseño experimental:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La información se obtuvo de la ficha clínica y de la entrevista clínica. **Materiales y Métodos:** Se reclutaron a 191 pacientes ≥ 60 años que fueron ingresados por fractura de cadera entre julio 2021 y junio 2022 en un hospital de alta complejidad. Se excluyeron a 39 pacientes por no tener la información de peso y talla y a 46 por tener >90 años. Finalmente el estudio incluyó a 106 pacientes. Se calculó el FRAX utilizando la herramienta de cálculo online para población chilena del Centro para Enfermedades Metabólicas del Hueso de la Universidad de Sheffield y se interpretó con los umbrales de intervención para la población chilena de acuerdo con el riesgo de presentar una fractura mayor osteoporótica a 10 años. Los datos se trasladaron a una planilla Excel (versión 18.0). Se realizó un análisis estadístico con SPSS (versión 25.0). Los pacientes fueron divididos en grupos etarios (60-69 años, 70-79 años, 80-89 años). Las variables fueron resumidas según su media ± desviación estándar (SD). **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 78.4±7.7 años y el 82.1% eran mujeres. El peso y talla promedio fue de 63.5±12.5 kg y 160.0±7.7 cm, respectivamente. El riesgo promedio de fractura mayor osteoporótica a 10 años fue de 10.2%, mientras que el riesgo promedio de fractura de cadera a 10 años fue de 5.2%. El 87.7% de los pacientes presentó un FRAX menor al umbral de intervención. En el grupo etario 60-69 años (n=16) el riesgo promedio de fractura mayor osteoporótica a 10 años fue de 3.2%, mientras que el riesgo promedio de fractura de cadera a 10 años fue de 1.1% y el 87.5% de los pacientes presentó un FRAX menor al umbral de intervención. En el grupo etario 70-79 años (n=37) el riesgo promedio de fractura mayor osteoporótica a 10 años fue de 8.6%, mientras que el riesgo promedio de fractura de cadera a 10 años fue de 4.2% y el 83.8% de los pacientes presentó un FRAX menor al umbral de intervención. En el grupo etario 80-89 años (n=53) el riesgo promedio de fractura mayor osteoporótica a 10 años fue de 13.3%, mientras que el riesgo promedio de fractura de cadera a 10 años fue de 7% y el 90.6% de los pacientes presentó un FRAX menor al umbral de intervención. **Conclusiones:** Los umbrales de intervención para la población chilena no lograron clasificar a un 87.7% de los pacientes de alto riesgo el día previo a presentar una fractura osteoporótica de cadera. Estos resultados son similares a los observados en Suiza, China y Turquía. Sugerimos determinar umbrales de intervención para la población chilena de acuerdo con el riesgo de presentar una fractura osteoporótica de cadera a 10 años.

7. Análisis de la investigación clínica-científica sobre diabetes mellitus en Chile-12 años

Néstor Soto Isla¹, Astrid Von Oetinger Giacoman², Luz María Trujillo Gittermann³.

1. Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago, 2. Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Santiago, Chile, 3. Escuela de Kinesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Américas, Santiago, Chile. Escuela de Kinesiología, Facultad de Odontología y Salud, Universidad Diego Portales, Santiago, Chile.

Objetivo: Caracterizar la producción científica chilena sobre diabetes mellitus (DM) en los últimos 12 años y evaluar si ésta responde a las situaciones clínicas de mayor prevalencia local. **Diseño:** Revisión sistemática. **Material y Métodos:** La evidencia científica fue considerada desde 2010 a mayo de 2022. Estrategia de búsqueda incluyó términos MeSH: (diabetes) AND (chilean population), (diabetes) AND (Chile), (diabetes) IN (Chile). El protocolo fue guiado por la declaración PRISMA y ejecutado usando la plataforma COVIDENCE® (www.covidence.org). **Criterios de inclusión:** a. Estudios en personas con DM chilenos. b. En centros de salud de Chile. c. Estudios de ciencias básicas hechos en laboratorios nacionales. d. Diseño de investigación: Ensayos clínicos aleatorizados o no, controlados o no, observacionales y descriptivos, de cohorte, casos, serie de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. e. Publicados en revistas médicas-científicas indexadas en WOS y/o Scopus. f. Estudios multicéntricos con al menos un autor chileno e incluya pacientes chilenos. **Criterios de exclusión:** a. Cartas al editor. b. Resúmenes de congresos. c. Ensayos clínicos de la industria farmacéutica. **Resultados:** En el análisis se incluyeron 394 artículos. El número de publicaciones aumentó desde 4 artículos en 2017 a 47 en 2021. Se publicaron 342 artículos con indexación WOS (87%) y 52 con Scopus (13%). Según diseño, 173 corresponden a tipo observacionales, 149 a revisiones sistemáticas y metaanálisis y 72 a experimentales. Por tipo de DM, la diabetes tipo 2 (DM2) lidera sobre diabetes gestacional (DG) y diabetes tipo 1. Las revistas internacionales son predominantes (85%). Se observa concordancia entre el esfuerzo de investigación y complicaciones de alta prevalencia nacional: cardiovascular (12% de los artículos) y nefropatía (10%). La salud mental lidera en complicaciones, con 13,8%. La DM y su relación con obesidad se abordó por 24 artículos, pero sólo 2 estudios son de tipo longitudinal, evaluando incidencia de DM al aplicar estrategias de control del sobrepeso/obesidad. **Conclusiones:** La investigación sobre DM muestra un aumento significativo en los últimos años, aunque parece insuficiente en algunos temas de alta prevalencia y costo. La DM2 lidera artículos publicados, pero faltan estudios longitudinales y enfocados en prevención. Estos resultados llaman a las entidades académicas y científicas a generar más investigaciones que respondan a la necesidad país con relación a la DM.

Tabla 1. Temática de los artículos incluidos.

TEMÁTICA	Diabetes gestacional	Diabetes tipo 2	Diabetes tipo 1
Factores de riesgo	20 (5%)	23 (5,8%)	0 (0%)
Etiopatogenia	29 (7,4%)	40 (10%)	10 (2,5%)
Complicaciones	9 (2,3%)	73(19%)	19 (4,8%)
Intervenciones	12 (3%)	104 (26%)	7 (1,7%)
Impacto económico y salud pública	2 (0,5%)	19 (4,8)	4 (1%)
Multicéntricos	0 (0%)	22 (5,6%)	1 (0,3%)
TOTAL	72 (18,3%)	281 (71,3%)	41 (10,4%)

TRABAJOS LIBRES

8. Caracterización de los niveles de prolactina y tamaño tumoral en prolactinomas y tumores hipofisarios no funcionantes

Bárbara Zúñiga Vargas², César Calderón Cornejo², Javier Saldaña Castillo², María Consuelo Guzmán Sarmiento¹, Alejandra Lanas Montecinos², Francisco Cordero Anfoss².

1. Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: Los prolactinomas son los tumores hipofisarios funcionantes más frecuentes y la principal causa patológica de hiperprolactinemia. En estos, los niveles de prolactina (PRL) se correlacionan con el tamaño tumoral (TT), siendo en macroprolactinomas (macroPRL) en general >250 ng/ml. Los tumores hipofisarios no funcionantes (THNF) pueden presentar hiperprolactinemia por efecto compresivo del tallo hipofisario. En general presentan valores de PRL más bajos. Los valores de corte de PRL en estas entidades pueden presentar superposición y existir dudas diagnósticas. Existen errores de laboratorio, como el "efecto Hook", pero en nuestro laboratorio es infrecuente ya que se observa con valores de PRL >12.000 ng/dl. **Objetivos:** Caracterizar la relación entre el TT y PRL en prolactinomas y THNF. Evaluar la utilidad de la razón PRL/TT (valor de PRL dividido en TT expresado en milímetros) como herramienta diagnóstica. **Diseño experimental:** Estudio observacional retrospectivo. Se revisan fichas clínicas de pacientes atendidos en el policlínico de patología hipofisaria entre 2017 y 2022, con el diagnóstico de prolactinoma y THNF que presentaran hiperPRL al diagnóstico. El diagnóstico fue determinado por endocrinólogo según niveles de PRL, TT, respuesta al tratamiento con cabergolina y resultado de anatomía patológica en los casos operados. Se describen promedios, con DE y rangos (para mayor información clínica), ttest para variables continuas y ANOVA para comparar los 3 grupos. Se considera significativo p<0,05. **Resultados:** Se incluyeron 73 pacientes con prolactinoma (36 microPRL y 37 macroPRL) y 18 con THNF. El 69% corresponde a mujeres y la edad promedio fue 40,2 años (DE 12,68), siendo menor en microPRL=33,8, en comparación con macroPRL=41,8 y THNF=49 (p<0,01). El promedio de PRL en microPRL=142 (rango 63-586), en macroPRL= 1.656 (138-13.430) y THNF =71 ng/ml (40-169) (p<0,01). El tamaño en microPRL 6,2 mm (rango 3-9), en macroPRL 21,7 mm (10-40) y THNF 27 mm (15-53) (p<0,01). En los prolactinomas, al dividir por cuartiles según tamaño, se observa una relación positiva entre el tamaño del tumor y los niveles de prolactina (Tabla 1). Se realiza el cálculo de la razón PRL/TT, resultando el promedio en microPRL =23,5 (DE14), macroPRL =74,9 (DE100) y en THNF= 3,1 (DE 1,9) con p<0,01. Todos los microPRL presentaron una razón PRL/TT >10 y los macroPRL >14 y todos los THNF <7. En esta población esto resulta en sensibilidad y especificidad de 100%. **Conclusiones:** En nuestra población, de acuerdo a lo descrito, se observa una clara relación entre los niveles de PRL y el diagnóstico de microPRL, macroPRL y THNF. La razón PRL/TT es una herramienta que mostro ser útil para diferenciar estas entidades.

