

## Contenido

### Editorial

Nutrición para la adultez en el año internacional de frutas y verduras  
*Francisco Pérez*

### Artículo Original

Incremento de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con hipotiroidismo subclínico y su posible relación con el desarrollo de daño cardiovascular  
*Diego Tene S, Nelson Muñoz C, Jesús Mosquera S, PhD. Adriana Pedrañez S.*

Relación de la actividad física medida objetivamente con dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular en escolares de la Región de La Araucanía

*Nicolás Martínez-Maturana, Roberto Brito-Mellado, Jorge Sapunar-Zenteno, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro-Riquelme, Damián Chandía-Poblete, Sylvia Asenjo-Mardones, Álvaro Cerda-Maureira.*

### Caso Clínico

Osteoporosis grave secundaria a enfermedad de Gaucher: Reporte de Caso  
*Iván Quevedo L, Sebastián Soto V, José Barbosa H, Daniela Olivari U, Gustav von Plessing-Pierry.*

Metástasis ganglionar como presentación de un carcinoma papilar de tiroides oculto, variedad folicular. Reporte de caso  
*Mariajosé García S, María José Valenzuela P, Francisca Fernández A.*

### Artículo de Revisión

Consideraciones en el manejo del adulto con Hiperplasia Suprarrenal congénita clásica por déficit de 21-Hidroxilasa  
*Amanda Ladrón de Guevara H, Mariano Smith G.*

Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena  
*Claudio Gutiérrez Vásquez, Felipe Parrao Achavar, Francisca Rinaldi Langlotz, Victoria Novik Assael.*

### Ética, Humanismo y Sociedad

El ancla de la esperanza  
*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Cambios a largo plazo en los marcadores fisiológicos y de rendimiento cognitivo en la diabetes de tipo 2: El estudio Look AHEAD  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### Instrucciones a los autores

## Content

### Editorial

Nutrition for adulthood in the International Year of Fruits and Vegetables  
*Francisco Pérez*

### Original Articles

Increase in high sensitivity C-reactive protein in patients with subclinical hypothyroidism and its possible relationship to the development of cardiovascular damage  
*Diego Tene S, Nelson Muñoz C, Jesús Mosquera S, PhD. Adriana Pedrañez S.*

Relationship of objectively measured physical activity with dyslipidemias and cardiovascular risk factors in schoolchildren from Región de La Araucanía

*Nicolás Martínez-Maturana, Roberto Brito-Mellado, Jorge Sapunar-Zenteno, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro-Riquelme, Damián Chandía-Poblete, Sylvia Asenjo-Mardones, Álvaro Cerda-Maureira.*

### Original Articles

Severe osteoporosis secondary to Gaucher disease: Case report  
*Iván Quevedo L, Sebastián Soto V, José Barbosa H, Daniela Olivari U, Gustav von Plessing-Pierry.*

Lymph node metastasis as a presentation of an occult papillary thyroid carcinoma, follicular variety. Case report  
*Mariajosé García S, María José Valenzuela P, Francisca Fernández A.*

### Review Article

Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency  
*Amanda Ladrón de Guevara H, Mariano Smith G.*

Young-onset type 2 diabetes mellitus: implications in the Chilean population  
*Claudio Gutiérrez Vásquez, Felipe Parrao Achavar, Francisca Rinaldi Langlotz, Victoria Novik Assael.*

### Ethics, Humanism and Society

The anchor of hope  
*José Carlos Bermejo*

### Comments Outstanding Literature

Clinical Research Article Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### Instructions to authors

# Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

*Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el título: "Instrucción para los autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [www.soched.cl](http://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, Santiago, Chile

Teléfono: (56) 2 2223 0386

(56) 2 2753 5555

Fax: (56) 2 2753 5556

Email: [revendodiab@soched.cl](mailto: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](mailto:pganag@gmail.com) / [paulinaganap@gmail.com](mailto:paulinaganap@gmail.com)

# Endocrinología y Diabetes

## Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

## Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

## Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

## Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

## Comité Editorial Asesor

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

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

## Comité Editorial Asesor Regional

Dr. Domingo Montalvo V.  
Dra. Vinka Gjadrosik R.  
Dra. Verónica Mujica E.  
Dra. Sylvia Asenjo M.  
Dr. Jorge Sapunar Z.

Hospital Regional Juan Noe de Arica.  
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.  
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.  
Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.  
Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera.

## Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas  
Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Luis Mauricio Hurtado L.  
Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides. Hospital  
General de México. D.F. México.

Dr. Camilo Jiménez  
Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes  
Hormonales. División de Medicina Interna. The University of  
Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.

Dr. José Alfredo Martínez  
Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.

Dr. Rodolfo Rey  
Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),  
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,  
Buenos Aires. Argentina.

Dr. Alfredo Reza Albarrán  
Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad  
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición  
Salvador Zubirán, D.F. México.

Dr. Juan Francisco Santibáñez  
Professor of Research Institute for Medical Research. University  
of Belgrade. Belgrado, Serbia.

Dr. Manuel Serrano-Ríos  
Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense de Madrid. España.

Fundada el 4 de junio de 1958

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

## **Directorio 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 Solís M. (Rep. Hosp. Institucionales y Clínicas Privadas)

Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)

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

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

Dra. Carmen Castillo S. (Representante GES)

Dra. Daniela Eugenin C. (Representante Área Norte)

Dra. Margarita Rivas M. (Representante Área Occidente)

Dra. Nancy Unanue M. (Representante Pediatría)

### **Invitado**

Dr. Gastón Hurtado S. Representante Becados

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

### **Comité Científico**

### **Comité de Investigación**

### **Comité de Ética**

### **Comité de Socios**

### **Comité de Docencia**

### **Comité Página web**

## **Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

Email: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Endocrinología y Diabetes

## Contenido

### Editorial

Nutrición para la adultez en el año internacional de frutas y verduras  
*Francisco Pérez*

### Artículo Original

Incremento de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con hipotiroidismo subclínico y su posible relación con el desarrollo de daño cardiovascular  
*Diego Tene S, Nelson Muñoz C, Jesús Mosquera S, PhD, Adriana Pedreáñez S.*

Relación de la actividad física medida objetivamente con dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular en escolares de la Región de La Araucanía  
*Nicolás Martínez-Maturana, Roberto Brito-Mellado, Jorge Sapunar-Zenteno, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro-Riquelme, Damián Chandía-Poblete, Sylvia Asenjo-Mardones, Álvaro Cerda-Maureira.*

### Caso Clínico

Osteoporosis grave secundaria a enfermedad de Gaucher: Reporte de Caso  
*Iván Quevedo L, Sebastián Soto V, José Barbosa H, Daniela Olivari U, Gustav von Plessing-Pierry.*

Metástasis ganglionar como presentación de un carcinoma papilar de tiroides oculto, variedad folicular. Reporte de caso  
*Mariajosé García S, María José Valenzuela P, Francisca Fernández A.*

### Artículo de Revisión

Consideraciones en el manejo del adulto con Hiperplasia Suprarrenal congénita clásica por déficit de 21-Hidroxilasa  
*Amanda Ladrón de Guevara H, Mariano Smith G.*

Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena  
*Claudio Gutiérrez Vásquez, Felipe Parrao Achavar, Francisca Rinaldi Langlotz, Victoria Novik Assael.*

### Ética, Humanismo y Sociedad

El ancla de la esperanza  
*José Carlos Bermejo*

### Comentario Literatura Destacada

Cambios a largo plazo en los marcadores fisiológicos y de rendimiento cognitivo en la diabetes de tipo 2: El estudio Look AHEAD  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

### Instrucciones a los autores

## Content

57

### Editorial

Nutrition for adulthood in the International Year of Fruits and Vegetables  
*Francisco Pérez*

59

### Original Articles

Increase in high sensitivity C-reactive protein in patients with subclinical hypothyroidism and its possible relationship to the development of cardiovascular damage  
*Diego Tene S, Nelson Muñoz C, Jesús Mosquera S, PhD, Adriana Pedreáñez S.*

65

Relationship of objectively measured physical activity with dyslipidemias and cardiovascular risk factors in schoolchildren from Región de La Araucanía  
*Nicolás Martínez-Maturana, Roberto Brito-Mellado, Jorge Sapunar-Zenteno, Nicolás Aguilar-Farías, Juan Navarro-Riquelme, Damián Chandía-Poblete, Sylvia Asenjo-Mardones, Álvaro Cerda-Maureira.*

74

### Original Articles

Severe osteoporosis secondary to Gaucher disease: Case report  
*Iván Quevedo L, Sebastián Soto V, José Barbosa H, Daniela Olivari U, Gustav von Plessing-Pierry.*

77

Lymph node metastasis as a presentation of an occult papillary thyroid carcinoma, follicular variety. Case report  
*Mariajosé García S, María José Valenzuela P, Francisca Fernández A.*

81

### Review Article

Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency  
*Amanda Ladrón de Guevara H, Mariano Smith G.*

90

Young-onset type 2 diabetes mellitus: implications in the chilean population  
*Claudio Gutiérrez Vásquez, Felipe Parrao Achavar, Francisca Rinaldi Langlotz, Victoria Novik Assael.*

95

### Ethics, Humanism and Society

The anchor of hope  
*José Carlos Bermejo*

97

### Comments Outstanding Literature

Clinical Research Article Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study  
*Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.*

99

### Instructions to authors

## Nutrición para la adultez en el año internacional de frutas y verduras

### *Nutrition for adulthood in the International Year of Fruits and Vegetables*

Chile alcanzará una población de 21,6 millones de habitantes para el año 2050, según las proyecciones del censo realizado en el año 2017. La cifra supone unos 2,8 millones más de habitantes que en la actualidad. Se debe indicar que estas estimaciones son un importante componente para la elaboración de políticas públicas, proyectos y programas de intervención en la población. En este mismo sentido, la esperanza de vida en Chile tendrá un aumento en ambos sexos proyectándose para el año 2050 una cifra de 83,2 años en hombres y 87,8 años para las mujeres, lo que muestra un claro proceso de envejecimiento de nuestra población.

Esta nueva demografía de los chilenos traerá consigo un importante aumento de las enfermedades crónicas dentro de las cuales destacarán diabetes, obesidad, hipertensión, hígado graso, ciertos tipos de cánceres y eventualmente un incremento de patologías autoinmunes en el adulto.

Si bien, la alimentación y en especial la nutrición es esencial durante todo el ciclo vital, el término nutriente crítico adquiere relevancia fundamental en las personas mayores; a partir de los 50 años es importante cuidar especialmente algunos, por ejemplo, calcio, hierro, así como las vitaminas D y C por citar algunas.

Este es un año especial para el mundo y para Chile ya que ha sido proclamado el año internacional de frutas y verduras por la ONU, donde la presidencia del comité directivo organizador recayó sobre nuestro país. Justamente en su definición se indica “se trata de una oportunidad única para aumentar la concientización a nivel mundial con respecto a su contribución vital para la salud y la nutrición”.

Los ejes fundamentales de este año son específicamente educar sobre los beneficios del consumo de frutas y verduras para una mejor salud y nutrición de la población, promover estilos de vida saludables (dieta y ejercicio) y diversificar el consumo de frutas y verduras a nivel mundial.

Para una población como la chilena, cuyo envejecimiento se describe dentro de las proyecciones más marcadas para las futuras décadas comparada con otros países, el consumo regular de frutas y verduras, que aporten micronutrientes esenciales en la adultez, será un punto clave en lograr un envejecimiento saludable con menor carga de enfermedad.

Dr. Francisco Pérez  
**Editor**



## Incremento de la proteína C reactiva ultrasensible en pacientes con hipotiroidismo subclínico y su posible relación con el desarrollo de daño cardiovascular

Diego Tene S<sup>1</sup>, Nelson Muñóz C<sup>2</sup>, Jesús Mosquera S<sup>3</sup>, PhD. Adriana Pedreáñez S<sup>4\*</sup>.

### Increase in high sensitivity C-reactive protein in patients with subclinical hypothyroidism and its possible relationship to the development of cardiovascular damage

**Resumen:** *Introducción:* El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define bioquímicamente por una elevación en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con niveles normales de tiroxina libre (T4L). La asociación entre el HSC y el daño cardiovascular ha sido un tema controversial. *Objetivo:* determinar la asociación entre el HSC y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular mediante la cuantificación de la proteína C reactiva ultrasensible PCR-us y la determinación de lípidos circulantes asociados a la enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis. *Métodos:* Estudio descriptivo, correlacional de corte transversal realizado en el Hospital IESS de Riobamba, Ecuador en el periodo comprendido desde enero a diciembre de 2019. Se estudiaron 70 individuos (40 pacientes con HSC y 30 controles) con edades entre 18 y 75 años. Se realizaron las historias clínicas y el examen físico a cada paciente y la toma de las muestras sanguíneas para determinar la concentración sérica de los siguientes parámetros bioquímicos y hormonales: colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol y LDL colesterol, TSH, T4L y PCR-us. *Resultados:* Se encontró un incremento significativo en la concentración de colesterol total ( $p<0.0001$ ), LDL colesterol ( $p<0.01$ ) y PCR-us ( $p<0.0001$ ) en los pacientes con HSC vs los controles. Se observó una correlación positiva ( $p<0.0001$ ;  $r=0.9148$ ) entre la TSH y la PCR-us en los pacientes con HSC. *Conclusión:* los pacientes con HSC experimentan una elevación en los niveles séricos de PCR-us la cual está correlacionada con un incremento en la concentración sérica de TSH. Estos parámetros asociados a un aumento del colesterol total y de la LDL colesterol sugieren un estado inflamatorio de bajo grado que podría estar asociado con el desarrollo de aterosclerosis y daño cardiovascular.