Tabla 1. Niveles de prolactina.

Cuartiles PRL	1° (63-99)	2° (100-272)	3° (273-844)	4° (845-13430)	p (ANOVA)
Tamaño (mm)	6.1 (DE 1.49)	6.6 (2.57)	19,2 (DE 8,5)	23,8 (DE 8,3)	<0,01

9. La vigilancia activa es una alternativa segura en pacientes seleccionados con cáncer papilar de tiroides y persistencia estructural ganglionar

Marlín Solorzano Rodríguez¹, Martín Espinoza¹, Roberto Sanatana¹, Hernán González¹, Pablo Montero², Francisco Cruz³, Antonieta Solar⁴, José Miguel Domínguez⁵.

1. Departamento Endocrinología - Pontificia Universidad Católica de Chile, 2. Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 3. Departamento de Radiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 4. Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 5. Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; CETREN: Centro de estudios traslacionales de Endocrinología UC.

Después del tratamiento inicial, cerca de 30% de los pacientes con cáncer papilar de tiroides (CPT) tienen respuesta incompleta, principalmente enfermedad estructural ganglionar cervical. Estudios internacionales han reportado que, en pacientes seleccionados, la vigilancia activa (VA) es una alternativa segura para estos pacientes, con una frecuencia de progresión entre 10% y 25%. **Objetivo:** reportar los resultados de VA en pacientes con CPT y enfermedad estructural ganglionar cervical. **Diseño:** estudio retrospectivo observacional. **Métodos:** se incluyeron pacientes tratados por CPT que presentaron enfermedad estructural ganglionar cervical y fueron manejados con VA según los siguientes criterios de inclusión: linfonodos ≥5 mm de diámetro menor con punción aspirativa compatible con enfermedad recurrente por citología y/o medición de tiroglobulina en aspirado (>10 ng/dL), y/o la presencia de ≥2 criterios ecográficos sospechosos: hipocogenicidad, forma redondeada, microcalcificaciones, componente quístico, ausencia de hilio y tejido hiperecogénico similar al tejido tiroideo. Se excluyeron pacientes con enfermedad ganglionar ≥20 mm de diámetro mayor, 18F FDG PET (+) (SUV max >5) o metástasis a distancia no resueltas. Los pacientes se siguieron cada 6-12 meses con ecografía cervical, Tg y AcTg. Imágenes adicionales fueron realizadas a criterio del tratante. La TSH se mantuvo <0,1 o 0,1-0,5 U/L según la presencia de comorbilidades individuales. El crecimiento se definió como un aumento ≥3 mm en cualquiera de sus diámetros. **Resultados:** se incluyeron 32 pacientes, 27 (84,4%) mujeres, edad 39±14 años. Veinte (62,5%) CPT usual, 8 (25%) usual+variedad folicular, 2 (6,25%) hobnail y 2 (6,25%) células altas, todos tratados inicialmente con tiroidectomía total y 22 (69%) con disección cervical terapéutica. Según ATA, 1 (3,1%), 24 (75%) y 7 (21,9%) eran de riesgo de recurrencia bajo, intermedio y alto, respectivamente. Treinta (94%) recibieron RAI al manejo inicial (115±42 mCi). La enfermedad estructural ganglionar se diagnosticó 1 año (0-5,6) post manejo inicial; diámetro 9,0 mm (6-19); se realizó PAF en 18 (56%) pacientes y la VA se extendió por 4,9 años (0,6-14,7). Se observó crecimiento en 4 (12,5%) pacientes. Hasta la fecha, 2 se han tratado con cirugía, 1 con radioterapia externa porque se estimó alto riesgo de morbilidad quirúrgica y otro paciente tiene cirugía pendiente. Los 3 pacientes lograron control de enfermedad locorregional estructural. Adicionalmente, 7 (21,9%) pacientes recibieron algún tratamiento por preferencia propia o recomendación de otro médico: 4 cirugía, 2 cirugía+RAI y 1 RAI. Ningún paciente ha fallecido ni ha presentado metástasis a distancia. **Conclusiones:** En pacientes seleccionados con CPT y enfermedad estructural locorregional, la VA es una alternativa segura ya que permite identificar y tratar efectivamente a la minoría de pacientes que progresan.

10. Efecto del ejercicio crónico en la expresión de neuregulina-1 en músculo esquelético (MRNA) y proteína plasmática en ratones alimentados con dieta alta en grasa

Sebastián Fuenzalida Correa¹, Mónica Silva Monasterio², Daniel González Mañán³, Gladys Tapia Opazo⁴, Nevenka Juretic Díaz¹.

1. Programa de Biología Celular y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2. Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 3. Núcleo de Química y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Ingeniería y Tecnología, Universidad Mayor, 4. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: Los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo han contribuido al aumento de factores de riesgo como la resistencia a la insulina (RI) y enfermedades crónicas como la obesidad y la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), entre otros. El ejercicio es parte fundamental del balance energético y puede reducir el riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas. Estudios previos vinculan las alteraciones metabólicas de la obesidad con una disminución en los niveles plasmáticos de Neuregulina-1 (NRG1). En el músculo esquelético, la vía de NRG1 se ha relacionado con el metabolismo de la glucosa y se ha propuesto que posee una función análoga a la insulina, favoreciendo la translocación de las vesículas que contienen los transportadores de glucosa 4 (GLUT4) al sarcolema. En hígado y tejido adiposo, la vía de NRG1 disminuye la lipogénesis de novo y aumenta la oxidación de ácidos grasos. Por otra parte, se ha descrito que el ejercicio y una dieta balanceada activan la vía de NRG1, sugiriendo que los efectos beneficiosos del ejercicio y la dieta podrían deberse en parte a la activación de esta vía. Sin embargo, no hay estudios que vinculen el efecto protector del ejercicio crónico ante la obesidad con el aumento de la expresión y/o secreción de NRG1. **Objetivo:** Evaluar el efecto del ejercicio crónico sobre los niveles de mRNA de NRG1 en músculo esquelético, los niveles plasmáticos de NRG1 y el grado de EHGNA, en ratones alimentados con una dieta alta en grasa (DAG). **Diseño experimental:** Ratones C57BL/6 con peso inicial de 12-14 g, fueron alimentados con dieta control (DC; 10% lípidos, 20% proteínas, 70% carbohidratos) o DAG (60% lípidos, 20% proteínas, 20% carbohidratos) por 14 semanas y sometidos o no a un ejercicio de nado forzado de 1 hora, 5 días a la semana, durante las últimas 10 semanas de dieta. Los grupos experimentales fueron: DC no entrenado (DCne; n=5), DC entrenado (DCe; n=5), DAG no entrenado (DAGne; n=9) y DAG entrenado (DAGE; n=5). Se tomaron muestras sanguíneas y se extrajo el hígado, tejido adiposo y los músculos tibiales anterior (TA). **Materiales y Métodos:** Se evaluaron i) Peso corporal, de hígado y de tejido adiposo visceral, ii) Histología hepática para determinar grado de EHGNA, iii) RI (glicemia e insulinemia (ELISA), HOMA-IR, test de tolerancia a la glucosa), iv) Niveles plasmáticos de NRG1 (ELISA) y v) Expresión de NRG1 (qPCR). **Resultados:** En el grupo DAGE se observó un aumento significativo en los niveles de mRNA de NRG1 en músculo y los niveles plasmáticos de NRG1, y una disminución significativa de la esteatosis hepática y la RI ($P < 0,05$, ANOVA bifactorial, seguido del test de Bonferroni), al compararlo con el grupo DAGne. **Conclusiones:** La rutina de ejercicio crónico aumenta la expresión y niveles plasmáticos de NRG1, la cual podría tener acciones sobre el hígado ya que se observó una disminución de la esteatosis hepática y la RI en ratones alimentados con DAG.

Financiamiento: Proyecto SOCHED 2021-06 (NJ).

11. Experiencia del cambio a bomba de insulina minimed 780 g en niños y adolescentes con DM1 en un centro privado

Francisca Eyzaguirre Croxatto¹, Lissette Duarte Silva², Gladys González Navarro³.