**Palabras clave:** Aterosclerosis; Daño cardiovascular; Hipotiroidismo subclínico; Proteína C reactiva; TSH.

**Abstract:** *Introduction:* Subclinical hypothyroidism (SH) is defined biochemically by an elevation in serum thyroid stimulating hormone (TSH) concentration, with normal levels of free thyroxine (T4L). The association between SH and cardiovascular damage has been a controversial issue. *Objective:* to determine the association between SH and the development of cardiovascular disease through the quantification of the high sensitivity C-reactive protein (hs-PCR) and the determination of circulating lipids associated to cardiovascular disease and atherosclerosis. *Methods:* Observational, correlational cross-sectional study with patients captured in the internal medicine office as well as those attending screening activities at the IESS Hospital in Riobamba-Ecuador, in the period from January to December 2019. Seventy individuals (40 patients with SH and 30 controls) between the ages of 18 and 75 years were studied.

1. Licenciado en Laboratorio Clínico e Histopatología. Laboratorio Clínico del Hospital General IESS. Riobamba. Ecuador.
2. Magister Scientiarum en Bioanálisis y diagnóstico de laboratorio. Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador.
3. Médico. Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette", Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.
4. Magister Scientiarum en Biología. Doctora en Inmunología. Cátedra de Inmunología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

\*Correspondencia  
MgSc. Adriana Pedreáñez, PhD  
Email: apedreanez@gmail.com  
Apartado Postal: 23. Maracaibo 4001-A  
Zulia, Venezuela  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3937-0469>

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la redacción del artículo y no haber recibido apoyo de la industria para su elaboración. No hubo fuentes de financiamiento para el desarrollo de esta investigación.

Recibido: 17-11-2020  
Aceptado: 07-01-2021

## ARTÍCULO ORIGINAL

*Each patient's medical history and physical examination were performed, and blood samples were taken to determine the serum concentration of the following biochemical and hormonal parameters: total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol and LDL cholesterol, TSH, T4L and hs-PCR. Results: A significant increase in the concentration of total cholesterol ( $p<0.0001$ ), LDL cholesterol ( $p<0.01$ ) and hs-PCR ( $p<0.0001$ ) was found in patients with SH vs. controls. A positive correlation ( $p<0.0001$ ;  $r=0.9148$ ) was observed between TSH and hs-PCR in patients with SH. Conclusion: patients with SH experience an elevation in serum hs-PCR levels which is correlated with an increase in serum TSH concentration. These parameters associated with an increase in total cholesterol and LDL cholesterol suggest a low-grade inflammatory state that may be associated with the development of atherosclerosis and cardiovascular damage. Keywords: Atherosclerosis; Cardiovascular damage; C reactive protein; Subclinical Hypothyroidism; TSH.*

### Introducción

El hipotiroidismo subclínico (HSC) es una condición definida bioquímicamente por un incremento en la concentración sérica de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), con niveles normales de tiroxina libre (T4L). Es un trastorno muy común en la población general, especialmente entre los pacientes de mediana edad y de edad avanzada<sup>1,2</sup>.

En la mayoría de los casos, los pacientes con HSC no presentan síntomas, por lo que el diagnóstico se basa en los hallazgos de laboratorio. Afecta del 4-20% de la población adulta y está influido por factores como la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal y la ingesta de yodo en la dieta<sup>2</sup>. Múltiples estudios asocian al HSC con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cada vez cobra más importancia el papel proinflamatorio de la hormona TSH en este proceso. Varios mecanismos pueden estar involucrados en esta interacción, siendo uno de ellos el elevado riesgo de aterosclerosis y enfermedad coronaria<sup>3,4</sup>.

La inflamación juega un papel importante en la progresión y en las complicaciones de la aterosclerosis (desde el reclutamiento inicial de leucocitos hasta la eventual rotura de la placa aterosclerótica inestable) y también se ha considerado el vínculo entre los factores de riesgo tradicionales y las modificaciones evidentes en la pared arterial<sup>5</sup>. Numerosos marcadores inflamatorios circulantes están asociados con un mayor riesgo de eventos coronarios, y pueden ser herramientas potenciales para predecir dichos eventos<sup>6</sup>.

La proteína C reactiva, es un marcador muy sensible utilizado para evaluar la respuesta inflamatoria debido a que su concentración se eleva significativamente durante la respuesta de fase aguda inducida por daño tisular o infección. En los últimos años se ha utilizado esta proteína, para predecir el riesgo cardiovascular tanto en sujetos sanos como en personas con diversos trastornos<sup>7,8</sup>.

En la última década, se han puesto a disposición ensayos de alta sensibilidad con tiempos de respuesta rápidos para su medición. Técnicas como la inmunonefelometría, la inmunoturbidimetría y el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) pueden detectar concentraciones muy bajas de PCR con un rango de sensibilidad de 0,01 a 10 mg/L por lo cual ha sido denominada Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us)<sup>9</sup>. Estos ensayos de alta sensibilidad ayudan a cuantificar bajos niveles de PCR en la inflamación sistémica, en ausencia de trastornos inflamatorios o inmunológicos evidentes. El objetivo de esta investigación fue determinar la asociación entre el HSC y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes mediante la cuantificación de PCR-us y la determinación de lípidos circulantes asociados a la enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis.

### Materiales y métodos

Se realizó una investigación de tipo descriptiva, correlacional. Con un diseño no experimental de corte transversal, en el periodo comprendido desde enero a diciembre de 2019.

### Sujetos

Se evaluaron 70 pacientes hombres y mujeres que acudieron a la consulta de Medicina Interna y a las actividades de tamizaje desarrolladas por dicha unidad en el Hospital IESS de Riobamba – Ecuador, los cuales se dividieron en dos grupos (40 pacientes con hipotiroidismo subclínico y 30 controles) con edades comprendidas entre 18 y 75 años.

El muestreo fue de tipo intencional no probabilístico. Se excluyeron del estudio los pacientes con patología tiroidea diagnosticada (hipotiroidismo manifiesto, hipertiroidismo, cáncer de tiroides), sujetos con diabetes mellitus, insulinorresistencia, pacientes con procesos infecciosos o inflamatorios, pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >30 y pacientes que

estuviesen recibiendo tratamiento con beta-bloqueadores, esteroides y amiodarona.

El protocolo del estudio siguió las pautas éticas dadas en la Declaración de Helsinki y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Todo el procedimiento fue aprobado por la dirección de investigación del Hospital IESS de Riobamba.

Se realizaron las respectivas historias clínicas y el examen físico a cada paciente y se procedió a la toma de las muestras sanguíneas para determinar los parámetros bioquímicos y hormonales.

Para la determinación de colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol y LDL colesterol y PCR-us se utilizó el equipo Cobas C501 (Laboratorios Roche Diagnostics; USA). El cual se basa en un método colorimétrico que utiliza un fotómetro multicanal.

La cuantificación de las hormonas (TSH y T4L) se realizó mediante el método de electro-quimioluminiscencia (ECLIA) usando el equipo Cobas E601 (Laboratorios Roche Diagnostics; USA). Se tomaron como valores de referencia de T4L: 0.3-1.7 ng/dl y de TSH 0.270-4.20µUI/L.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPadInstat 3.1 y Graph Pad Prism 6.0. Los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE). La diferencia entre los grupos estudiados se analizó mediante la prueba de Mann-Whitney. La correlación fue analizada mediante el test de correlación de Pearson. Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

No se observaron diferencias significativas en el IMC entre los grupos estudiados. Al comparar los parámetros bioquímicos analizados, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la concentración de colesterol total y LDL colesterol entre los pacientes con HSC y los controles. Así mismo se observó una diferencia significativa en la concentración de TSH entre ambos grupos (Tabla 1).

Con respecto a la concentración de PCR-us se encontró un incremento significativo en los pacientes con HSC versus los controles ( $p < 0.0001$ ) (Figura 1).

Al correlacionar la concentración de TSH con la concentración de PCR-us, se encontró una correlación positiva entre ambas ( $p < 0.0001$ ;  $r = 0.8978$ ) (Figura 2).

## Discusión

Nuestros resultados demuestran un incremento significativo en la concentración sérica de PCR-us en los pacientes con HSC con respecto a los eutiroideos. La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda sintetizada principalmente en el hígado. Su síntesis en los hepatocitos es inducida principalmente por la interleucina-6 (IL-6), y puede potenciarse con la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )<sup>10</sup>. Es un biomarcador muy sensible, cuyos niveles séricos se elevan rápidamente en respuesta a infecciones, afecciones inflamatorias y traumatismos<sup>11</sup>.

Los participantes en este estudio no presentaban alguna condición inflamatoria o enfermedad infecciosa manifiesta al

momento de la toma de la muestra. Por lo tanto la elevación en los niveles de PCR-us en los pacientes con HSC no es el resultado de estas condiciones patológicas.

La elevación de la PCR-us en los pacientes con HSC es un hallazgo interesante debido a que en los últimos años, una serie de estudios poblacionales han documentado que el HSC se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)<sup>12,13</sup>, y en las últimas décadas la PCR-us ha sido considerada un predictor muy sensible de enfermedad coronaria<sup>14,15,16,17</sup>. En este sentido, se ha descrito que los niveles séricos de PCR-us, predicen el riesgo vascular con un efecto estimado tan grande como el del colesterol total o HDL colesterol. Los datos de ensayos aleatorizados que abordan la PCR-us han sido fundamentales para comprender los efectos antiinflamatorios de varias terapias y han demostrado consistentemente que los niveles de PCR-us durante el tratamiento son un predictor muy poderoso del riesgo cardiovascular<sup>18</sup>.

Sin embargo, algunas investigaciones relacionadas con el comportamiento de la PCR-us durante el HSC son contradictorias. Mientras algunos trabajos han informado un incremento de esta proteína en los pacientes con HSC<sup>19</sup>, otros estudios no han encontrado diferencia significativa<sup>20</sup>.

En este estudio se encontró un incremento significativo en la concentración sérica de PCR-us, colesterol total y LDL colesterol en los pacientes con HSC. Las hormonas tiroideas tienen un impacto significativo en el metabolismo de los lípidos. En este sentido, la conexión entre el HSC, la dislipidemia y el aumento del riesgo de aterosclerosis ha sido ampliamente documentada<sup>21,22</sup>. La aterosclerosis es descrita como una enfermedad progresiva caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las grandes arterias, lo cual conlleva a la formación de placas formadas por depósitos de lípidos en la pared arterial y está relacionada con una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares<sup>23</sup>.

La gran mayoría de los estudios publicados hasta el momento, sugieren que el HSC acelera la disfunción endotelial. En particular, el HSC se asocia con un aumento del colesterol-LDL, de la presión arterial diastólica y del incremento en la concentración de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la IL-6<sup>24</sup>, y se ha descrito la existencia de un estado proinflamatorio y procoagulante en estos pacientes<sup>1</sup>.

Se ha sugerido que los pacientes con HSC tienen un mayor riesgo de hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares, incluida la aterosclerosis. Estos pacientes tienen niveles de T3 y T4 normales con niveles elevados de TSH. Esto sugiere que la TSH puede desempeñar un papel en la inducción de aterosclerosis independientemente de su influencia sobre las hormonas tiroideas<sup>25</sup>.

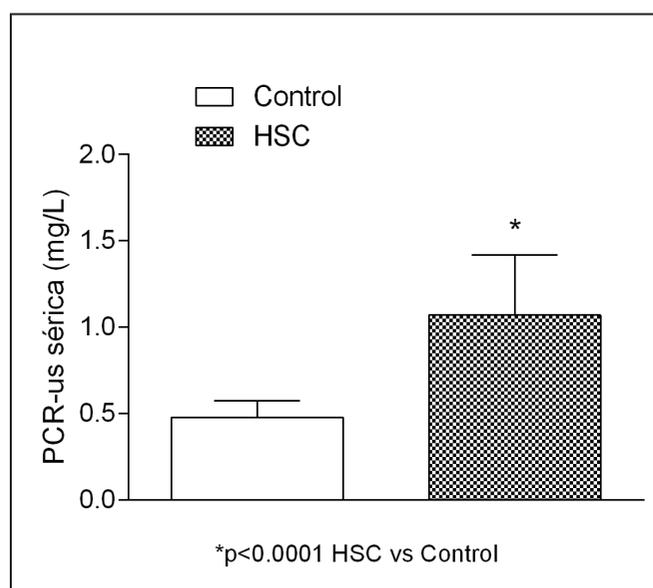
El receptor de la TSH (TSHR) se expresa en una variedad de células además de los tirocitos, como por ejemplo los hepatocitos<sup>26</sup>, adipocitos<sup>27</sup> y osteoclastos<sup>28</sup>. Esto indica que la función de la TSH no se limita a la regulación de la función tiroidea. Es posible que la elevación de la TSH pueda alterar las funciones de las células no tirocitarias que expresan el receptor de TSH (TSHR). En este sentido, se ha demostrado

**ARTÍCULO ORIGINAL**

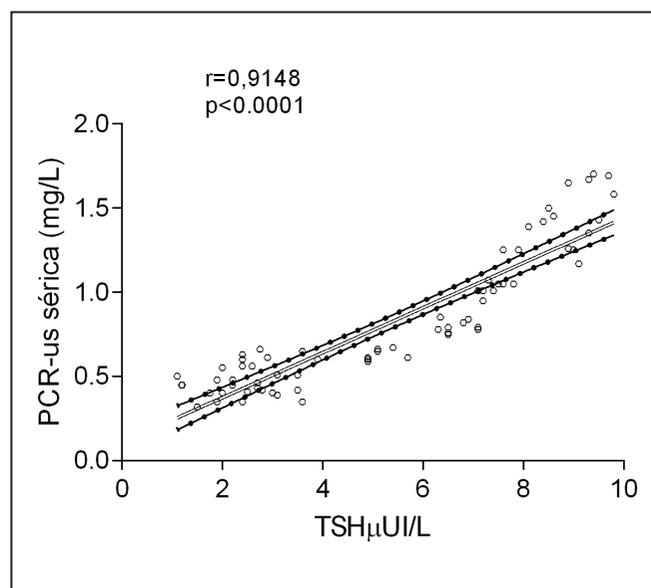
**Tabla 1.** Valores de IMC, parámetros bioquímicos y hormonales en pacientes con HSC y controles.

	Hipotiroidismo subclínico N=40	Controles N=30	Valor de P
TSH (mUI/L)	7,42 ± 1,46	2,49 ± 0,74	<0.0001**
T4libre (ng/dl)	1,33 ± 0,27	1,28 ± 0,25	NS
IMC	24,3 ± 3,2	24,7 ± 2,9	NS
Colesterol Total (mg/dL)	186 ± 16,08	165,4 ± 10,15	<0.0001**
Triglicéridos (mg/dL)	113,5 ± 27,33	102,67 ± 15,61	NS
HDL colesterol (mg/dL)	44,55 ± 4,77	45,03 ± 4,70	NS
LDL colesterol (mg/dL)	92,31 ± 9,27	83,42 ± 15,15	<0.01*

Los datos se expresan como promedio ± desviación estándar. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de Mann-Whitney.  
\*Significancia estadística; NS= no significativo estadísticamente; IMC= índice de masa corporal.



**Figura 1:** Valores de PCR-us en suero. Se encontraron altos niveles de PCR-us en los pacientes con HSC al compararlos con los controles. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba de Mann-Whitney. Control (N= 30); HSC: hipotiroidismo subclínico (N=40).



**Figura 2:** Se encontró una alta correlación positiva entre los niveles de TSH sérico y el contenido de PCR-us en los pacientes con HSC. Correlación de Pearson.

que la TSH puede unirse al TSHR en los hepatocitos y modular la síntesis y transformación del colesterol en el hígado, contribuyendo así directamente a la hipercolesterolemia<sup>29</sup>.

Por lo expuesto anteriormente, los datos encontrados en este estudio sugieren que la TSH podría estimular directa o indirectamente la producción de PCR en ciertas células, puesto que, encontramos una correlación positiva entre la elevación de la TSH y la elevación de PCR-us en los pacientes con HSC ( $r=0.9148$ ;  $P<0.0001$ ). Al respecto se ha descrito que la TSH posee un efecto inmunomodulador, debido a que los macrófagos también se ven afectados directamente por esta hormona. Estudios in vitro han demostrado que los macrófagos estimulados con TSH, experimentan un incremento en la síntesis de TNF-alfa e IL-6, dos marcadores implicados en la inflamación aguda<sup>30</sup>, siendo la IL-6 un potente inductor de PCR en el hígado<sup>31</sup>.

Basados en los antecedentes previamente descritos y en los resultados de ésta investigación, podemos concluir que los pacientes con HSC experimentan una elevación en los niveles séricos de PCR-us la cual está correlacionada con un incremento en la concentración sérica de TSH. Estos parámetros asociados a un aumento del colesterol total y de la LDL colesterol sugieren un estado inflamatorio de bajo grado en estos pacientes que podría estar asociado con el desarrollo de aterosclerosis y daño cardiovascular.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen especialmente a los pacientes que participaron en esta investigación así como al personal técnico del Hospital IESS de Riobamba, Ecuador por su valiosa colaboración.

## Referencias

- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379(9821): 1142-1154. doi:10.1016/S0140-6736(11)60276-6.
- Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004; 291(2): 228-238. doi:10.1001/jama.291.2.228.
- Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000; 132(4): 270-278. doi:10.7326/0003-4819-132-4-200002150-00004.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(6): 2438-2444. doi:10.1210/jc.2003-030398.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32(9): 2045-2051. doi:10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- Welsh P, Packard CJ, Sattar N. Novel antecedent plasma biomarkers of cardiovascular disease: improved evaluation methods and comparator benchmarks raise the bar. *Curr Opin Lipidol*. 2008; 19: 563-571. doi:10.1097/MOL.0b013e32831551e0.
- Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Forces. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 483-495. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009.
- Moutachakkir M, Lamrani Hanchi A, Baraou A, Boukhira A, Chellak S. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein. Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2017; 75(2): 225-229. doi:10.1684/abc.2017.1232.
- Roberts WL. CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation-performance and standardization: a background paper. *Circulation*. 2004; 110(25): e572-e576. doi:10.1161/01.CIR.0000148986.52696.07.
- Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 762: 102-107. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb32318.x.
- Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem*. 2004; 279(47): 48487-48490. doi:10.1074/jbc.R400025200.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, Asvold BO, Iervasi G, Imaizumi M, Collet TH, Bremner A, Maisonneuve P, Sgarbi JA, Khaw KT, Vanderpump MP, Newman AB, Cornuz J, Franklyn JA, Westendorp RG, Vittinghoff E, Gussekloo J; Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 22; 304(12): 1365-1374. doi:10.1001/jama.2010.1361.
- Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4): 1734-1740. doi:10.1210/jc.2009-1749.
- Roberts WL, Moulton L, Law TC, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2 [published correction appears in *Clin Chem* 2001 May; 47(5): 980]. *Clin Chem*. 2001; 47(3): 418-425.
- Whelton SP, Roy P, Astor BC, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein as a risk marker of the attenuated relationship between serum cholesterol and cardiovascular events at older age. *The ARIC Study*. *Am J Epidemiol*. 2013; 178(7): 1076-1084. doi:10.1093/aje/kwt086.
- Markozannes G, Koutsoumpa C, Cividini S, et al. Global assessment of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies [published online ahead of print, 2020 Sep 25]. *Eur J Epidemiol*. 2020; 10.1007/s10654-020-00681-w. doi:10.1007/s10654-020-00681-w.
- Xie M, Xie D, Yang Y, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged and elderly Chinese people with hyperuricaemia and risk of coronary heart disease: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9(10): e028351. Published 2019 Oct 18. doi:10.1136/bmjopen-2018-028351.
- Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res*. 2016; 118(1): 145-156. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
- Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005; 52(1): 89-94. doi:10.1507/endocrj.52.89.
- Marchiori RC, Pereira LA, Naujorks AA, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment. *BMC Endocr Disord*. 2015; 15: 32. Published 2015 Jun 23. doi:10.1186/s12902-015-0032-3.
- Zhang X, Shao S, Geng H, Yu Y, Wang C, Liu Z, Yu C, Jiang X, Deng Y, Gao L, Zhao J. Expression profiles of six circulating microRNAs critical to atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism: a clinical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May; 99(5): E766-74. doi:10.1210/jc.2013-1629.
- Yasar HY, Demirpençe M, Colak A, et al. Serum irisin and apelin levels and markers of atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63(1): 16-21. doi:10.20945/2359-3997000000106.
- Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000 Sep 14; 407(6801): 233-241. doi:10.1038/35025203.
- La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, Calogero AE. Endothelial dysfunction and subclinical hypothyroidism: a brief review. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35(1): 96-103. doi:10.3275/8190.
- Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9): 3353-3362. doi:10.1210/jc.2014-1250.
- Tian L, Song Y, Xing M, et al. A novel role for thyroid-stimulating hormone: up-regulation of hepatic 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase expression through the cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cyclic adenosine monophosphate-responsive element binding protein pathway. *Hepatology*. 2010; 52(4): 1401-1409. doi:

## ARTÍCULO ORIGINAL

- 10.1002/hep.23800.
27. Ma S, Jing F, Xu C, et al. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Sci Rep*. 2015;5:7633. Published 2015 Jan 6. doi:10.1038/srep0763399.
  28. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell*. 2003; 115(2): 151-162. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00771-2.
  29. Song Y, Xu C, Shao S, et al. Thyroid-stimulating hormone regulates hepatic bile acid homeostasis via SREBP-2/HNF-4 $\alpha$ /CYP7A1 axis. *J Hepatol*. 2015; 62(5): 1171-1179. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.006.
  30. Yang C, Lu M, Chen W, et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. *J Exp Med*. 2019; 216(5): 1182-1198. doi: 10.1084/jem.20181473.
  31. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018; 9: 754. Published 2018 Apr 13. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754

## Relación de la actividad física medida objetivamente con dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular en escolares de la Región de La Araucanía

Nicolás Martínez-Maturana<sup>1</sup>, Roberto Brito-Mellado<sup>2</sup>, Jorge Sapunar-Zenteno<sup>3</sup>, Nicolás Aguilar-Farías<sup>4</sup>, Juan Navarro-Riquelme<sup>5</sup>, Damián Chandía-Poblete<sup>6</sup>, Sylvia Asenjo-Mardones<sup>7</sup>, Álvaro Cerda-Maureira<sup>8</sup>.

### Relationship of objectively measured physical activity with dyslipidemias and cardiovascular risk factors in schoolchildren from Región de La Araucanía

**Resumen:** *Introducción:* Las dislipidemias favorecen la formación precoz de placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECVs). La Actividad Física (AF) es un factor protector de ECVs, por lo que el objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación entre AF medida objetivamente y dislipidemias en población pediátrica. *Metodología:* La AF fue evaluada en 159 niños (9-13 años) de la Región de La Araucanía a través de acelerometría (ActiGraph GT3X+). Por este medio se estimó el porcentaje de AF moderada a vigorosa (AFMV) y el de conducta sedentaria (CS). Sujetos con  $\geq 60$  min de AFMV se consideraron físicamente activos según recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Individuos con  $\%CS > 75^{\circ}$  percentil fueron considerados sedentarios. El perfil lipídico fue determinado usando métodos convencionales. Fueron calculados índices de aterogenicidad TG/cHDL e índice de aterogenicidad del plasma (IAP). *Resultados:* 37,1% presentó dislipidemia, 8% hipercolesterolemia, 19,5% hipertrigliceridemia, 6,3% cLDL elevado y 25,2% cHDL disminuido. Solo un 9,4% fueron considerados físicamente activos de acuerdo a la recomendación de la OMS. En los sujetos físicamente activos no hubo caso de dislipidemias ( $p=0,032$ ) y tampoco bajos niveles de cHDL ( $p=0,013$ ). El %AFMV estaba reducido en sujetos con cHDL bajo y se correlacionó positivamente con HDL-c ( $r=0,157$ ,  $p=0,048$ ). Además, el %AFMV se correlacionó con menores valores de TG/cHDL ( $r=-0,193$ ,  $p=0,015$ ) e IAP ( $r=-0,214$ ,  $p=0,006$ ). Si bien el comportamiento sedentario no estuvo asociado con riesgo de dislipidemias, el %CS se correlacionó positivamente con niveles de glucosa ( $r=0,159$ ,  $p=0,044$ ) y HOMA-IR ( $r=0,178$ ,  $p=0,037$ ) y negativamente con Quicki ( $r=-0,160$ ,  $p=0,044$ ). *Conclusiones:* Los hallazgos sugieren que la AF se correlaciona a menor frecuencia de dislipidemias y la práctica de AFMV aumentaría los valores de HDL-c y reduciría los índices aterogénicos, por lo que promoverla puede significar disminuir el riesgo de ECVs en nuestra población. Además, la CS se relaciona con un aumento en valores de glucosa e índices de resistencia insulínica en escolares de la Región de La Araucanía. *Palabras clave:* Actividad física; Dislipidemias; Enfermedades cardiovasculares; acelerometría.