1. Clínica Santa María y Clínica Universidad de Los Andes, 2 Universidad de Chile, 3 Clínica Santa María.

Objetivos: evaluar el impacto en el tiempo en rango entre 70-180 mg/dl (TIR) en un grupo de niños y adolescentes con DM1 al cambiar desde un tratamiento intensificado con insulina (MDI) o de una bomba Minimed 640 a la bomba 780G. **Diseño:** estudio prospectivo. **Sujetos y método:** 14 niños y adolescentes de 9.7±2 años de edad, con DM1 de 4.4±1.9 años de evolución, 31.3% mujeres, separados en un grupo en tratamiento intensificado (G1; n=6) y otro de usuarios de bomba Minimed 640 (G2; n=8). Ambos grupos cambiaron a terapia con Minimed 780 G. Se evaluó el cambio en TIR, hipo e hiperglicemias, dosis de insulina/kg y hemoglobina glicosilada estimada (HbA1c) al mes, 3, 6 y 9 meses de su uso. Se realizaron las comparaciones con el test de ANOVA. **Resultados:** el TIR aumentó significativamente en el grupo total y G2 al mes del inicio de 780G; 67.8±11.7 a 78.6±7.9% ($p=0.01$) y 60.1±8.0 a 74.8±6.1 ($p=0.0052$), respectivamente y esa mejoría se mantuvo a lo largo del seguimiento. El tiempo >180mg/dl se redujo de 20.5±10.6% a 13.7±5.1% ($p=0.015$) y de 24.7±4.9% a 15.4±3.5% ($p=0.004$) en el grupo total y G2, respectivamente, lo que se mantuvo los 9 meses. No hubo cambios significativos en el tiempo >250 mg/dl desde el inicio al final del estudio. En la tabla 1 se resumen los resultados de TIR en el grupo total, G1 y G2. No hubo diferencias en el coeficiente de variación y el porcentaje de hipoglicemias <70 mg/dl en ambos grupos a lo largo del seguimiento se mantuvo bajo (4.7±1.5% en G1 y 3.9±2.4% en G2 vs 1.8±1.0 y 2.4±1.3% al inicio y mes, 9 respectivamente). La HbA1c se redujo en el G2 desde 7.3±0.4% inicial a 6.7±0.3% al mes del uso de 780 G y se mantuvo los 9 meses ($p=0.018$), sin diferencias en G1 en el tiempo. El G1 aumentó progresivamente las dosis de insulina/kg desde 0.4±0.2 U/kg previo a la bomba 780 G a 0.7±0.1 U/kg al mes 9 ($p=0.05$). Los pacientes se mantuvieron en modo Smart Guard el 90.4±1.2% del tiempo a lo largo del seguimiento. **Conclusiones:** el cambio a bomba 780 desde MDI o 640 mejora en forma rápida el TIR y reduce las hiperglicemias en niños y adolescentes con DM1, sin aumentar las hipoglicemias.

Tabla 1. Resumen los resultados de TIR.

	Previo	1m	3m	6m	9m
G1	78.0 ± 11.7 (67-91)	83.8 ± 7.9 (72-95)	80.2 ± 9.6 (72-90)	81.3 ± 4.0 (75-87)	77.8 ± 3.5 (75-82)
G2	60.1 ± 8.0 (46-74)	74.8 ± 6.1* (65-84)	73.1 ± 7.8 (57-84)	71.9 ± 9.8 (63 - 87)	72.4 ± 5.6 (66-81)
Total	67.8 ± 11.7 (46-91)	78.6 ± 7.9* (65-95)	76.1 ± 9.6 (57-90)	75 ± 4.04 (63-87)	74.4 ± 3.5 (66-82)

TRABAJOS LIBRES

12. Determinación de polimorfismos genéticos de número de repeticiones CAG/GGN del receptor de andrógenos en niños con antecedentes de criptorquidia inguinal

Fernando Rodríguez¹, María José Godoy², Eliana Ortiz², Andrés Benítez², Fernando Cassorla Goluboff², María Teresa López Sáez³, María Andrea Castro Gálvez².

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil - Facultad de Medicina - Universidad de Chile, 2. Instituto de Investigaciones Materno Infantil - Facultad de Medicina - Universidad de Chile, 3. Departamento de Urología Pediátrica – Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Antecedentes: El no descenso testicular (criptorquidia= CO) es la anomalía urogenital congénita más común en niños. Existe consenso que su etiología es multifactorial (genético y ambiental). A su vez, la CO se asocia a un riesgo elevado de infertilidad y cáncer testicular. El descenso testicular se produce durante el desarrollo embrio-fetal y se ha dividido en dos fases, transabdominal e inguino-escrotal. En la última fase los andrógenos juegan un rol protagónico. El receptor de andrógenos (RA) posee en su dominio N-terminal, dos variaciones aminoacídicas codificadas por polimorfismos de repeticiones nucleotídicas: CAG (Gln) y GGN (Gly). El número de repeticiones de estos trinucleótidos en el exón 1 del gen se ha asociado a diferentes capacidades de transactivación y sensibilidad en la respuesta androgénica del receptor. **Objetivo:** Determinar si individuos chilenos con criptorquidia inguinal idiopática tienen un número diferente de repeticiones CAG y/o GGN en el gen del RA, respecto a controles sin historia de criptorquidia. **Diseño experimental:** Estudio descriptivo, transversal, de casos (2014 - 2018) y controles sin criptorquidia, infertilidad o cáncer testicular. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 111 casos con criptorquidia inguinal idiopática (26 bilaterales y 85 unilaterales), respecto de 143 controles. La determinación del número de repeticiones nucleotídicas (CAG y GGN) se realizó mediante amplificación por PCR desde DNA extraído de sangre periférica, seguido de análisis de tamaño de fragmentos por electroforesis capilar, utilizando controles de referencia previamente secuenciados. Las comparaciones de frecuencia se realizaron mediante prueba χ^2 y exacta de Fisher (SPSS v.27). **Resultados:** Al comparar casos y controles observamos que el alelo CAG= 26 tiene una frecuencia mayor en casos que en controles (9% vs 1,4%; $p=0,006$). Esta diferencia se mantiene al comparar CO unilaterales y bilaterales con respecto a controles (8,2% vs 1,4%; $p=0,015$ y 11,5% vs 1,4%; $p=0,026$, respectivamente). El análisis de rangos mostró que los alelos CAG >22 repeticiones están aumentados entre las CO bilaterales comparado a los controles (73% vs 49%; $p=0,032$). En cuanto a las repeticiones GGN, no se observaron diferencias entre casos y controles, como tampoco al separar en unilaterales y bilaterales. Al analizar la distribución de las repeticiones CAG y GGN de forma conjunta se observó que la combinación GGN= 23 y CAG >22, fue mayor en casos que en controles (38,2% vs. 25,2%; $p=0,029$), con una mayor frecuencia entre las CO bilaterales, tanto al comparar con controles (57,7% vs. 25,2%; $p=0,002$) como con CO unilaterales (57,7% vs. 32,1%, $p=0,023$). **Conclusiones:** Los resultados sugieren que la presencia de los alelos CAG= 26 y CAG > 22 repeticiones, preferentemente en combinación con GGN= 23, podrían representar una causa de relevancia entre las CO bilaterales.

Financiamiento: Overhead M. Andrea Castro N° 560228 (Universidad de Chile); Proyecto CONICYT PSD 5; Proyecto FONDECYT Regular N° 1140450 (FR).

13. Respuesta a la insulina en el músculo esquelético por inhibición de la formación del poro de gasdermina d en ratones obesos resistentes a la insulina

Cynthia Cadagan Fuentes², Luan Americo Da Silva¹, Javier Russell Guzmán², Manuel Estrada Hormazabal², Gladys Tapia Opazo⁴, Paola Llanos Vidaf⁵.

1. Laboratorio de Metabolismo muscular, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 2. Estudiante de Postgrado, Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Laboratorio de Metabolismo muscular, Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 3. Programa de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 4. Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 5 Laboratorio de Metabolismo muscular, Facultad de Odontología, Universidad de Chile. Instituto de Investigación en Ciencias Odontológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Chile.

Introducción: La resistencia a la insulina (RI) es una condición fisiopatológica caracterizada por una disminución de la acción de insulina en el músculo esquelético (ME). Durante RI hay un estado proinflamatorio, promovido por la activación del inflammasoma NLRP3, factor relevante en la maduración de interleucina (IL)-1 β y a la activación de Gasdermina D (GSDMD). Esta proteína en su forma clivada (GSDMD N-terminal) forma poros en la membrana plasmática (MP) facilitando la secreción de IL-1 β , la cual media procesos inflamatorios en diversos tejidos y su incremento se ha relacionado a patologías autoinmunes y a la patogénesis de la diabetes tipo 2. Diversos estudios demuestran la importancia de GSDMD en la liberación de IL-1 β . Sin embargo, hay una escasa evidencia sobre la expresión de GSDMD y su función en el ME. **Objetivo:** Evaluar la expresión de GSDMD en el ME de ratones obesos con RI y el efecto de la inhibición de la formación de poros de GSDMD N-T en la MP. **Metodología:** Ratones macho C57BL/6 (n = 3-10) alimentados (10 semanas) con una dieta control (NCD 10% Kcal de lípidos), dieta alta en grasas (HFD 60% Kcal de lípidos) y HFD inyectados i.p. con C-23 (HFD+C-23) [50 mg/kg] por 3 semanas (inicio 7ma semana). Se evaluó: parámetros generales (peso corporal, de grasa visceral y hepático, test de tolerancia glucosa (TTG), insulinemia, histología adiposa visceral y hepática). Ensayo de captación (análogo fluorescente de deoxiglucosa 2-NBDG) en cultivo de fibra aislada del músculo *Flexor digitorum brevis* (FDB). Niveles plasmáticos de IL-1 β (ELISA), niveles de GSDMD y AKT fosforilado (P-AKT) (homogeneizado y/o cultivo de fibras FDB) por [RT-qPCR y Western blot (WB)]. Localización celular (inmunofluorescencia indirecta [IFI] y fraccionamiento microsomal [FM]). Promedio de intensidad de fluorescencia (PIF) de NLRP3, GSDMD N-T e IL-1b. **Resultados:** Mayores niveles plasmáticos de IL-1 β (2,8 y 1,6 pg/ml) y de nivel proteico de GSDMD N-T [homogeneizado FDB (2,4 veces)] en el grupo HFD vs NCD. Se localizó en sarcolema y túbulo T en los 3 grupos por IFI. Interesantemente el PIF de GSDMD NT disminuyó significativamente en el grupo inyectado con C-23 en cambio, aumentó el de IL-1 β (22% y 1,7 veces vs HFD respectivamente). El grupo HFD+C23 vs HFD disminuyó el peso corporal (14%) y mejoró la glicemia en ayunas (154 y 228 mg/dl) y el AUC (23%). En adición, la captación de 2-NBDG y P-AKT mejoró en el FDB (15% y 3,2 veces). Disminuyó el N° de vesículas lipídicas en hígado (29,5 y 5,7) y redujo el tamaño de los adipocitos (3459 y 2813 μm^2). Análisis de 2 grupos (prueba U de Mann Whitney), 3 grupos (ANOVA de una vía, prueba de Kruskal-Wallis/post-hoc de Dunn. ($p < 0,05$; $p < 0,01$ o $p < 0,001$). **Conclusión:** Evidenciamos mayor expresión de GSDMD en el ME con RI y su localización en sarcolema y túbulo T. Esto podría ser clave en la ICBG durante RI. La reducción de su actividad formadora de poros podría intervenir en la liberación de IL-1 β desde el ME. **Financiamiento:** Proyecto FONDECYT Regular No 1190406, CONICYT, Chile. Beca Doctorado Nacional, ANID, Chile.