**Abstract:** *Dyslipidemias cause early formation of atherosclerotic plaque, increasing the risk of cardiovascular diseases (CVD). Physical Activity (PA) is a protective factor against CVDs. The aim of this study is to evaluate the association between objectively measured PA with dyslipidemias in a pediatric population. Method: The PA was evaluated in 159 children (9-13 years old) from Región de La Araucanía using accelerometry (ActiGraph GT3X+). The percentage of moderate to vigorous*

1. Nutricionista. Mg@Epidemiología Clínica. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Departamento Ciencias Preclínicas. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
2. Tecnólogo Médico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
3. Médico Endocrinólogo. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN, Departamento de Medicina Interna. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
4. Kinesiólogo. PhD en Estudios del Movimiento Humano. Departamento Ciencias Preclínicas, Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
5. Médico becado en pediatría. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
6. Kinesiólogo. Mg Educación Física, Departamento de Educación Física, Deporte y Recreación. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.
7. Médico Pediatra. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción. Chile.
8. Tecnólogo Médico. PhD en Farmacia área Análisis Clínico. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional CEMT-BIOREN, Centro de Investigación en Epidemiología Cardiovascular y Nutricional EPICYN, Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Frontera. Temuco. Chile.

Apoyo Financiero: 1. Fondo de Investigación UNETE (Proyecto # UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, FRO 1301, Universidad de La Frontera; 2. Fondo de Investigación de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED 17-2017).

\*Correspondencia: Alvaro Cerda, PhD / Email: alvaro.cerda@ufrontera.cl  
Departamento de Ciencias Básicas  
Universidad de La Frontera. Centro de Excelencia en Medicina Traslacional  
Av. Alemania 0458. Temuco, Chile.

Recibido: 04-10-2020  
Aceptado: 04-01-2021

## ARTÍCULO ORIGINAL

PA (MVPA) and sedentary behavior (SB) were estimated. Subjects with  $\geq 60$  min of MVPA were considered physically active according to the recommendation of the World Health Organization (WHO). Individuals with %SB >75th percentile were sedentary. The lipid profile was determined using conventional methods. TG/HDL-C ratio and atherogenic index of plasma (AIP) were calculated. Results: 37.1% presented dyslipidemia, 8% hypercholesterolemia, 19.5% hypertriglyceridemia, 6.3% elevated LDL-C and 25.2% decreased HDL-C. Only 9.4% were physically active according to the WHO recommendation. In physically active subjects where no cases of dyslipidemias ( $p = 0.032$ ) and no low HDL-C ( $p = 0.013$ ). The %MVPA was reduced in subjects with low HDL-C and positively correlated with HDL-c ( $r = 0.157$ ,  $p = 0.048$ ). In addition, %MVPA was correlated with lower TG / HDL-C values ( $r = -0.193$ ,  $p = 0.015$ ) and AIP ( $r = -0.214$ ,  $p = 0.006$ ). SB was not associated with risk of dyslipidemia, % SB was positively correlated with glucose levels ( $r = 0.159$ ,  $p = 0.044$ ) and HOMA-IR ( $r = 0.178$ ,  $p = 0.037$ ) and negatively with Quicki ( $r = -0.160$ ,  $p = 0.044$ ). Conclusions: Our results suggested that PA is it correlates to a lower frequency of dyslipidemia and the practice of MVPA would increase HDL-c values and reduce atherogenic index, promoting it may been reducing the risk of CVDs in our population. In addition, the SB is related to an increase in glucose values and insulin resistance index in schoolchildren in Región de La Araucanía.

Keywords: Accelerometry; Dyslipidemias; Cardiovascular diseases; Physical activity.

## Introducción

La principal causa de muerte en Chile corresponde a las enfermedades cardiovasculares (ECVs) con una tasa de 149,3 por 100.000 habitantes en el año 2011<sup>1</sup>.

La Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, mostró que el 3,3% de los encuestados declaró haber tenido un infarto agudo al miocardio (IAM), lo que representa un aumento de 0,1% en relación a lo observado durante el 2009-2010<sup>2</sup>. Entre los principales factores desencadenantes de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica están la inflamación, el estrés oxidativo y las dislipidemias<sup>3</sup>. Estas últimas son alteraciones en niveles plasmáticos de lípidos que favorecen la formación precoz de la placa de ateroma en la población infanto-juvenil, que se relaciona con el riesgo de ECV en la vida adulta<sup>4,5</sup>. En Estados Unidos durante los años 2011-2012, 1 de cada 5 niños y adolescentes tenía algún tipo de dislipidemia, mientras que en Chile, Barja y colaboradores han reportado que el 32% de una muestra de escolares de la ciudad de Santiago tenía alguna alteración del perfil lipídico<sup>5,6</sup>. Nosotros reportamos recientemente un 38% de dislipidemia en una muestra de escolares de la Región de La Araucanía<sup>7</sup>.

Es ampliamente reconocido que el riesgo de ECV se asocia con el aumento de triglicéridos (TG) y colesterol LDL (cLDL) y con disminución del colesterol HDL (cHDL)<sup>3</sup>. Es por esto que la razón entre los niveles de triglicéridos y cHDL, así como la determinación del índice de aterogenicidad del plasma (IAP,  $\log(\text{TG}/\text{HDL-c})$ ), permiten predecir la aparición temprana de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>8</sup>.

Las dislipidemias pueden ser controladas mediante cambios en los estilos de vida. En este sentido, la actividad

física (AF) regular se asocia a menor riesgo cardiovascular, y promoverla genera cambios positivos a nivel físico, psicológico y social<sup>9,10</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que la AF moderada a vigorosa (AFMV) medida objetivamente por acelerometría, se asocia con mejoría de las dislipidemias en niños, lo que puede predecir un menor riesgo de presentar ECV en la adultez<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre AF medida objetivamente a través de acelerómetros con dislipidemias y factores de riesgo cardiovascular en población infanto juvenil de la Región de La Araucanía.

## Sujetos y Material y Métodos

**Muestra de Población:** Estudio de corte transversal que incluyó escolares de 4° a 6° año de enseñanza básica de la comuna de Carahue, Región de la Araucanía, como fue descrito previamente<sup>12</sup>. El protocolo de investigación fue desarrollado de acuerdo a la declaración de Helsinki y aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad de La Frontera (Folio N°026/15). Los apoderados o tutores legales de los escolares firmaron un consentimiento informado, mientras que cada participante autorizó su participación mediante la firma de un asentimiento.

**Evaluación clínica, medidas antropométricas y estado nutricional:** Se recolectaron datos bio-demográficos y se realizó evaluación clínica y antropométrica por médico pediatra<sup>12</sup>.

El peso y la talla fueron medidos mediante balanza y estadiómetro para el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC). El estado nutricional se estableció mediante el criterio percentilar del Center for Disease Control (CDC) a través del

cálculo del z-score del IMC normalizado por edad y sexo según recomendación de la Norma para la Evaluación Nutricional de Niños, Niñas y Adolescentes de 5 a 19 años de edad del Ministerio de Salud 2016<sup>13</sup>. La circunferencia de cintura y de cadera fueron medidas con cinta métrica no extensible a nivel de ombligo y trocánteres respectivamente y con éstas se calculó el índice cintura/cadera (ICC). Las presiones arteriales sistólica y diastólica (PAS y PAD) fueron medidas con esfigmomanómetro pediátrico, registrándose el promedio de 2 mediciones consecutivas. Individuos con valores de PAS y PAD superiores al percentil 90 para su edad y sexo, según recomendación del *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP), fueron considerados hipertensos<sup>14</sup>.

**Parámetros bioquímicos, definición de dislipidemias e índices de aterogenicidad:** Se obtuvieron muestras de sangre en ayuno de 10 a 12 horas para determinar concentraciones séricas de glucosa, colesterol total (CT) y TG a través de métodos enzimático-colorimétricos. La concentración de colesterol VLDL (cVLDL) fue calculada como la quinta parte de la concentración de triglicéridos (TG/5), la concentración de cLDL fue calculada mediante la Formula de Friedewald<sup>15</sup> y la concentración de colesterol no-HDL (c-noHDL) fue calculada como la diferencia entre el colesterol total y cHDL. La insulinemia fue determinada por quimioluminiscencia. El análisis de los parámetros bioquímicos y hormonales fueron realizadas en equipos Roche-Cobas 311 y 411 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

Las condiciones de dislipidemia e insulinorresistencia se definieron como previamente descrito en trabajo de nuestro grupo<sup>7</sup>.

Brevemente, la condición de dislipidemia se estableció por la presencia de al menos un parámetro del perfil lipídico alterado. Fueron utilizados los valores de corte propuestos por el *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*, adoptado por el *American Academic of Pediatrics* para población pediátrica<sup>16</sup>:

- CT  $\geq 200$  mg/dL
- cLDL  $\geq 130$  mg/dL
- cHDL  $< 40$  mg/dL
- c-noHDL  $\geq 145$  mg/dL

TG  $\geq 100$  mg/dL entre 0-9 años y  $\geq 130$  mg/dL en mayores de 10 años.

También fueron calculados las razones TG/cHDL y el índice de aterogenicidad del plasma (IAP), definido como  $\log[TG/cHDL]$ .

Para describir resistencia a la insulina (RI) se calcularon los índices HOMA-IR y QUICKI. La definición de RI se estableció de acuerdo a los criterios propuestos por Barja y colaboradores para población pediátrica chilena<sup>17</sup>.

**Medición de actividad física (AF):** La AF de los participantes fue evaluada mediante medición objetiva a través de acelerometría usando el monitor ActiGraph GT3x+ (ActiGraph, Pensacola, FL). Cada participante utilizó el monitor por 7 días y solo aquellos con un uso mínimo diario de 10 horas por al menos 4 días fueron considerados para el estudio (3 días de la semana y 1 fin de semana)<sup>18</sup>. La AFMV se

estimó con cortes específicos para la población donde la actividad del eje vertical del acelerómetro superó los 2296 counts/min<sup>19</sup>. Para el tiempo en conducta sedentaria (i.e.: sentado o recostado, pero despierto), se utilizó el punto de corte  $\leq 100$  counts/min. Posteriormente, el porcentaje de tiempo en distintas intensidades de AF sobre el total de actividad medida por día fue determinado (%AFMV y %CS). Aquellos participantes que practicaron 1 hora/día o más de AFMV fueron considerados físicamente activos según los criterios de la OMS<sup>20</sup>. Debido a la falta de criterios para definir niños/as como sedentarios con el uso de acelerómetros, aquellos que pertenecían al cuartil superior ( $>75^{\circ}$  percentil) de %CS fueron clasificados de esa forma.

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo de los datos. La prueba de Kolmogorov-Smirnov fue usada para evaluar normalidad de variables continuas. Comparaciones entre grupos se realizaron usando pruebas de chi-cuadrado para variables categóricas y de t o ANOVA seguido de Tukey para variables continuas con distribución normal. La comparación entre variables con distribución no paramétrica fue realizada mediante prueba de Mann-Whitney. Para evaluar la asociación entre variables continuas se realizó un análisis de correlación lineal y cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Se consideró una significancia de 5% para los análisis estadísticos.

## Resultados

Fueron evaluados 161 escolares (77 varones y 84 mujeres) con edad promedio de  $10,27 \pm 0,97$  años. Del grupo de estudio, 32,9% fueron obesos, 33,3% hipertensos, 16,1% RI y 12,4% tenían SM (Tabla 1). Cincuenta y nueve (36,7%) tenían algún tipo de dislipidemia El 8% presentó hipercolesterolemia, 19,5% hipertrigliceridemia, 6,3% cLDL elevado, siendo la alteración más frecuente cHDL disminuido con 25,2% (datos no mostrados).

En la tabla 1 se resumen las variables clínicas, antropométricas y bioquímicas del grupo de estudio según presencia de dislipidemias. Sujetos dislipidémicos presentaron mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad y SM ( $p < 0,05$ ), mientras que no se observaron diferencias en las frecuencias de hipertensión y RI. Igualmente estos individuos tuvieron mayores valores de IMC z-score, circunferencia abdominal e ICC ( $p < 0,05$ ).

Los individuos dislipidémicos tuvieron un perfil lipídico más aterogénico representado por mayores valores de CT, TG, cLDL, cVLDL y c-noHDL, así como menor concentración de cHDL ( $p < 0,01$ ; Tabla 1). Además, los índices de aterogenicidad TG/cHDL e IAP estaban significativamente aumentados en el grupo con dislipidemia ( $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en parámetros del perfil glicémico entre los grupos ( $p > 0,05$ , Tabla 1).

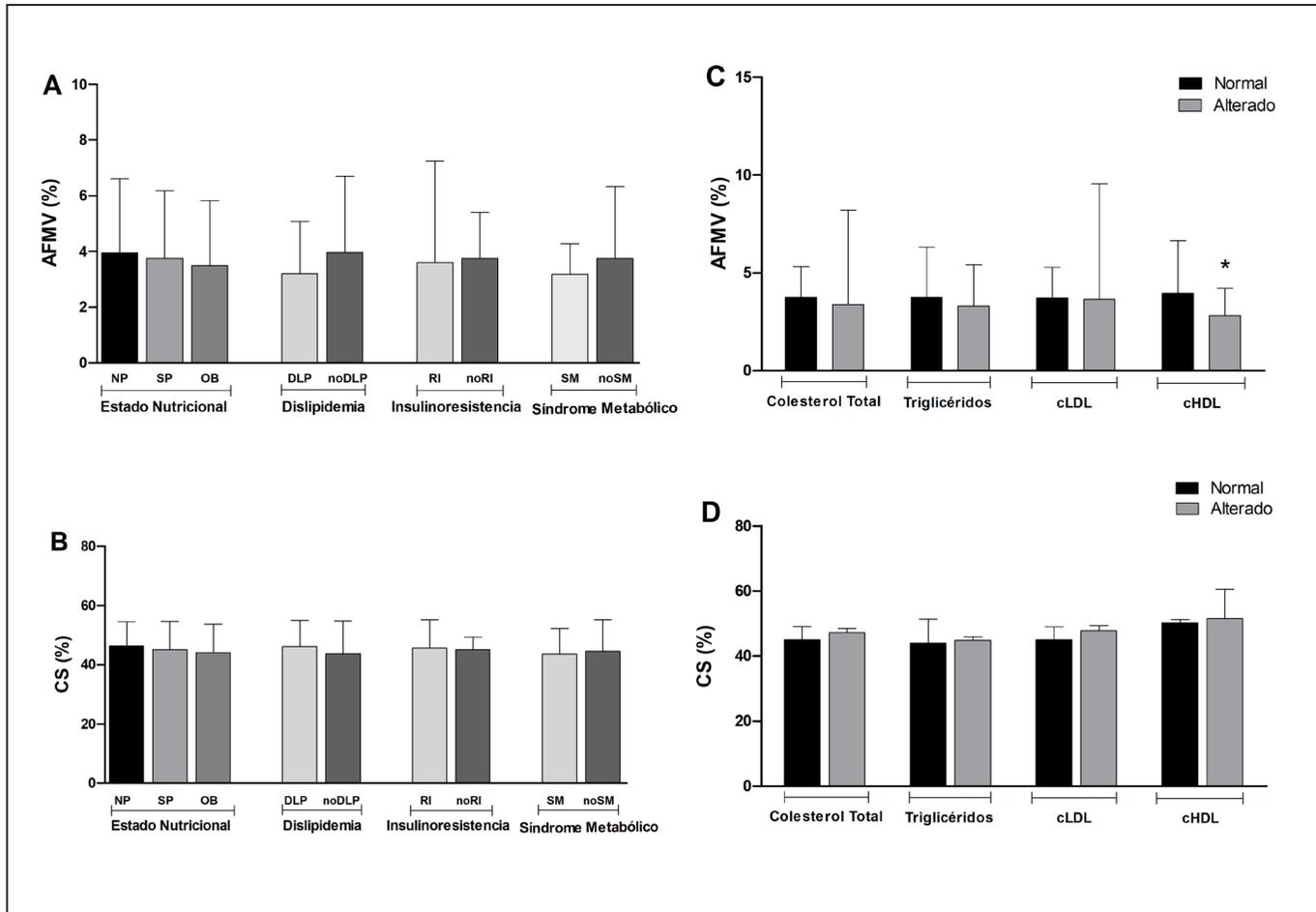
En la figura 1 se presenta el porcentaje de AFMV y CS de acuerdo a diferentes condiciones clínicas y según alteración específica de parámetros del perfil lipídico. El %AFMV (Figura 1A) y %CS (Figura 1B) no varió según estado nutricional, dislipidemia, RI o presencia de SM ( $p > 0,05$ ).

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Tabla 1.** Variables clínicas, antropométricas y bioquímicas de participantes del estudio en el grupo total y según presencia de Dislipidemias.

Variables	Grupo Total	Con Dislipidemia	Sin Dislipidemias	Valor p
<b>Variables Clínicas</b>				
Estado nutricional				0,012
Normopeso	29,8% (48)	20,3% (12)	35,3% (36)	
Sobrepeso	37,3% (50)	35,6% (21)	38,2% (39)	
Obeso	32,9% (53)	44,1% (26)	26,5% (27)	
Hipertensión	33,3% (37)	42,4% (14)	29,5% (23)	0,191
Insulinorresistencia	16,1% (26)	17,0% (10)	15,7% (16)	0,834
Síndrome Metabólico	12,4% (19)	36,5% (19)	0,0% (0)	<0,001
<b>Variables Antropométricas</b>				
Peso, Kg	45,7 ± 10,5	47,9 ± 10,9	44,5 ± 10,1	0,032
IMC z-score	1,48 ± 1,01	1,77 ± 0,98	1,32 ± 1,00	0,006
CA, cm	71,5 ± 9,8	74,7 ± 10,9	69,8 ± 8,8	0,003
Índice cintura/cadera	0,85 ± 0,06	0,878 ± 0,06	0,845 ± 0,05	0,001
PAS, mmHg	109,5 ± 19,3	110,9 ± 20,8	108,9 ± 18,7	0,624
PAD, mmHg	62,9 ± 17,9	60,5 ± 16,3	63,9 ± 18,6	0,548
<b>Variables Bioquímicas</b>				
Colesterol total, mg/dL	156,4 ± 28,0	164,3 ± 37,6	151,8 ± 19,3	0,020
Triglicéridos, mg/dL	97,1 ± 63,1	131,4 ± 90,5	77,24 ± 23,1	<0,001
Colesterol LDL, mg/dL	86,3 ± 23,3	96,1 ± 29,8	80,7 ± 16,4	0,003
Colesterol HDL, mg/dL	50,9 ± 13,5	42,5 ± 12,3	55,7 ± 11,9	<0,001
Colesterol VLDL, mg/dL	19,5 ± 12,6	26,3 ± 18,1	15,5 ± 4,7	0,003
Colesterol no HDL, mg/dL	105,5 ± 27,4	121,8 ± 33,8	96,1 ± 17,1	<0,001
Glucosa, mg/dL	85,1 ± 6,9	84,4 ± 8,4	85,5 ± 6,0	0,389
Insulina, µU/mL	12,8 ± 6,9	13,4 ± 8,1	12,4 ± 7,2	0,410
HOMA-I,	2,69 ± 1,66	2,81 ± 1,78	2,63 ± 1,59	0,493
Quick	0,34 ± 0,03	0,34 ± 0,06	0,34 ± 0,04	0,492
TG/HDL	2,25 ± 2,89	3,62 ± 0,57	1,46 ± 0,05	<0,001
IAP	0,24 ± 0,27	0,45 ± 0,06	0,13 ± 0,033	<0,001

Número de individuos entre paréntesis. Variables categóricas son presentadas en porcentajes y comparadas por prueba de X<sup>2</sup>. Variables cuantitativas son presentadas como media ± desvío estándar y fueron comparadas por prueba t o Mann-Whitney para variables con distribución paramétrica y no paramétrica respectivamente. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, IMC: índice de masa corporal, CA: circunferencia abdominal, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance, Quick: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index, TG/HDL: índice triglicéridos/colesterol HDL, IAP: índice de aterogenicidad del plasma.



**Figura 1:** Porcentaje de actividad física moderada a vigorosa (AFMV) y porcentaje en conducta sedentaria (CS) por día según condiciones clínicas y dislipidemias. La media y desvío estándar del porcentaje de actividad física o conducta sedentaria es representado en columnas y fueron comparadas por prueba t o Mann-Whitney para variables con distribución paramétrica y no paramétrica, respectivamente. (A) Porcentaje de AFMV según estado nutricional, Dislipidemia, Insulinorresistencia y Síndrome metabólico. (B) Porcentaje de CS, según estado nutricional, Dislipidemia, Insulinorresistencia y Síndrome metabólico. (C) Porcentaje de AFMV de acuerdo a tipo de alteración del perfil lipídico (D) Porcentaje de CS de acuerdo a tipo de alteración del perfil lipídico. NP: normopeso, SP: sobrepeso, OB: obesidad, DLP: con dislipidemia, noDLP: sin dislipidemia, RI: resistente a la insulina, noRI: no resistente a la insulina, SM: con síndrome metabólico, noSM: sin síndrome metabólico, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad.

De acuerdo a las alteraciones del perfil lipídico, individuos con cHDL disminuido ( $<40$  mg/dL) presentaron menor %AFMV ( $p<0,05$ ; Figura 1C), mientras que el %CS no mostró diferencias según alteraciones en CT, triglicéridos, cLDL o cHDL ( $p>0,05$ ; Figura 1D).

Apenas 15 participantes del estudio fueron considerados físicamente activos (9,4%), mientras que al usar el criterio percentilar, 40 fueron considerados sedentarios (24,8%). En la tabla 2 se resumen las frecuencias de condiciones clínicas y alteraciones del perfil lipídico de acuerdo a las

condiciones de físicamente activos y conducta sedentaria.

El ser físicamente activo, es decir realizar 60 minutos de AFMV al día, se asoció con menor frecuencia de SM ( $p=0,046$ ), dislipidemia ( $p=0,032$ ) y cHDL ( $p=0,013$ ) disminuido (Tabla 2). Es destacable que ninguno de los niños/as considerados físicamente activos presentó alguna de dichas alteraciones, siendo ellas exclusivas de niños que no cumplen con criterios mínimos de AF diaria. Por otro lado, los parámetros evaluados no se asociaron a conducta sedentaria (Tabla 2).

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Tabla 2.** Asociación entre ser clasificado como físicamente activo o sedentario con diferentes condiciones clínicas y tipos de dislipidemias en niños/as de la Región de la Araucanía (n=161).

Condición Clínica	Estado	Físicamente Activo	Sedentario <sup>a</sup>
Estado nutricional	Normopeso (n=48)	14,6% (7)	29,6% (14)
	Sobrepeso (n=60)	8,6% (5)	22,4% (13)
	Obesidad (n=53)	5,7% (3)	24,5% (13)
	Valor p	0,299	0,772
Resistencia a la insulina	Resistente (n=26)	7,7% (2)	26,9% (7)
	Sensible (n=135)	9,8% (13)	24,8% (33)
	Valor p	0,740	0,808
Presión arterial alterada	PAS o PAD >p90 (n=37)	5,4% (2)	21,6% (8)
	PAS y PAD <p90 (n=74)	16,7% (12)	31,9% (23)
	Valor p	0,096	0,370
Síndrome Metabólico	Con SM (n=19)	0% (0)	15,8% (3)
	Sin SM (n=134)	10,6% (14)	27,9% (36)
	Valor p	0,046	0,404
Dislipidemia	Dislipidémico (n=59)	0% (0)	23,7% (14)
	Sin dislipidemia (n=102)	14,7% (15)	26% (26)
	Valor p	0,032	0,750
Colesterol total alterado	Elevado (n=14)	7,1% (1)	28,6% (4)
	Normal (n=147)	9,7% (14)	24,8% (36)
	Valor p	1,000	0,752
LDL colesterol alterado	Elevado (n=10)	9,4% (1)	30% (3)
	Normal (n=151)	10% (14)	24,8% (37)
	Valor p	1,000	0,713
HDL colesterol alterado	Disminuido (n=40)	0% (0)	22,5% (9)
	Normal (n=121)	10,2% (15)	26,1% (31)
	Valor p	0,013	0,833
Triglicéridos alterados	Elevado (n=31)	6,5% (2)	16,1% (5)
	Normal (n=130)	10,2% (13)	27,3% (35)
	Valor p	0,509	0,252

Número de individuos entre paréntesis. Variables son presentadas en porcentajes y comparadas por prueba de X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher. Valores de corte para parámetros alterados del perfil lipídico fueron determinados según recomendación del *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents* y *American Academic of Pediatrics* para población pediátrica. LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, p90: percentil 90, SM: Síndrome metabólico. <sup>a</sup>Fueron considerados sedentarios individuos con porcentaje de conducta sedentaria superior al percentil 75.

En la tabla 3 se muestra la correlación de %AFMV y %CS con parámetros bioquímicos. El %AFMV se correlacionó positivamente con concentraciones de cHDL ( $r=0,157$ ;  $p=0,048$ ). Por otro lado, el %CS se correlacionó positivamente con la concentración de glucosa plasmática ( $r=0,159$ ;  $p=0,044$ ) (Tabla 3). Además, el %CS se observó directamente correlacionado con valores de HOMA-IR ( $r=0,178$ ;  $p=0,037$ ) e inversamente con Quicki ( $r=-0,160$ ;  $p=0,044$ ).

El %AFMV se relacionó con menor riesgo aterogénico de acuerdo a los índices de riesgo evaluados. Como se observa en la figura 2, el %AFMV se correlaciona inversamente con valores de los índices aterogénicos TG/cHDL ( $r=-0,193$ ;  $p=0,015$ ; Figura 2A) e IAP ( $r=-0,214$ ,  $p=0,006$ ; Figura 2B).

### Discusión

De la muestra de estudiantes pertenecientes a la comuna de Carahue, Región de La Araucanía, existió una prevalencia de un 32,9% de obesidad, siendo un 7,8% mayor que el porcentaje nacional<sup>21</sup>, dato muy relevante, pues el exceso de peso durante la infancia y adolescencia se asocia con mayor probabilidad de dislipidemias<sup>22,23</sup>. Nuestro estudio confirma lo anterior, ya que el 38% de una muestra de la misma población tenía dislipidemias, cifra superior al

20,2% encontrado en población norteamericana los años 2011 y 2012<sup>6</sup>. También la prevalencia de dislipidemias de nuestro estudio fue superior a la de los escolares de la comuna de Puente Alto, Región Metropolitana estudiada por Barja y colaboradores en el año 2015<sup>5</sup>.