14. Uso de la lipidómica para evaluación de la influencia las estatinas sobre el perfil lipídico global e identificación de biomarcadores de respuesta farmacológica en sujetos con hipercolesterolemia familiar

Álvaro Cerda Maureira¹, Raul Bortolin², Renata Caroline Costa de Freitas², Glaucio Monteiro Ferreira², Jessica Bassani Borges³, Gisele Medeiros Bastos³, Andre Arpad Faludi⁴, Thiago Domínguez Crespo Hirata², Rosario Domínguez Crespo Hirata², Mario Hiroyuki Hirata².

1. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional, Universidad de La Frontera, Chile, 2. Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Sao Paulo, Brasil, 3. Hospital Beneficiencia Portuguesa, Sao Paulo, Brasil, 4. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, Sao Paulo, Brasil.

Objetivos: La hipercolesterolemia familiar (HF) es una enfermedad hereditaria del metabolismo lipídico caracterizada por niveles elevados de LDL-c que lleva a los portadores a una alta incidencia de aterosclerosis prematura. Su tratamiento farmacológico de primera línea son las estatinas, inhibidores de la síntesis endógena del colesterol que reducen la concentración plasmática de LDL-c. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con estatinas sobre el perfil global de lípidos séricos utilizando un abordaje lipidómico e identificar biomarcadores de respuesta en sujetos con HF. **Diseño experimental:** Estudio longitudinal de cohorte prospectivo. **Sujetos y Métodos:** Sujetos con HF (n=17) fueron sometidos a un washout de 6 semanas para luego ser sometidos a un tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) o rosuvastatina (40 mg/día) durante 4 semanas. Antes y después del tratamiento fueron obtenidas muestras sanguíneas para la determinación de parámetros bioquímicos y análisis lipidómico. Los HF fueron clasificados según su reducción de LDL-c como buen respondedor (reducción 40-70%, n=9) o con respuesta pobre (reducción 3-33%, n=8). La cuantificación de lípidos plasmáticos fue realizada a través de espectrometría de masas (LC-MS). El análisis de datos fue realizado a través del programa MetaboAnalyst v5.0, utilizando análisis discriminante de mínimos cuadrados (PLS-DA) y la construcción de curvas ROC para la identificación de biomarcadores. **Resultados:** Fueron identificados 353 lípidos en el plasma, agrupados en 17 clases. El tratamiento con estatinas tuvo un alto impacto en los lípidos plasmático, reduciendo 8 de las 13 clases de lípidos, generando un perfil lipídico global característico con un importante contribución discriminante de fosfatidil-inositoles PI (16:0/18:2), PI (18:0/18:1) y PI (18:0/18:2) y triacilgliceroles TAG (18:2x2/18:3), TAG (18:1/18:2/18:3), TAG (16:1/18:2x2), TAG (16:1/18:2/18:3) y TAG (16:1/18:2/ARA), que redujeron su concentración en al menos 2 veces después del tratamiento (p-ajustado <0,05). La comparación entre los grupos de respuesta a estatinas demostró el poder discriminante de componentes del perfil lipídico global, identificando un conjunto de moléculas de fosfatidil-inositol con potencial como predictores de la respuesta al tratamiento. El análisis de biomarcadores implementado posteriormente en MetaboAnalyst identificó PI (16:1/18:0), PI (16:0/18:2) y PI (18:0/18:2) como predictores de respuesta, mostrando en el análisis de curvas ROC un área bajo la curva de 0,98, 0,94 y 0,91, respectivamente. **Conclusiones:** Las estatinas modulan ampliamente la composición global de lípidos plasmáticos de individuos HF. Moléculas de fosfatidil-inositol muestran un potencial uso como biomarcadores predictivos de respuesta farmacológica, sin embargo, nuestros resultados deben ser validados en una muestra de mayor tamaño.

Financiamiento: FAPESP #2016/12899-6.

15. Estudio de seguimiento a largo plazo de personas con cáncer papilar de tiroides con estudio molecular del marcador BRAF

Javier Saldaña Castillo², Alejandra Lanos Montecinos², Fernando Osorio Gonnet¹, Pedro Pineda Bravo².

1. Clínica Alemana, 2. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: La presencia de la mutación V600E del gen BRAF en personas con cáncer papilar de tiroides (CPT) se asocia a mayor agresividad histológica y peor pronóstico a corto plazo, sin embargo, hay escasos y contradictorios datos respecto a su pronóstico a largo plazo. El año 2011-2012 realizamos un estudio de mutación BRAF V600E en muestras de tejido tumoral de personas con CPT. Los portadores de la mutación tenían mayor edad y mayor tamaño tumoral. **Objetivo:** Determinar si en el grupo de pacientes con CPT estudiado el 2011-2012, la presencia de la mutación del gen BRAF V600E se asocia a mayor riesgo de evolución desfavorable (ED) en el seguimiento a largo plazo. **Material y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con CPT estudiados para la mutación V600E del gen BRAF en 2011-2012. Se analizan los resultados de laboratorio, imágenes y biopsias. Se obtuvieron los datos de seguimiento respecto a recidiva, necesidad de nuevas terapias y mortalidad. Se cataloga como ED a aquellos con recidiva estructural y/o bioquímica y/o necesidad de nueva cirugía o tratamiento con radioyodo y/o fallecimiento. En los casos sin datos suficientes en la ficha clínica, se realizó contacto telefónico para completar la información. Se excluyeron los pacientes sin datos de seguimiento que no pudieron ser contactados telefónicamente. Se clasificaron respecto al riesgo de recurrencia (RR) MINSAL. Respecto a la mutación V600E se catalogaron en no mutado (WT) y con mutación (MUT). En el análisis se describen frecuencias, promedios con DE, Ttest para variables continuas y cálculo de Odds Ratio. **Resultados:** De los 62 pacientes del estudio inicial, se obtuvo seguimiento en 56 pacientes. El 84% correspondió a mujeres y el promedio de edad fue 40 años (DE 11,6). El RR fue muy bajo en 23% (n=13), bajo en 50% (n=28), intermedio en 19% (n=11) y alto en 7% (n=4). Respecto a la mutación V600E, el 31,6% fue WT y 68,4 MUT. Los pacientes MUT eran mayores de 43,5 vs 33 años (p<0,01). Todos los hombres (n=9) fueron MUT en comparación con 61% de las mujeres (n=47). En los pacientes con RR intermedio y alto se encontró mayor frecuencia de MUT 82,3% OR 2,9 aunque IC95% fue amplio (0.64-18). Todos los pacientes con RR alto fueron MUT. El seguimiento promedio fue 93 meses (rango 8-137). El 85,7% (n=48) no presentó recidiva y 14,2% ED (n=8). De éstos 1 con enfermedad persistente, 5 recidiva bioquímica y/o estructural tratada con cirugía o radioyodo, 1 fallece por CPT y 1 fallece por otra causa. Todos los pacientes con ED eran MUT. Ninguno de los pacientes WT presentó ED. (Por esto no se pudo calcular OR). El paciente que fallece por CPT presentaba MUT. **Conclusiones:** En nuestra cohorte de pacientes con CPT, la presencia de la mutación BRAF V600E se asoció a factores iniciales de mal pronóstico, como mayor edad y sexo masculino, fue más frecuente en pacientes con mayor RR y se asoció a ED en el seguimiento.

TRABAJOS LIBRES

16. Metabólica de cortisol urinario en incidentalomas suprarrenales: un novedoso test para estudio de funcionalidad y trastornos cardiometabólicos

Thomas Uslar Nawrath¹⁰, Alberth Burnier Cáceres¹, Roberto Olmos Borzone², Pauline Böhm Ghiringhelli³, Palmenia Pizarro Parra⁴, Álvaro Huete Garín⁵, Francisco Guarda Vega⁶, Stefano Macchiavello Theoduloz⁷, Álvaro Passi Solar⁸, Fidel Allende Sanzana⁹, René Baudrand Biggs¹⁰.

1. Residente Departamento de Endocrinología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2. División de Endocrinología, Hospital DIPRECA, 3. Residente Departamento de Medicina Interna, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 4. CETREN UC Programa de Enfermedades Suprarrenales e Hipertensión Endocrina, 5. Departamento de Radiología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6. Departamento de Endocrinología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 7. División de Endocrinología, Complejo Asistencial Sótero del Río, 8. Departamento de Salud Pública, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 9. Laboratorio Clínico, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 10. Departamento de Endocrinología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, CETREN UC Programa de Enfermedades Suprarrenales e Hipertensión Endocrina.

Los incidentalomas suprarrenales (IS) son frecuentes y se asocian a morbilidad cardiometabólica, incluso en casos aparentemente no funcionantes (NF). Esto sugiere un diagnóstico poco sensible. El crecimiento lento de estos tumores permite un proceso de adaptación a través de metabolización del exceso hormonal en hígado y riñón, no detectable con métodos actuales. Esto podría explicar una baja detección de casos funcionantes. **Objetivo:** Evaluar si la medición de cortisol y sus metabolitos inactivos en orina (metabólica) puede optimizar la detección de funcionalidad tumoral y su relación con trastornos cardiometabólicos comparado con tests diagnósticos actuales. **Diseño experimental:** Cohorte prospectiva (2016-2022). **Materiales y Métodos:** Se reclutaron 321 adultos consecutivos con IS, edad 55 años, 73% mujeres. Fenotipo radiológico se definió por radiólogo experto. Volumetría 3D se midió con software OsiriX. Se realizó un estudio protocolizado con detección de hiperaldosteronismo y test de cortisol post supresión dexametasona 1 mg (TSD). Se definió exceso autónomo de cortisol (EAC) TSD \geq 1,8 ug/dL con ACTH baja. Se analizó en orina 24 h por HPLC-MS/MS la suma de cortisol libre (CLU) y sus metabolitos cortisona, tetrahydrocortisol, allo-tetrahydrocortisol y tetrahydrocortisona en forma simultánea. Las variables continuas se correlacionaron por Pearson y los grupos por Ttest. **Resultados:** El diagnóstico fue 80% adenomas, 8% hiperplasia macronodular, 3,3% feocromocitomas, 0,9% carcinomas adrenales, 5,8% otros. Un 30% clasificó como EAC, 4% hiperaldosteronismo primario categórico y el resto NF. El grupo con EAC presentó mayor nivel de metabólica urinaria que casos NF (238.9 vs 162.1 ug/g crea, p<0,001). La metabólica urinaria tuvo excelente correlación con TSD (r=0.634, p<0.001). La metabólica urinaria se correlacionó con presión arterial sistólica (PAS) (r=0.374, p<0.001), dosis diaria antihipertensivos (r=0.157, p=0.038) y score fibrosis hepática FIB-4 (r=0.244, p=0.003). Estas asociaciones se mantuvieron luego de ajuste por edad, peso y sexo. CLU aislado no se asoció a ninguno de los resultados previos. TSD se asoció a PAS (r=0.138, p=0.026) y FIB-4 (r=0.3, p<0.001). La metabólica urinaria tuvo buena correlación con volumetría tumoral comparado con TSD (r=0.425, p=0.004 vs r=0.331, p=0.01). **Conclusiones:** Desarrollamos un método novedoso y confiable para detectar exceso autónomo de cortisol en incidentalomas suprarrenales, de mayor utilidad que el CLU aislado y complementario al TSD. La metabólica en orina 24 h por HPLC-MS/MS se asocia a mayores trastornos cardiometabólicos y se correlaciona adecuadamente con volumetría tumoral. Estos hallazgos demuestran que este test identifica mejor la producción diaria de cortisol y sería de gran utilidad para el estudio de hipersecreción leve en tumores de lenta progresión como son los incidentalomas suprarrenales.

Financiamiento: Fondecyt 1190419, Anillo ACT210039.

17. Cortisona un nuevo predictor de hipertensión hiporreninémica

Alejandra Tapia Castillo², Jorge Pérez López², Fidel Allende Sanzana¹, Sandra Solari Gajardo¹, Alejandra Sandoval Bórquez², Carlos Fardella Bello², Cristián Carvajal Maldonado².

1. Servicio de Laboratorios Clínicos, Red de salud UC Christus, 2. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Un tercio de los pacientes con hipertensión arterial tienen una renina baja o suprimida, sugerente de una expansión de volumen sistémica y una activación del receptor de mineralocorticoides (MR). Una gran proporción de estos pacientes corresponde a Hiperaldosteronismo primario (HAP). Sin embargo, una gran parte de ellos cursa con niveles normales a bajos de aldosterona. En estos casos podría tratarse de una activación del MR no mediada por aldosterona. En este sentido, será importante detectar otras causas de hipertensión hiporreninémica que podrían generar cuadros igual o más graves que el HAP. Uno de ellos podría ser el síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide no clásico (NCAME), en los cuales el cortisol activa en forma patogénica al MR, un marcador de este cuadro es la presencia de bajos niveles de cortisona. **Objetivo:** Evaluar la cortisona como predictor de hiporreninemia y su asociación con daño renal y vascular. **Sujetos y métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal en 206 sujetos chilenos (18-65 años). Se determinó el índice de masa corporal (IMC), la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), el cortisol (F), cortisona (E), aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP), microalbuminuria (MAC), tasa de filtración glomerular (FG), fracción excretada de sodio (FeNa) y potasio (FEK) y la razón Na/K urinaria. Se evaluó PAI-1 como marcador de daño vascular. Los sujetos fueron clasificados en normorreninémico e hiporreninémico (ARP <1 ng/ml*h). El análisis estadístico se realizó mediante curvas ROC, las comparaciones se realizaron mediante análisis de Mann Whitney (p <0.05) y las asociaciones se realizaron por spearman. **Resultados:** Identificamos 89 sujetos con hiporreninemia (43.2%). En el grupo total, ARP se asoció con aldosterona (r= 0.36; p<0.001) y cortisona (r= 0.22; p=0.001), estas asociaciones persisten después de ajustar por edad e IMC. El análisis de regresión logística binaria muestra que cortisona (OR = 0.4 [95% CI, 0.21-0.78]) predice este fenotipo. Cortisona se asoció con PAI-1 (r=-0.14; p = 0.04) y microalbuminuria (r=-0.19; p=0.005). Un análisis discriminatorio por curvas ROC muestra que la cortisona tiene una sensibilidad 87% y una especificidad 33% para discriminar sujetos con hiporreninemia de controles. Por su parte, aldosterona se asoció con FENA (r = -0.16; p =0.02), FEK (r=0.18; p=0.009), Na/K urinario (r=-0.21; p=0.002), tasa de filtración glomerular (r=-0.19; p = 0.005). **Conclusión:** Este es el primer estudio que determina la cortisona como nuevo predictor de hiporreninemia, sugiriendo que la cortisona debería ser considerada en los screening de hipertensión arterial endocrina, ya que podría generar falsos positivos en el cálculo de la razón aldosterona a ARP (ARR). Además, la cortisona demuestra ser un factor importante de riesgo vascular (PAI-1) y daño renal (MAC), independiente de aldosterona.

Financiamiento: ANID-FONDECYT 1212006 (CAC) y 3200646 (ATC); CONICYT-FONDEQUIP EQM150023 (CAC).

18. Medición de cortisol y cortisona en pelo en el estudio de adenomas suprarrenales incidentales: un nuevo test diagnóstico para hipercortisolismo suprarrenal

Alberth Burnier Cáceres⁶, Thomas Uslar Nawarh¹⁰, Roberto Olmos Borzone¹, Pauline Böhm Ghiringhellí², Fidel Allende Sanzana³, Palmenia Pizarro Parra⁴, Álvaro Huete Garín⁵, Carlos Fardella Bello⁶, Francisco Guarda Vega⁶, Stefano Macchiavello Theoduloz⁷, Elizabeth Van Rossum⁸, Sjoerd Van Den Berg⁸, Álvaro Passi Solar⁹, René Baudrand Biggs¹⁰.

1. Hospital DIPRECA, 2. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 3. Laboratorio Clínico, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 4. CETREN UC Programa de Enfermedades Suprarrenales e Hipertensión Endocrina, 5. Departamento de Radiología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6. Departamento de Endocrinología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 7. División de Endocrinología, Complejo Asistencial Sótero del Río, 8. Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands, 9. Departamento de Salud Pública, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 10. Departamento de Endocrinología, Facultad Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. CETREN UC Programa de Enfermedades Suprarrenales e Hipertensión Endocrina.