Los cambios en el estilo de vida que conducen a la obesidad durante la infancia y adolescencia se asocian con dislipidemias e hipertensión. Estos cambios se asocian a factores relacionado con la edad, el nivel educacional, la actividad física y obesidad abdominal tanto en hombres como en mujeres<sup>24,25</sup>. Dentro de los cambios en el estilo de vida, la inactividad física se relaciona con mayor frecuencia de dislipidemias. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados reportó que la aplicación de programas que estimulan la actividad física en niños disminuyen los niveles de TG [-0,09 mmol/l (IC: 95%= 0,14- 0,04)]<sup>26</sup>.

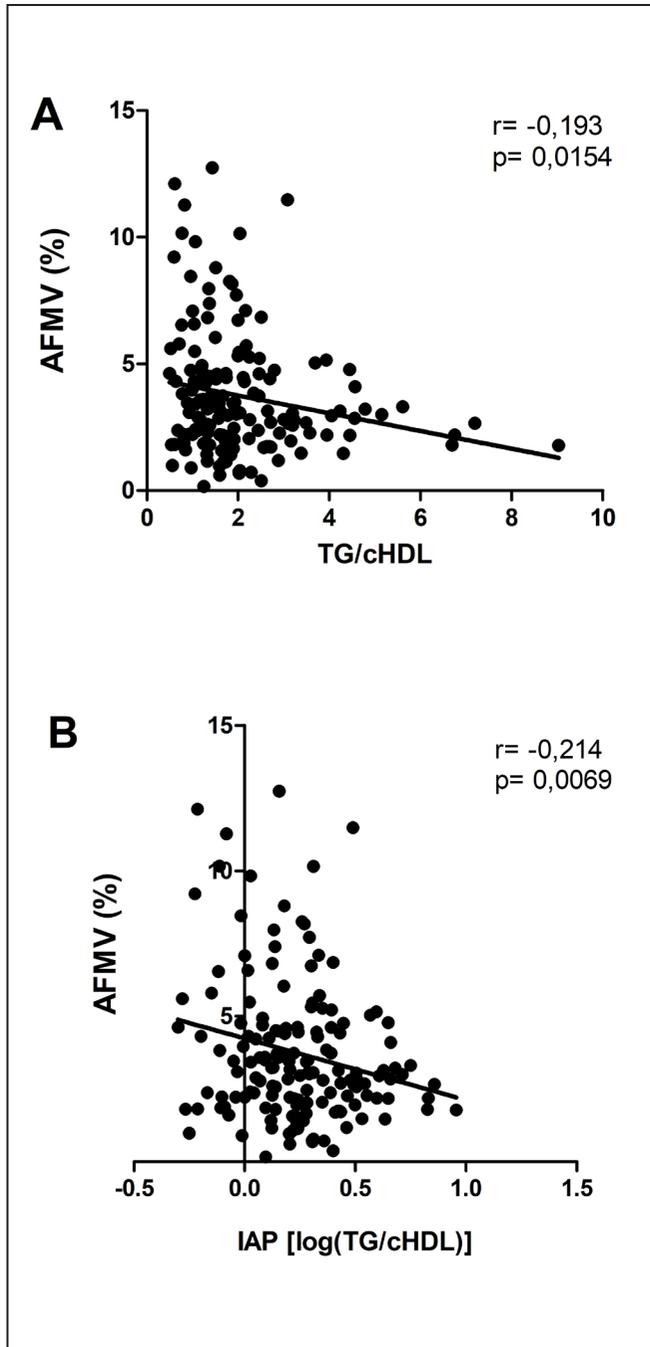
Un aumento en el %AFMV se asoció con una disminución del riesgo de alteraciones de cHDL y TG en población norteamericana y finlandesa<sup>27,28</sup>. Nuestro estudio obtuvo resultados similares, en los niveles de cHDL pero no en triglicéridos<sup>26</sup>. En niños finlandeses (6-8 años) se encontró, mediante modelos de regresión lineal ajustados por sexo y edad, que la AF total se asociaba inversamente a riesgo cardiometabólico ( $\beta = -0,135$ ,  $p = 0,004$ ), calculado como la

**Tabla 3.** Correlación de porcentaje del tiempo diario en actividad física moderada a vigorosa y en conducta sedentaria con variables bioquímicas en niños/as de la Región de la Araucanía (n=161).

Variables bioquímicas	AFMV (%)		CS (%)	
	R	Valor p	r	Valor p
Colesterol Total mg/dL	0,043	0,593	-0,137	0,084
Triglicéridos, mg/dL	-0,146	0,065	-0,112	0,161
Colesterol LDL, mg/dL	0,035	0,661	-0,106	0,184
Colesterol HDL, mg/dL	0,157	0,048	-0,041	0,604
Colesterol VLDL, mg/dL	-0,143	0,073	-0,112	0,159
Colesterol No HDL, mg/dL	-0,034	0,671	-0,119	0,133
Glucosa, mg/dL	0,067	0,400	0,159	0,044
Insulina, $\mu$ U/mL	-0,093	0,243	0,129	0,104
HOMA-IR	-0,068	0,397	0,178	0,037
Quicki	0,127	0,112	-0,160	0,044

Correlación de porcentaje de actividad física moderada a vigorosa (AFMV) y porcentaje de conducta sedentaria (CS) con variables antropométricas y bioquímicas fueron evaluadas a través del Coeficiente de Correlación de Pearson (r). IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, LDL: lipoproteína de baja densidad, HDL: lipoproteína de alta densidad, VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. HOMA-IR: Homeostatic model assessment-insulin resistance; Quicki: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index.

ARTÍCULO ORIGINAL



**Figura 2:** Correlación entre (A) porcentaje de actividad física moderada a vigorosa (AFMV) e índice de aterogenicidad del plasma ([log(TG/HDL-c)]), y entre (B) porcentaje de AFMV e índice triglicéridos/colesterol HDL. Correlaciones fueron evaluadas a través de la prueba de correlación de Pearson. IAP: índice de aterogenicidad del plasma, TG: triglicéridos, cHDL: colesterol de la lipoproteína de alta densidad, r: coeficiente de correlación.

sumatoria de índices z de los factores de riesgo circunferencia abdominal, insulina, glucosa, TG, PAS y PAD<sup>27</sup>. También encontraron que la AF total determina menores valores de insulina ( $\beta = -0,099$ ,  $p = 0,034$ ), TG ( $\beta = -0,166$ ,  $p < 0,001$ ), cLDL ( $\beta = -0,094$ ,  $p = 0,046$ ) y mayores valores de cHDL ( $\beta = 0,144$ ,  $p = 0,002$ )<sup>27,28</sup>.

Al igual que nuestro estudio, en muestra de escolares chinos la conducta sedentaria no se asoció con la presencia de dislipidemias<sup>29</sup>, pero los varones tuvieron mayor riesgo cuando pasaban más tiempo frente al televisor o usando computadores (OR = 3.04, 95% CI 1.24–7.45).

El aumento de la AF determina una disminución de los niveles de insulina y HOMA-IR en niños españoles<sup>30</sup> y en nuestro estudio encontramos una correlación directa de %CS con glicemia y HOMA-IR, y negativa con Quicki. A pesar de que los datos no evidencian una correlación lineal fuerte, nuestros resultados sugieren que un aumento del tiempo de conducta sedentaria se relacionaría con aumento de valores de glicemia e índices de resistencia insulínica, que podrían verse aún más afectados en el futuro.

En relación a los índices de aterogenosidad, ambos índices utilizados, IAP y TG/cHDL, se correlacionaron negativamente con %AFMV. Pocos estudios han evaluado estos parámetros en niños/as, por lo que su asociación con AF en esta población es una importante contribución de este estudio. Por otro lado, no existen datos de la relación de AF medida objetivamente e índices de aterogenicidad. Un estudio previo, en adultos jóvenes reportó que una AF reducida determina un aumento del IAP<sup>31</sup>.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, tales como la falta de criterio para categorizar niveles de CS en población infanto-juvenil a nivel internacional y su relativamente pequeño tamaño de muestra puede limitar nuestras conclusiones. Además, las características propias de un diseño transversal limitan evaluar factores causales.

En conclusión, niños y niñas físicamente activos mostraron menor riesgo de presentar síndrome metabólico, dislipidemia y cHDL alterado. Además, niños y niñas que pasaron mayor porcentaje del tiempo diario realizando AFMV se relacionó con mayores valores de cHDL y menor riesgo cardiometabólico debido a la reducción de índices aterogénicos. El porcentaje de tiempo en conductas sedentarias por día se relacionó con resistencia a la insulina, reflejado en un aumento en valores de glucosa y HOMA-IR y reducción de Quicki en escolares de la Región de La Araucanía. Las estrategias de promoción de salud deben seguir esforzándose en promover más actividad física y reducir el tiempo en conductas sedentarias, ya que estos hallazgos sugieren que podrían tener un efecto protector de salud en niños y niñas.

**Agradecimientos:** Agradecemos a todos los participantes y funcionarios de escuelas y Departamento de Educación Municipal de la comuna de Carahue que voluntariamente contribuyeron con esta investigación. El presente trabajo fue financiado por el Fondo de Investigación UNETE (#UNT15-004) del Convenio de Desempeño Regional, FRO 1301,

Universidad de La Frontera y Proyecto SOCHED N° 2017-17 de la Sociedad Chilena de Endocrinología Diabetes.

## Referencias

- Defunciones y Mortalidad por causas - DEIS [Internet]. [cited 2019 Oct 30]. Available from: <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>
- Encuesta nacional de salud 2016-2017 Primeros resultados.
- Tietge UJF. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: Inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*. 2014 Feb; 25(1): 94-95.
- Barja Salesa Y, Cordero María Luisa B, Baeza L Cecilia, Hodgson B. María Isabel. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes Recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. 2014; 367-377.
- Barja Yáñez S, Arnaiz Gómez P, Villarroel Del Pino L, Domínguez De Landa A, Castillo Valenzuela O, Farías Jofré M, et al. Dislipidemias en escolares chilenos: prevalencia y factores asociados/asociados. *Nutr Hosp*. 2015; 31(5): 2079-2087.
- Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Oct 23]; 169(3): 272-279. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599372>
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, Araneda G, Chandía-Poblete D, Manríquez V, et al. High prevalence of dyslipidemia and high atherogenic index of plasma in children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2018 Dec 1; 146(10): 1112-1122.
- Irurita M, Juan LL, Irurita J, De Saavedra MTM, Déniz C, Juan JAL, et al. Utilidad del índice aterogénico en la predicción de enfermedad coronaria prematura. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2007 May 1; 19(3): 136-142.
- Center for disease control and Prevention. A Report of the Surgeon General The President's Council on Physical Fitness and Sport Physical Activity and Health. 1996; 1: 185-151.
- Ward DS. Physical activity in young children: The role of child care. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Mar; 42(3): 499-501.
- Moschonis G, Mavrogianni C, Karatzi K, Iatridi V, Chrousos GP, Lionis C, et al. Increased physical activity combined with more eating occasions is beneficial against dyslipidemias in children. *The Healthy Growth Study*. *Eur J Nutr*. 2013 Apr; 52(3): 1135-1144.
- Sapunar J, Aguilar-Farías N, Navarro J, Araneda G, Chandía-Poblete D, Manríquez V, et al. [High prevalence of overweight, obesity, insulin resistance and metabolic syndrome in rural children and adolescents]. *Rev Med Chil* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Nov 5]; 146(9): 978-986. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725017>
- De S, Pública S, De Políticas D, Saludables P, Promoción Y, De Nutrición D, et al. Norma para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes de 5 años a 19 años de edad. 2016.
- Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children-1987. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland. *Pediatrics*. 1987 Jan [cited 2019 Nov 5]; 79(1): 1-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3797155>
- De Jesus JM. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: Summary report. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2011; 128.
- Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 2007; 120(Suppl 4): 164-192.
- Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, Villarroel L, Cassis B, Castillo O, et al. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chil*. 2011 Nov; 139(11): 1435-1443.
- Calahorra Cañada F, Torres-Luque G, López-Fernández I, Santos-Lozano A, Garatachea N, Carnero EÁ. Actividad física y acelerometría; orientaciones metodológicas, recomendaciones y patrones. *Nutr Hosp*. 2015; 31(1): 115-128.
- Evensohn KR, Catellier DJ, Gill K, Ondrak KS, McMurray RG. Calibration of two objective measures of physical activity for children. *J Sports Sci*. 2008; 26(14): 1557-1565.
- OMS. Recomendaciones mundiales sobre la actividad física para la salud. WHO. 2013; 1: 18-20.
- JunaeB Ministerio de Chile. Mapa Nutricional 2018 Resumen Estado Nutricional. 2018.
- Elmaoğulları S, Derya T, Seyit Ahmet Uçaktürk, Karaca Kara F, Demirel F. Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors in Obese Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 228-234.
- Reuter CP, Tatiana Da Silva P, Dagmar J, Renner P, Daniel De Mello E, Rosane De Moura Valim A, et al. Dyslipidemia is Associated with Unfit and Overweight-Obese Children and Adolescents. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106(3): 188-193.
- Qi L, Ding X, Tang W, Li Q, Mao D, Wang Y. Prevalence and Risk Factors Associated with Dyslipidemia in Chongqing, China. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 Oct 26 [cited 2019 Oct 23]; 12(10): 13455-13465. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26516874>
- Corkins MR, Daniels SR, de Ferranti SD, Golden NH, Kim JH, Magge SN, et al. Nutrition in Children and Adolescents. *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders. 2016; 100: 1217-1235.
- Cesa CC, Sbruzzi G, Ribeiro RA, Barbiero SM, de Oliveira Petkowicz R, Eibel B, et al. Physical activity and cardiovascular risk factors in children: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Preventive Medicine*. Academic Press Inc. 2014; 69: 54-62.
- LeBlanc AG, Janssen I. Dose-response relationship between physical activity and dyslipidemia in youth. *Can J Cardiol*. 2010; 26(6): 201-205.
- Väistö J, Eloranta AM, Viitasalo A, Tompuri T, Lintu N, Karjalainen P, et al. Physical activity and sedentary behaviour in relation to cardiometabolic risk in children: Cross-sectional findings from the Physical Activity and Nutrition in Children (PANIC) Study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014; 11: 55-65.
- Zheng W, Chen Y, Zhao A, Xue Y, Zheng Y, Mu Z, et al. Associations of sedentary behavior and physical activity with physical measurements and dyslipidemia in school-age children: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016 [cited 2019 Nov 5]; 16(1): 1186. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881102>
- Cordova A, Villa G, Sureda A, Rodríguez-Marroyo JA, Sánchez-Collado MP. Actividad física y factores de riesgo cardiovascular de niños españoles de 11-13 años. *Rev Esp Cardiol*. 2012 Jul; 65(7): 620-626.
- Bacelova MG, Nikolova JG, Deneva T, Nikolov PF. Arterial stiffness, plasma atherogenic index and soluble cell adhesion molecules in healthy young adults with reduced physical activity. *Arch Physiol Biochem*. 2018 Aug 8; 124(4): 357-360.