Los adenomas suprarrenales (AS) incidentales son muy frecuentes y se asocian a morbimortalidad por hipercortisolismo, sin embargo, la medición del exceso de cortisol es compleja. El test de supresión con dexametasona 1 mg (TSD) requiere de dos días para su realización. El cortisol libre urinario (CLU) es engorroso y subrecolectado. El cortisol salival nocturno no es de utilidad en el estudio del hipercortisolismo suprarrenal. Estos test, además, sólo miden concentraciones de cortisol de corto plazo. La medición de cortisol y cortisona en el pelo es de muy fácil recolección y refleja la exposición hormonal por meses, lo que lo hace un examen atractivo para evaluar el exceso de cortisol. **Objetivo:** Evaluar si el cortisol y/o cortisona en pelo son de utilidad en el estudio de los adenomas suprarrenales y su relación con variables antropométricas y radiológicas. **Diseño experimental:** Cohorte prospectiva desde el 2019 al 2021. **Materiales y Métodos:** Se reclutaron 76 adultos consecutivos con AS, edad media 55 años, 73% mujeres. Un radiólogo especializado definió el diagnóstico de adenoma. La volumetría 3D tumoral se midió con software Osirix. Se realizó cortisol, ACTH en día 1 antes de las 9 A.M. y TSD en día 2, se midió CLU y metabolitos del cortisol en orina de 24 h por HPLC-MS/MS. Se tomó muestra de pelo en los 3 cm próximos al cuero cabelludo para medir en pelo cortisol y cortisona libre por HPLC-MS/MS. Se evaluó por correlación de Pearson el cortisol y cortisona en el pelo con variables antropométricas, hormonales y radiológicas. **Resultados:** El promedio del cortisol en el pelo fue de 17,7 pg/mg y el de cortisona fue de 36,9 pg/mg. Tanto cortisol como cortisona no se correlacionaron significativamente con IMC, presión arterial sistólica ni ACTH. El cortisol en el pelo mostró asociación significativa con la edad ($r=0.3$ $p=0,022$), el índice de comorbilidad de Charlson ($r=0.3$ $p=0,008$) y cortisol basal ($r=0.031$ $p=0.04$). El grupo con TSD >1.8 ug/dL presentaba mayor cortisol en el pelo que los no funcionantes (34,5 vs 6,3 pg/mg, $p=0,021$). La cortisona en pelo mostró asociación significativa con dosis diaria de antihipertensivos ($r=0.342$ $p=0.002$), CLU ($r=0.7$ $p= <0.001$) y con la suma de metabolitos de cortisol en orina ($r= 0.5$ $p=0.001$). Además, el ratio cortisol/cortisona en pelo mostró asociación significativa con volumen tumoral ($r=0.932$ $p=0.001$), siendo mejor que TSD y CLU. **Conclusiones:** La medición de cortisol y cortisona en pelo es un método útil en el estudio y diagnóstico de los pacientes con hipercortisolismo suprarrenal. La medición de hormonas libres en el pelo otorga información integral de meses de secreción, sin efecto de fármacos, que es muy relevante del punto de vista diagnóstico y seguimiento. Este estudio piloto demuestra que el cortisol y cortisona en pelo podrían ser una nueva herramienta diagnóstica para evaluar exceso de cortisol suprarrenal. **Financiamiento:** Fondecyt 1190419, Anillo ACT210039.

19. Screening de hiperaldosteronismo primario diferenciado por sexo: potenciales nuevos biomarcadores y vesículas extracelulares

Jorge Pérez López¹, Alejandra Martínez García², Alejandra Tapia Castillo², Benjamín Solís González², Alejandra Sandoval Bórquez², Carlos Fardella Bello², Cristián Carvajal Maldonado².

1 Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2 Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más prevalente de hipertensión arterial secundaria, siendo responsable del 6-10% de los casos. La razón aldosterona/actividad de renina plasmática (ARR) es la prueba de tamizaje recomendada para la detección de HAP según las guías de la Endocrine Society. Estudios recientes proponen puntos de corte diferenciados por sexo para la sospecha diagnóstica de HAP, sin embargo, a la fecha no existen biomarcadores que apoyen un screening diferenciado ante la sospecha de HAP. En este sentido el uso de nuevas tecnologías como análisis de la concentración y carga de vesículas extracelulares (EVs) se han propuesto como una herramienta interesante para la búsqueda de nuevos biomarcadores. **Objetivo:** (1) Identificar los valores de aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP) y la ARR en sujetos con screening positivo de HAP de acuerdo a su sexo. (2) Evaluar marcadores bioquímicos que apoyen el desarrollo de un screening diagnóstico de HAP diferenciado por sexo. **Metodología:** Estudio de corte transversal en sujetos con screening positivo de HAP provenientes de una cohorte de 206 sujetos adultos. Screening positivo para HAP: niveles de Aldosterona > 9 ng/dl y ARP <1 ng/ml²h o ARR > 25 . Todos los sujetos tuvieron una dieta de sodio *ad libitum* y se excluyó mujeres con uso de anticonceptivos orales. Se determinaron los valores de aldosterona, ARP, ARR y la fracción excretada de potasio (FEK). Se determinó la concentración de vesículas extracelulares en orina (uEVs) y de proteínas previamente reportadas como marcadores de actividad mineralocorticoide como ORM1 dentro éstas. Análisis estadístico mediante la prueba T de Mann-Whitney y curvas ROC, $p<0,05$ (Prism v9.0). **Resultados:** Se identificaron 21 sujetos con screening positivo de HAP de los cuales 11 fueron mujeres y 10 hombres de similar edad, presión arterial e IMC. Se observó una menor ARP en mujeres (0,4 [0,2-0,7] vs 0,8 [0,5-0,9] ng/ml²h; $p=0,017$) al igual que aldosterona 9,0 [5,9-12,1] vs 13,2 [11,8-14,6] ng/dL; $p=0,035$) y mayor ARR (26,5 [18,8-39,0] vs 17,1 [11,9-20,3]; $p=0,025$). Se detectó una mayor FEK en mujeres (8,8 [7,5-10,1] vs 7,2 [5,8-8,3] %24h; $p=0,01$). Se observó el doble de EVs urinarias (uEVs) en mujeres (27241 vs 13589 partículas/umol crea; $p=0,04$) y menores niveles de ORM1 en éstas ($p=0,029$). El análisis de curvas ROC determinó que PRA, FEK y uEVs logran discriminar mujeres HAP de hombres HAP (AUC 0.98 [IC95 [0,94-1,00]; $p<0.0001$).

Conclusión: Observamos menores niveles de ARP y mayor FEK en mujeres respecto a hombres incluso teniendo menores niveles de aldosterona, sugeriendo de una mayor activación del receptor de mineralocorticoide o la activación de rutas no clásicas. Además, detectamos una mayor concentración de uEVs y un cambio en el cargo de éstas. En conjunto, nuestros hallazgos sugieren que estos nuevos marcadores puedan ser incluidos en un screening diferencial para HAP.

Financiamiento: SOCHED 2019-09; ANID-FONDECYT 1212006 y 3200646; CONICYT-FONDEQUIP EQM150023.

TRABAJOS LIBRES

19. Screening de hiperaldosteronismo primario diferenciado por sexo: potenciales nuevos biomarcadores y vesículas extracelulares

Jorge Pérez López¹, Alejandra Martínez García², Alejandra Tapia Castillo², Benjamín Solís González², Alejandra Sandoval Bórquez², Carlos Fardella Bello², Cristián Carvajal Maldonado².

1. Laboratorio de Endocrinología, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario (HAP) es la causa más prevalente de hipertensión arterial secundaria, siendo responsable del 6-10% de los casos. La razón aldosterona/actividad de renina plasmática (ARR) es la prueba de tamizaje recomendada para la detección de HAP según las guías de la Endocrine Society. Estudios recientes proponen puntos de corte diferenciados por sexo para la sospecha diagnóstica de HAP, sin embargo, a la fecha no existen biomarcadores que apoyen un screening diferenciado ante la sospecha de HAP. En este sentido el uso de nuevas tecnologías como análisis de la concentración y carga de vesículas extracelulares (EVs) se han propuesto como una herramienta interesante para la búsqueda de nuevos biomarcadores. **Objetivo:** (1) Identificar los valores de aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP) y la ARR en sujetos con screening positivo de HAP de acuerdo a su sexo. (2) Evaluar marcadores bioquímicos que apoyen el desarrollo de un screening diagnóstico de HAP diferenciado por sexo. **Metodología:** Estudio de corte transversal en sujetos con screening positivo de HAP provenientes de una cohorte de 206 sujetos adultos. Screening positivo para HAP: niveles de Aldosterona >9 ng/dl y ARP <1 ng/ml²h o ARR >25. Todos los sujetos tuvieron una dieta de sodio ad libitum y se excluyeron mujeres con uso de anticonceptivos orales. Se determinaron los valores de aldosterona, ARP, ARR y la fracción excretada de potasio (FEK). Se determinó la concentración de vesículas extracelulares en orina (uEVs) y de proteínas previamente reportadas como marcadores de actividad mineralocorticoide como ORM1 dentro éstas. Análisis estadístico mediante la prueba T de Mann-Whitney y curvas ROC, p<0,05 (Prism v9.0). **Resultados:** Se identificaron 21 sujetos con screening positivo de HAP de los cuales 11 fueron mujeres y 10 hombres de similar edad, presión arterial e IMC. Se observó una menor ARP en mujeres (0,4 [0,2-0,7] vs 0,8 [0,5-0,9] ng/ml²h; p=0,017) al igual que aldosterona 9,0 [5,9-12,1] vs 13,2 [11,8-14,6] ng/dL; p=0,035) y mayor ARR (26,5 [18,8-39,0] vs 17,1 [11,9-20,3]; p=0,025). Se detectó una mayor FEK en mujeres (8,8 [7,5-10,1] vs 7,2 [5,8-8,3]%; 24 h; p=0,01). Se observó el doble de EVs urinarias (uEVs) en mujeres (27.241 vs 13.589 partículas/umol crea; p=0,04) y menores niveles de ORM1 en éstas (p=0,029). El análisis de curvas ROC determinó que PRA, FEK y uEVs logran discriminar mujeres HAP de hombres HAP (AUC 0,98 (IC95 [0,94-1,00]; p<0,0001). **Conclusión:** Observamos menores niveles de ARP y mayor FEK en mujeres respecto a hombres incluso teniendo menores niveles de aldosterona, sugerente de una mayor activación del receptor de mineralocorticoide o la activación de rutas no clásicas. Además, detectamos una mayor concentración de uEVs y un cambio en el cargo de éstas. En conjunto, nuestros hallazgos sugieren que estos nuevos marcadores puedan ser incluidos en un screening diferencial para HAP.

Financiamiento: SOCHED 2019-09; ANID-FONDECYT 1212006 y 3200646; CONICYT-FONDEQUIP EQM150023.

20. Auto ajustes de insulino terapia con bomba híbrida de asa cerrada avanzada, frente a cambios de sensibilidad a insulina en cirugía bariátrica y diabetes tipo 1

Michelle Pichott Roman¹, Ricardo Funke Hinojosa², María Gabriela Sanzana González³, Rossana Patricia Roman Reyes⁴.

1. Universidad Finis Terrae, 2. Clínica Las Condes, 3. Hospital J. J. Aguirre, 4. Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago.

Se describe el ajuste automático de dosis de insulina (I) con bomba híbrida de asa cerrada avanzada (BHAC) en mujer de 24 años, con diabetes tipo 1, desde los 8 años, 91.6 kg, HbA1c 7.1%, dislipidemia e hígado graso que se somete a cirugía bariátrica manga gástrica (CMG). Resultados en tabla. TIR = tiempo en rango glucosa 70-180 mg/dl, HC = carbohidratos, ICG = indicador control glucosa, -15 a -2 = días pre CMG, días post CMG=PO. La BHAC redujo un 50% la I basal al día 4PO. La I total bajó de 1,2 a 0,3 U/kg/d al día 11PO bajando un 75% la I cuando el peso había bajado sólo un 5%. Destaca que hubo cetogénesis a pesar de tener glicemia adecuada con TIR de 96%. Hubo vómitos e intolerancia oral los días 1-3PO, recibiendo ondansetrón y líquido azucarado (10 cc = 2 g de HC cada 2 h) para evitar cetogénesis excesiva. La suma de vómitos, náuseas, deshidratación, ayuno y bajo aporte de I puede producir una cetosis normo glicémica (CAD-NG). La cetosis es parte del proceso de baja de peso en CMG y no existe una recomendación sobre un nivel de betahidroxibutirato (BH) ni de dosis mínima de insulina que sean "seguros" en DM1. El BH (mmol/L) tuvo elevación bimodal: subió hasta 2.7 al día 3PO luego baja, el día 11PO se alcanza la dosis mínima de I, con BH 0,4, subiendo luego hasta 2.3 al día 14PO, bajando desde el día 18PO en adelante manteniendo valores entre 0 y 0,6. En la semana 6 PO, recibiendo I basal 0,17 U/Kg/d el BH es indetectable, la ingesta de lácteos hiperproteicos reduce el riesgo de CAD-NG, ya que gracias al aporte de HC y su respectiva I prandial se alcanza I total de 0,46 U/kg/d. Una dieta deliberadamente cetogénica podría ser peligrosa en este periodo. Hubo una hipoglicemia severa 45 días PO, por un bolo calculado erróneamente con la sensibilidad previa a la CBMG. Usar BHAC no está autorizado en periodos con rápidos cambios de sensibilidad a I. En este caso la BHAC ajustó adecuadamente la I durante y post CMG manteniendo glicemias adecuadas y podría servir de referencia para ajustar dosis de I en casos similares sin uso de BHAC. Al día 250 PO el peso ha bajado un 17%, la I total corresponde al 47% de la dosis inicial 0,6 U/kg/d (35% basal 65% bolos), la I basal alcanza al 38% de la dosis inicial, y en la programación se ha aumentado el ratio 23% y se ha reducido la sensibilidad un 37%. En CMG el aumento de la sensibilidad a insulina precedió a la baja de peso y la magnitud del cambio fue mayor que la magnitud de la reducción de peso.

Tabla 1. Dosis promedio de I que entregó la BHAC pre y PO.

Día	-15 a -2	-2	1	2-3	4-5	15-30	40-50	80-100	170-190	230-250
Peso (kg)	91,6	91,5			86,4	82,1	80,3	78	76	76
I basal (U/d)	42	53	35	28	26	15	16	20	19	16
I Bolo prandial (U/d)	42	43	0	0	0	16	15	21	24	24
I autocorrección (U/d)	12	14	4	4	3	8	5	7	6	6
I Bolo Total (U/d)	54	57	4	4	3	24	20	28	30	30
I Total (U/d)	97	110	39	33	28	38	35	49	49	46
HC(g)	241	245	0	0	0	101	80	133	176	153
TIR (%)	78	91	92	99	96	70	77	68	67	80
ICG (%)	6,4				6,9	6,8	6,7	6,9	6,5	6,5

21. Hormona anti-mülleriana en pacientes con síndrome de solo células de Sertoli

Consuelo Ibeas Armstrong³, Andrés Benítez Filselcker³, Alex Muñoz Gallardo¹, María Cecilia Lardone³, Mauricio Ebensperger González¹, Antonio Piottante Becker², Germán Iñiguez Vila³, Andrea Castro Gálvez³.

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Hospital San Borja Arriarán, 2. Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes, 3. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: La falla espermatogénica primaria da cuenta del 75% de las etiologías de infertilidad masculina y su causa se desconoce en un 40% de los casos. El síndrome de Solo células de Sertoli (SSS) es un fenotipo histopatológico común, caracterizado por ausencia total de células germinales, y donde se han propuesto defectos de diferenciación de las células de Sertoli asociados a una alteración de la producción de la hormona antimülleriana (AMH). La síntesis de AMH en la pubertad es regulada negativamente por testosterona (T). **Objetivo:** Estudiar la regulación hormonal intracrina de AMH y determinar el posible origen congénito de la falla testicular primaria idiopática en pacientes con SSS. **Diseño experimental:** Estudio transversal de casos y controles. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 29 casos con SSS idiopático y 24 controles (espermatogénesis normal). Los niveles hormonales se determinaron en suero y homogenizados testiculares (ELISA y radioinmunoanálisis). **Resultados:** Los casos mostraron menores niveles de AMH e Inhibina B (InhB) en suero, e InhB intratesticular respecto a controles (Tabla 1). Los niveles de AMH intratesticular fueron similares entre casos y controles. En el total de sujetos, observamos correlación entre AMH e InhB en el suero (Rho de Spearman=0,377; p=0,008). Los niveles de AMH en suero se correlacionaron con AMH intratesticular (Rho de Spearman=0,380; p=0,008). A nivel histopatológico, los casos presentaron un aumento en el número promedio de células de Sertoli por túbulo seminífero (24 vs 13), células de Leydig por cluster (13 vs 6) y fibrosis de la membrana basal (96,6% vs 33,3%) respecto a controles (p < 0,0001, prueba de Fisher). Valores se expresan como medianas (rango intercuartílico). Rangos normales en suero: FSH 1-8 mUI/mL; LH 1-8 mUI/mL; T 2-8 ng/mL. InhB 174 (92-316) pg/mL. **Conclusiones:** El mayor número de células de Sertoli por túbulo seminífero, la ausencia de células germinales en pacientes con SSS y la disminución de los niveles séricos de AMH, sugieren que la mayoría de los pacientes con SSS presentan una disfunción de las células de Sertoli junto a una alteración de la permeabilidad tubular a AMH.

Financiamiento: Fondecyt 1120176 y overhead 560228 (Universidad de Chile) a Andrea Castro

TRABAJOS LIBRES

Tabla 1. Características clínicas, hormonales de casos y controles.

	Controles	Casos	Valor P (Mann-Whitney)
N	24	29	
Edad (años)	34 (30-39)	34 (30-36)	0,56
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28 (25-31)	27 (25-29)	0,828
Volumen testicular promedio (cc ³)	20 (16-23)	12 (11-15)	< 0,0001
Niveles séricos			
FSH (mUI/mL)	3 (2-5)	18 (13-29)	< 0,0001
LH (mUI/mL)	2 (2-3)	7 (4-10)	< 0,0001
T total (ng/mL)	7 (2-4)	3 (2-4)	0,851
T/LH (nmol/UI)	4 (3-5)	2 (1-2)	< 0,0001
AMH (ng/mL)	9 (7-13)	6 (3-10)	0,027
InhB (pg/mL)	208 (161-301)	10 (10-32)	< 0,0001
Niveles intratesticulares			
AMH (ng/mg proteína)	1,4 (0,5-7)	1,7 (0,5-7)	0,89
InhB (pg/mg proteína)	603 (373-2092)	127 (28-417)	< 0,001
T (ng/mg proteína)	0,7 (0,4-1)	1,8 (1-3)	< 0,001

22. Asociación de la edad de gonadarquia con parámetros hormonales de la función testicular en el adulto y variantes genéticas de LIN28B

María Cecilia Lardone¹, Germán Iñiguez Vila¹, José Patricio Miranda⁶, Javiera Podlech², Ángela Portuguese², Isabel Raigan², José Luis Santos Martín³, Ana Pereira Scalabrino⁴, María Verónica Mericq Guilá¹.

1. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2. Estudiante carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 3. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 4. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 5. Universidad de Chile, 6. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile y Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), Pontificia Universidad Católica de Chile. Universidad de Chile.

Estudios de asociación de todo el genoma han revelado que polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en LIN28B están fuertemente asociados con rasgos puberales y se ha sugerido que el inicio de la pubertad puede ser un marcador de la función reproductiva masculina en el adulto.