## CASO CLÍNICO

# Osteoporosis grave secundaria a enfermedad de Gaucher: Reporte de Caso

Iván Quevedo L<sup>1</sup>, Sebastián Soto V<sup>2</sup>, José Barbosa H<sup>3</sup>, Daniela Olivari U<sup>3</sup>, Gustav von Plessing-Pierry<sup>4</sup>.

## Severe osteoporosis secondary to Gaucher disease: Case report

**Resumen:** La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno genético lisosomal autosómico recesivo infrecuente, que conduce a la acumulación de lípidos y disfunción en múltiples órganos. La afectación del esqueleto es uno de los hallazgos más frecuentes de la EG y una de las principales causas de dolor y reducción de calidad de vida. El compromiso esquelético incluye anomalías en el remodelado óseo con pérdida mineral ósea, adelgazamiento cortical, lesiones líticas, fracturas por fragilidad y deformidades articulares. A continuación presentamos el caso de una paciente 61 años con osteoporosis grave secundaria a EG diagnosticada en la vida adulta, con antecedente de dos hermanas con EG. La paciente refería dolores óseos y lumbago crónico desde los 53 años. El 2012 fue evaluada en policlínico de hematología por trombocitopenia y debido a sus antecedentes familiares se le solicitaron exámenes que fueron compatibles con EG. El año 2016 la densitometría ósea (DXA) de columna lumbar y cuello femoral izquierdo, que mostró una osteoporosis. Se inició tratamiento con Alendronato, Calcio y Vitamina D, pero la paciente tuvo escasa adherencia. El 2018 se inició tratamiento de su EG con Taliglucerasa  $\alpha$ . Al año siguiente se le realizó nueva DXA que evidenció persistencia de la osteoporosis y por mantención del lumbago se le solicitó una TAC de columna lumbar que mostró fracturas por aplastamiento de cuerpos vertebrales dorsales bajos. Se derivó a endocrinología para manejo de su osteoporosis grave. A su ingreso a endocrinología la paciente persistía con dolor lumbar alto y destacaba una marcada cifosis. Se decidió retomar tratamiento con Alendronato, calcio y vitamina D, además, se le solicitó una nueva evaluación densitométrica junto a una radiografía de columna total y evaluación dental. Durante el seguimiento la paciente mantuvo niveles de vitamina D adecuados con funciones renal, hepática y tiroidea normales. Palabras clave: Enfermedad de Gaucher; Osteoporosis grave; Osteoporosis secundaria.

**Abstract:** Gaucher disease (GD) is a rare autosomal recessive lysosomal genetic disorder, leading to the accumulation and dysfunction of lipids in multiple organs. Skeletal involvement is one of the most prevalent aspects of GD and one of the main causes of pain and reduced quality of life. Abnormalities of bones, which cause changes in the development and loss of bone mineral, cortical thinning, lytic lesions, fragility fractures and deformities. We present a case of a patient diagnosed with severe osteoporosis, secondary to GD diagnosed in adult life. The patient presents a disease pattern composed of bone pain and chronic low back pain since the age of 53. In 2012, she was evaluated at the hematology for thrombocytopenia and due to her family history, tests were performed to diagnose GD, which were compatible with it. In 2016 Bone Densitometry (DXA) of the lumbar spine and left femoral neck

1. Médico. Sección de endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
2. Médico. Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.
3. Médico. Sección de endocrinología, Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción, Concepción, Chile.
4. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

\*Correspondencia: Iván Quevedo Langenegger  
Email: equevedo@udec.cl  
Dirección: William Ward 3040, Concepción, Chile.

Este trabajo no recibió financiamiento externo y los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Recibido: 12-09-2020  
Aceptado: 07-01-2021

*was requested, being consistent with osteoporosis. Treatment with Alendronate, Calcium and Vitamin D was started, however, there is little adherence. In 2018, treatment for Gaucher's disease was started with Taliglucerase  $\alpha$ . The following year, DXA was performed with few changes and a CT scan of the lumbar spine was performed diagnosing crush fractures of the low dorsal vertebral bodies. She was referred to endocrinology. Upon admission to Endocrinology, it was decided to resume initial osteoporosis treatment and to perform skeletal evaluation with DXA of the lumbar spine and hips, total spine X-ray and dental evaluation. During follow-up, it maintains vitamin D at adequate levels and normal kidney, liver and thyroid functions.*

*Key words: Gaucher disease; Secondary osteoporosis; Severe osteoporosis.*

## Introducción

La Enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad infrecuente, afecta aproximadamente a 1 de cada 40.000 personas en el mundo. Entre las enfermedades por depósito lisosomal es la más frecuente. Se hereda de manera autosómica recesiva causada por variaciones patogénicas en el gen GBA1, que codifica la enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa también llamada glucosilceramida, lo que produce una actividad deficiente de esta enzima, originando el acúmulo de sustrato no metabolizado en los lisosomas de variadas líneas celulares en los órganos del sistema monocito-macrófago. Estos macrófagos cargados de lípidos, denominados «células de Gaucher», están involucrados en la patogenia de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

Se clasifica clínicamente en tres tipos, el tipo 1 es la más común (94% de todos los casos), y se distingue de la tipo 2 y tipo 3 por la ausencia de afectación del sistema nervioso central<sup>1</sup>. La confirmación diagnóstica se realiza a través de la comprobación del déficit de la actividad enzimática en leucocitos de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa. El tratamiento consiste en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con Taliglucerasa o Imiglucerasa<sup>3</sup>.

La EG produce compromiso sistémico múltiple dónde destaca la afectación esquelética, que cursa con dolor óseo, disminución de la masa ósea, lesiones osteolíticas, fracturas patológicas, compresiones vertebrales y osteonecrosis de los extremos proximal y distal de del fémur, extremo proximal de la tibia y del húmero. Lo anterior, se explica dado que la EG interfiere en varios factores necesarios para la formación ósea, produciéndose un desequilibrio en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos<sup>1,6,7</sup>.

En una casuística de pacientes mexicanos los huesos más afectados son en un 60% a nivel femoral y un 30% en columna vertebral<sup>4</sup>. La extensión del daño óseo asociado depende de factores como el tipo de EG y el tiempo de evolución previo al diagnóstico<sup>3,4</sup>.

En un registro internacional de EG, se realizó un análisis de las características demográficas de 1.209 pacientes, donde se apreció que 413 pacientes (34.2%) tenían al menos una anomalía esquelética: 96 (11.8%) necrosis avascular, 176 (21.5%) infiltración de médula ósea y 123 (15.1%) con deformidades óseas en matraz Erlenmeyer, mientras que las

fracturas representaron 30 (3.7%) de las anomalías y casi un tercio (31.7%) refirió dolor óseo<sup>5</sup>.

Reportamos el caso de una paciente con antecedente de dos hermanas con EG, larga historia de dolores óseos y lumbago crónico debido a una osteoporosis grave, con el objetivo de mostrar las características clínicas del caso, la marcada afectación a nivel óseo y tratamiento recibido.

## Caso Clínico

Mujer de 61 años, con antecedente familiar de dos hermanas con EG, la mayor de ellas fallecida por compromiso hepático de la enfermedad. Presentaba cuadro clínico caracterizado por dolores óseos y lumbago crónico desde los 53 años. En mayo del año 2012 fue evaluada en policlínico de hematología del Hospital Guillermo Grand Benavente de Concepción por trombocitopenia, y dado el antecedente familiar se realizó estudio enzimático de quitotriosidasa y beta-glucosidasa, las que fueron compatibles con EG. Por persistencia de dolores óseos se le solicitó densitometría ósea (DXA) el año 2016 la que evidenció una osteoporosis con un T-score de -3,8 en columna lumbar (L1-L4) y T score -2,7 en cuello femoral izquierdo. Se inició tratamiento con Alendronato 70 mg/semanal asociado a suplementación con carbonato de calcio 1.200 mg y 800 UI de vitamina D. Sin embargo, la paciente tuvo una escasa adherencia al tratamiento de su osteoporosis.

En noviembre 2018 se inició tratamiento de la EG con Taliglucerasa alfa. En abril 2019 se le solicitó una DXA de control que mostró persistencia de la osteoporosis, con T-Score de columna lumbar (L1-L4) de -3.8) y en el cuello femoral izquierdo (T-Score -2.3). Dado presencia de lumbago crónico se le solicitó una tomografía axial computarizada de columna lumbar que evidenció fracturas por aplastamiento de cuerpos vertebrales dorsales bajos. Se le indicó Pamidronato 90 mg cada 6 meses, además de vitamina D 50.000 UI por semana por 8 semanas y se derivó a endocrinología para manejo de su osteoporosis. A su ingreso a endocrinología en agosto del 2020, era evidente una marcada cifosis dorsal, y persistencia de dolor lumbar alto. Se decidió retomar tratamiento con Alendronato 70 mg/semanal y mantener suplementación calcio y vitamina D y evaluación radiológica de columna total, DXA de control de columna y caderas, además de una evaluación dental.

## CASO CLÍNICO

Durante todo el seguimiento de la paciente, ha mantenido niveles plasmáticos de vitamina D adecuados, con funciones renal, hepática y tiroidea normales.

### Discusión

A pesar de tratarse de una enfermedad hereditaria, el diagnóstico de la EG tipo I se realiza en el 74% de los casos en la edad adulta, y hasta en un 10% de los casos la EG se diagnostica sobre los 50 años<sup>5,16,18</sup>, como en nuestra paciente. Importantes beneficios en parámetros hematológicos y viscerales se han demostrado con la TRE, pero las manifestaciones óseas no responden de igual manera, siendo el principal problema en pacientes con EG luego de la introducción de la TRE. El mecanismo fisiopatológico del compromiso óseo no es del todo conocido, pero se postula que el exceso de glucoesfingolípidos y aumento de citoquinas proinflamatorias afectaría el balance de osteoblastos y osteoclastos, con un predominio de resorción ósea<sup>8</sup>. Tienen riesgo aumentado de osteoporosis, fractura por fragilidad, y la osteopenia está presente en un 42% de los pacientes según registros de EG. En un estudio, se notificaron fracturas por fragilidad en 28% (incidencia acumulada) de 100 pacientes adultos con EG de una mediana de edad de 49 años<sup>18</sup>.

Se recomienda realizar DXA ósea de columna lumbar y cuello femoral bilateral en pacientes con EG, y si asociado a su enfermedad existe dolor óseo o lumbar se sugiere búsqueda dirigida de fracturas con estudio imagenológico como radiografía de columna, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear de columna<sup>8,9,11,13</sup>.