Objetivo: Determinar si existe una asociación entre la edad de gonadarquia (G2), SNPs de LIN28B y parámetros hormonales de la función testicular en el adulto joven. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 399 voluntarios pertenecientes a la cohorte del Estudio Chileno de Crecimiento y Obesidad (ECO) examinados bianualmente entre los 3 y 15 años, y a los 18 años. La edad de G2 se estimó como la media entre la última visita con maduración sexual en Estadio de Tanner 1 (T1) y la primera visita en T2. El genotipado se realizó mediante la matriz Infinium Multi-Ethnic Global-8 (Illumina) extrayendo los genotipos de 6 SNPs de LIN28B (n=399). Los niveles de FSH, LH, Testosterona (T) e Inhibina B (InhB) se determinaron por inmunoensayo en muestras de sangre obtenidas a ~18 años (n=154). El análisis de asociación genética se realizó con el programa PLINK 2.0, bajo los modelos genéticos codominante (CoD), recesivo, dominante y aditivo (Ad), ajustado por Bonferroni. El análisis regresión lineal para las variables hormonales se ajustó por el IMC z-score a la edad de 18 años (SPSSv21). Las variables FSH e InhB/FSH se transformaron a la escala logarítmica y los resultados fueron cuantificados como cambio porcentual. Valores de P < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. **Resultados:** La tabla 1 muestra las características antropométricas y niveles hormonales. El análisis de asociación genética fue significativo entre la edad de G2 y rs314277_A en el modelo Ad y CoD ajustado por IMC z-score ($\beta = 0,584$ y $P = 0,020$; $\beta = 0,542$ y $P = 0,025$, respectivamente) y con rs314279_C en el modelo CoD ($P = 0,013$). La edad de G2 fue 0,75 años mayor en niños con rs314279_C/A ($P = 0,006$). No se encontró asociación con los niveles hormonales. Sin embargo, la edad de G2 se asoció con un aumento del 10% ($P = 0,01$) en los niveles de FSH y una disminución del 12,7% ($P = 0,01$) de InhB/FSH. **Conclusiones:** En una cohorte de niños sanos extensamente caracterizados corroboramos la asociación de polimorfismos de LIN28B con la edad de gonadarquia. Además, encontramos que, especialmente un inicio más temprano de la pubertad está asociado con niveles más bajos de FSH en el adulto, sugiriendo que la edad de gonadarquia podría afectar la función testicular en la vida adulta. Mayores estudios serán necesarios para establecer la asociación con las variantes genéticas de LIN28B.

Financiamiento: FONDECYT INICIACION #11200898.

Tabla 1.

	Media (Min; Max)
Edad de G2 (años)	10,8 (6,8; 14)
IMC z score (edad de G2)	1,1 (-3,5; 4,9)
Edad visita de 18 años (años)	18,6 (18,0; 19,7)
IMC z score (18 años)	0,6 (-2,5; 2,7)
FSH (mUI/ml)	2,9 (0,1; 17,3)
LH (mUI/ml)	4,4 (0,1; 11,4)
InhB (pg/ml)	220,2 (49,2; 410,6)
T (ng/ml)	4,1 (1,4; 8,0)
T/LH	5,5 (1,1; 215,8)
InhB/FSH	128 (2,8; 1368,7)

23. Optimización de tecnología para obtención de vesículas extracelulares de células renales, para su uso en estudios in vitro

María Paz Hernández Mejías¹, Alejandra Sandoval Bórquez¹, Pablo Alejandro Carrión Valdés¹, Jorge Pérez López¹, Carlos Fardella Bello¹, Alejandra Tapia Castillo¹, Cristián Carvajal Maldonado¹.

1. Laboratorio de Endocrinología. Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Las vesículas extracelulares (EVs) son nanovesículas (50-150 nm) de origen endosomal, liberadas por diferentes tipos celulares hacia los distintos biofluidos y que proporcionan una herramienta útil para transmitir diversa información entre las células, influyendo en las condiciones fisiológicas y patológicas de éstas. Entre los diferentes procesos fisiopatológicos que regulan, incluyen el sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), el cual participa en la regulación de la presión arterial. En este sentido, las EVs secretadas desde el tejido renal pueden proporcionar una herramienta útil para el descubrimiento de biomarcadores. Sin embargo, el estudio y protocolo de aislamiento de EVs in vitro de células renales no ha sido estandarizado. Además, se desconoce si la liberación de EVs se altera por factores propios del suero fetal bovino, como esteroides. **Objetivo:** Implementar y optimizar un protocolo de obtención de EVs desde cultivo de células renales de túbulo colector humano (HCD), y evaluar el efecto de la depleción de esteroides en la secreción de las EVs. **Metodología:** Se sembró y expandió la línea epitelial humana HCD, con DMEM-F12 High Glucose, con 10% de suero fetal de bovino (FBS), completo o depletado de esteroides. Se utilizaron 3 protocolos diferentes para obtener EVs: A) HCD en 10 botellas de 175 cm² (área total 1750 cm²), FBS sin esteroides; B) HCD en 2 botellas de 875 cm² (área total de 1750 cm²), FBS sin esteroides; C) HCD 2 botellas de 875 cm² (área total de 1750 cm²), FBS con esteroides. Con una confluencia celular del 80%, se recolecta el medio de cultivo y se aíslan las EVs mediante ultracentrifugación diferencial. Las EVs fueron caracterizadas, evaluando morfología por microscopía electrónica de transmisión (TEM), concentración y tamaño mediante análisis de rastreo de nanopartículas (NTA) y, proteínas marcadoras de EVs, TSG101 y CD9, utilizando Western Blot (WB). Las comparaciones fueron realizadas con Kruskal Wallis, p<0.05 significativo en Prism V9.0. **Resultados:** Se observó una morfología característica de las EVs con forma de dona mediante TEM. La presencia de proteínas marcadoras de EVs, TSG101 y CD9, fue confirmada por WB. El 80% de las EVs presentan un tamaño entre 50 y 150 nm. La concentración de EVs fue mayor en el protocolo C vs A (24.8 x10⁹ vs 2.95 x10⁹ partículas/ml; p<0,0036). La moda de las EVs fue similar en los 3 protocolos usados, A, 112 ± 6 nm; B, 121 ± 2 nm; C, 119 ± 4 nm. **Conclusión:** Se logró optimizar un protocolo de obtención de EVs desde células renales. La concentración de EVs aislada varía con el tipo de placa usada, independiente del área total utilizada. Además, la adición de esteroides en las células incrementa la liberación de EVs. Esto sugiere que los esteroides tales como cortisol podrían afectar la biogénesis o liberación de EVs.

Financiamiento: ANID-FONDECYT 1212006 (CAC) y 3200646 (ATC); CONICYT-FONDEQUIP EQM150023 (CAC).

TRABAJOS LIBRES

24. Concentraciones prepuberales más altas de IGF-1 se asocian a un tempo puberal más temprano en ambos sexos

Ingrid Baier Sáez¹, Ana Pereira Scalabrino², Pedro Ferrer², Germán F. Iñiguez Vila³, María Verónica Mericq Guilá³.

1. Hospital Luis Calvo Mackenna, 2. INTA, 3. Universidad de Chile.

Objetivo: El inicio de la pubertad es desencadenado por múltiples interacciones neuroendocrinas. El papel del IGF-1 prepuberal en este proceso no ha sido explorado en ambos sexos. Nuestro objetivo es analizar la asociación de la concentración de IGF-1 prepuberal con la edad de telarquia (T2) y menarquia (M) en las niñas y la edad de gonadarquia (G2) en los niños. **Diseño del estudio:** Estudio longitudinal que incluye 1.196 niños y niñas. Se realizó evaluación clínica anual de todos los niños hasta el año 2009. De ahí en adelante se inician las evaluaciones semestrales para pesquisar desarrollo puberal y registrar edad de menarquia en las niñas. A la edad de $\approx 6,7$ años se obtuvo muestra de sangre para IGF-1. Los sujetos fueron analizados en 4 grupos según la edad de inicio del evento puberal. Para evaluar la relación entre las concentraciones prepuberales de IGF-1 e hitos puberales se realizó un ANOVA junto a un test post hoc de comparaciones múltiples con corrección de Sidak para evaluar diferencias entre los grupos. Además se realizaron modelos de regresión de riesgo proporcional para evaluar el riesgo de aparición temprana de T2, M y G2 para un aumento de una desviación estándar en las concentraciones prepuberales de IGF-1. Todos los modelos se ajustaron por peso de nacimiento, talla, IMC, porcentaje de masa grasa y los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS), todos ellos en el momento de medir las concentraciones de IGF-1. En las niñas, también se ajustó por edad de menarquia materna. **Resultados:** En las niñas se observaron mayores niveles de IGF-1 prepuberal a edades más tempranas de telarquia ($p=0,003$) y de menarquia ($p=0,041$). Además se observó mayor talla prepuberal a edades más tempranas de telarquia y menarquia ($p<0,001$ y $0,002$, respectivamente). Los modelos de regresión de riesgo proporcional (HR) mostraron que, con un aumento de 1 DS en IGF-1, el HR de presentar telarquia a edades más tempranas fue de 1,25 y esta asociación se mantuvo cuando se ajustó por las distintas variables confundentes. Del mismo modo, el HR de presentar la menarquia a edades más tempranas fue de 1,21. Esta asociación se mantuvo sólo cuando se ajustó por el IMC pero se perdió con las otras variables. En los varones, las concentraciones de IGF-1 prepuberal mostraron una tendencia a ser significativamente mayores en niños con gonadarquia más temprana y con mayor altura (ambos $p<0,001$). El HR de presentar gonadarquia a edades más tempranas fue de 1,22 y esta asociación se mantuvo tras ajustar por todas las variables confundentes. **Conclusiones:** Nuestros hallazgos sugieren que las concentraciones de IGF-1 circulantes están implicadas en el inicio de la pubertad en ambos sexos.

Financiamiento: FONDECYT Grants 1140447, 1120326, 1170670, 1190346