El manejo del paciente con osteoporosis grave en EG incluye una terapia adecuada con calcio y vitamina D (hasta un 83% de EG tipo 1 tiene déficit de Vitamina D). El tratamiento de la EG con TRE ha mostrado mejorar la osteopenia en los sujetos más jóvenes<sup>10,12,14,17</sup>. Un único ensayo clínico doble ciego controlado con placebo ha demostrado la eficacia de la terapia oral con bisfosfonatos para mejorar la DMO en la EG<sup>15</sup>. Nuestra paciente se mantiene con bisfosfonato oral, además de su TRE, suplementación calcio /vitamina D, y se realizará un seguimiento con DXA para evaluar la efectividad del tratamiento. Los efectos y la administración recomendada de nuevos agentes óseos como el Denosumab aún no se han establecido en la EG.

### Referencias

- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox TM, Goker-Alpan O, et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice, Review. *Journal of Bone and Mineral Research* 2019; 34(6): 996-1013.
- Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry PK, Pastores G, et al. The Gaucher Registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
- Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, Cole JA, Gwosdow AR, Hangartner T. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46(1): 66-72.
- Blass-Jaimes P. Manifestaciones óseas en enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos. *Acta Ortopédica Mexicana* 2010; 24(5): 351-358.
- Zimran A, Belmatoug N, Bembi B, Deegan P, Elstein D, Fernandez-Sasso D, et al. Demographics and patient characteristics of 1209 patients with Gaucher disease: Descriptive analysis from the Gaucher Outcome Survey (GOS). *Am J Hematol* 2018; 93(2): 205-212.
- Hughes D, Sidransky E. Gaucher disease: Initial assessment, monitoring, and clinical course. *UpToDate* 2020.
- Arteaga E. Osteoporosis. *Endocrinología Clínica* 2018 Segunda edición.
- Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 2005; 129(2): 178-188.
- Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, et al. International Collaborative Gaucher Group (ICGG). Gaucher disease type I: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5): 15-22.
- Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, Weinreb NJ. The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007; 71: 205-211.
- Pastores GM, Wallenstein S, Desnick RJ, Luckey MM. Bone density in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 1801-1807.
- Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, Zimran A, et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 119-126.
- M Maas, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002; 75 (Suppl 1): A13-A24.
- Hughes D, Mikosch P, Belmatoug N, Carubbi F, Cox TM, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *JBMR* 2019; 34(6): 996-1013.
- Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich A, Wu W, et al. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004; 104(5): 1253-1257.
- López-Herce Cid JA, Servicio de Medicina Interna - Hospital General Universitario Gregorio Marañón - Madrid. Patología ósea de la enfermedad de Gaucher. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2(2): 5-6.
- Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clinical Genetics*, 2008; 73(5): 430-440.
- Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein P, Bearcroft P, Mehta A, et al. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(1): 52-60.

## Metástasis ganglionar como presentación de un carcinoma papilar de tiroides oculto, variedad folicular. Reporte de caso

Mariajosé García S<sup>1</sup>, María José Valenzuela P<sup>2</sup>, Francisca Fernández A<sup>3</sup>.

### *Lymph node metastasis as a presentation of an occult papillary thyroid carcinoma, follicular variety. Case report*

**Resumen:** El carcinoma oculto de tiroides está poco reportado. Se presenta el caso de una mujer de 59 años. Durante un control por hipotiroidismo se solicitó ecografía cervical, la que mostró áreas hipocogénicas en lóbulo derecho, una formación nodular hiperecogénica circunscrita no sospechosa de 8 mm y una adenopatía cervical periglandular derecha de 20 x 12 x 8 mm con áreas quísticas y microcalcificaciones, asociadas a hipervascularización. Se solicitó punción aspirativa por aguja fina del ganglio linfático, con resultado de citología negativa para células neoplásicas. El examen microscópico es compatible con tiroiditis, por lo que no es posible descartar metástasis. Se realizó biopsia del ganglio linfático, el que se informa como metástasis ganglionar linfática de 1.3 cm, histología de carcinoma papilar variedad folicular, sin invasión extracapsular. Se realizó tiroidectomía total y disección cervical derecha. El estudio anatomopatológico reportó una tiroiditis crónica de Hashimoto con un nódulo fibroso hialinizado de 0,4 cm negativo para tumor maligno y metástasis en 4 de 28 ganglios linfáticos, sin invasión extracapsular. El tamaño de la metástasis fue de 0,3 a 0,9 cm. Posteriormente se administró 100 mci de radioyodo. Actualmente, la paciente está en buenas condiciones y mantiene controles con ecografía y tiroglobulina periódicos.

**Palabras clave:** Cáncer papilar de tiroides; Metástasis linfática; Neoplasia con primario desconocido.

**Abstract:** Occult thyroid carcinoma is under-reported. The case of a 59-year-old woman is presented. During a check-up for hypothyroidism, a cervical ultrasound was requested, which showed hypoechogenic areas in the right lobe, an 8 mm non-suspicious circumscribed hyperechogenic nodular formation and a 20 x 12 x 8 mm right cervical periglandular lymphadenopathy with cystic areas and microcalcifications, associated with hypervascularisation. Fine needle aspiration of the lymph node was requested, with negative cytology results for neoplastic cells. Microscopic examination was compatible with thyroiditis, so metastasis could not be ruled out. A biopsy of the lymph node was performed, which was reported as a 1.3 cm lymph node metastasis, histology of papillary carcinoma of the follicular variety, without extracapsular invasion. Total thyroidectomy and right cervical dissection were performed. The anatomopathological study reported chronic Hashimoto's thyroiditis with a 0.4 cm hyalinised fibrous nodule negative for malignant tumour and metastases in 4 of 28 lymph nodes, without extracapsular invasion. The size of the metastasis was 0.3 to 0.9 cm. Subsequently, 100 mci of radioiodine was administered. The patient is currently in good condition and maintains regular ultrasound and thyroglobulin monitoring.

**Key words:** Lymphatic Metastasis; Papillary; Neoplasms; Unknown Primary; Thyroid Cancer.

1. Médico Internista, Servicio de Medicina Interna, Hospital Eduardo Pereira, Valparaíso, Chile.

2. Médico Internista, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

3. Médico Otorrinolaringólogo, Servicio de Cabeza y Cuello, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile.

\*Correspondencia: Mariajosé García

E-mail:

dramariajosegarciasanchez@gmail.com  
Calle Limache 1150, departamento 1205,  
Viña del Mar, Chile.

No se recibió ayuda financiera

Recibido: 12-10-2020

Aceptado: 04-01-2021

## CASO CLÍNICO

### Introducción

El carcinoma papilar de tiroides (CPT) es la forma más común de cáncer de tiroides, representando aproximadamente el 80% de los carcinomas tiroideos<sup>1</sup>. Afecta con más frecuencia a las mujeres entre la cuarta y sexta década de la vida<sup>2</sup>. La variante folicular, es el subtipo más frecuente. Diferentes autores lo reportan entre el 13% y más del 50% de todos los casos de CPT. Los pacientes con esta variante y los pacientes con CPT tienen características clínicas y factores pronósticos similares. La supervivencia no difiere a la del CPT<sup>1</sup>.

La presentación más común de los cánceres de tiroides es un nódulo tiroideo palpable<sup>3</sup>. Las metástasis ganglionares regionales del cuello son encontradas en un 20 a 70% de los casos<sup>4,5</sup>, siendo la metástasis en linfonodos cervicales como primera y única manifestación de CPT poco común<sup>6</sup>.

Hay muy pocos reportes de CPT en los cuales no se detecte tumor primario en tiroides en el preoperatorio o en el examen patológico postoperatorio. El término carcinoma oculto de tiroides se refiere a varios escenarios clínicos, siendo el más frecuente la ausencia de lesión primaria en la tiroides<sup>7</sup>.

A continuación describimos un caso de CPT oculto, de baja frecuencia; una metástasis de CPT, en que no se identificó el tumor primario en tiroides.

### Presentación de caso

Mujer de 59 años con antecedentes de hipotiroidismo primario de larga data diagnosticado, en tratamiento con levotiroxina; hipertensión arterial y tabaquismo activo de 10 a 15 cigarrillos/día en los últimos 10 años. Sin antecedentes personales de radiación de cabeza y cuello o antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Durante sus controles por hipotiroidismo, estando asintomática y con examen físico normal, se le realizó una ecografía cervical de rutina, la que evidenció lóbulos aumentados de tamaño en sentido anteroposterior, de aspecto lobulado, áreas hipocogénicas a derecha y una formación nodular hiperecogénica circunscrita no sospechosa de 8 mm. Además se pesquiza una adenopatía cervical periglandular derecha de 20 x 12 x 8 mm con áreas quísticas y otras imágenes que impresionan microcalcificaciones, asociada a hipervascularización; TIRADS 4. Con estos antecedentes, se decidió solicitar punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de la adenopatía. El exámen microscópico informó citología negativa para células neoplásicas, siendo el aspecto morfológico descrito de tiroiditis, por lo que no es posible descartar metástasis.

Se realizó biopsia cervical, la cual evidenció una metástasis ganglionar linfática de carcinoma papilar variedad folicular, sin invasión extracapsular (tamaño de la metástasis de 1,3 cm). Se presentó en comité oncológico y se decidió realizar una tiroidectomía total con disección cervical derecha. El estudio anatomopatológico reportó una tiroiditis crónica de Hashimoto con un nódulo fibroso hialinizado de 0,4 cm, negativo para tumor maligno. Se encontró metástasis en 4 de 28 ganglios linfáticos, sin invasión extracapsular (tamaño de la metástasis de 0,3 a 0,9 cm). La paciente posteriormente recibió 100 mCi de radioyodo.

Actualmente, la paciente mantiene controles periódicos con ecografía y tiroglobulina. Se encuentra en buenas condiciones. Sin recurrencia.

### Discusión

La adenopatía cervical como única presentación del carcinoma de tiroides metastásico ha sido reportada hasta en un 13,4% por algunas series<sup>3</sup>, es poco común. Las características ecográficas sugerentes de ganglios linfáticos metastásicos incluyen aumento de tamaño, bordes irregulares, forma redonda, contornos mal definidos, ausencia de hilio ecogénico, microcalcificaciones, áreas quísticas e hipervascularidad<sup>8,9</sup>. Los cambios quísticos en los ganglios linfáticos cervicales son sugerentes de CPT metastásico<sup>10</sup>.

Si bien la sensibilidad informada de la ecografía para detectar una anomalía en los ganglios linfáticos es casi del 97%, la especificidad es mucho menor; alcanzando un 32%. Cuando la ecografía se combina con la PAAF, la especificidad aumenta al 93%<sup>11,12</sup>. Por lo tanto, ante un linfonodo sospechoso accesible, la PAAF debe realizarse como paso inicial. Si la PAAF es inconclusa para malignidad, el siguiente paso es hacer una incisión cuidadosa en el cuello para realizar una biopsia abierta, con el cuidado de no poner en peligro el resultado futuro de la disección del cuello<sup>3</sup>.

Se debe considerar el cáncer de tiroides metastásico en pacientes que se presentan principalmente con linfadenopatía cervical a pesar de tener una glándula tiroides clínicamente normal. Hasta un 25% de los pacientes con malignidad tiroidea pueden tener imágenes tiroideas normales<sup>3</sup>.

En el caso descrito, las características ecográficas del linfonodo hicieron sospechar metástasis de CPT, pero no se logró objetivar el tumor primario en la ecografía. Se realizó PAAF que no fue concluyente, por lo que finalmente se hizo biopsia del ganglio linfático, informando metástasis de CPT. Nos encontramos entonces ante el caso de un carcinoma oculto de tiroides.

En la literatura existen diferentes definiciones para el término carcinoma oculto de tiroides, en la mayoría de ellas se usa como sinónimo de microcarcinoma. Boucek et al. lo divide en 4 categorías. El primer grupo comprende pacientes con carcinoma de tiroides o microcarcinoma encontrado incidentalmente en la glándula tiroides después de una tiroidectomía total por enfermedad benigna o tras una autopsia. En el segundo grupo se encuentran pacientes con microcarcinoma detectado de forma incidental en estudios de imagen, principalmente ecografía y evaluados mediante PAAF. El tercer grupo incluye pacientes con metástasis clínicamente aparente de un carcinoma de tiroides, donde el tumor primario no es detectable antes de la cirugía y el microcarcinoma se encuentra en la muestra histológica final. El cuarto grupo corresponde a pacientes con cáncer de tiroides localizado en tejido tiroideo ectópico con síntomas clínicos o con metástasis aparentes<sup>13</sup>. Liu et al propuso un quinto grupo en el cual no se encuentra carcinoma en la glándula tiroides, sólo metástasis; ya sea en los ganglios linfáticos locoregionales (el primer tipo) al cual pertenece

nuestro reporte, o en órganos distantes (el segundo tipo)<sup>14</sup>.

La frecuencia del grupo 2 ha aumentado debido a las mejoras en las técnicas de diagnóstico como la ecografía<sup>15</sup>. Los grupos 3, 4 y 5 son difíciles de diagnosticar, ya que ningún examen preoperatorio muestra hallazgos malignos en la tiroides. En nuestro caso, sólo pudimos clasificarlo después del examen patológico de la pieza operatoria.

La regresión espontánea del cáncer es un fenómeno poco común. En cáncer papilar de tiroides, hay escasos casos reportados correspondientes a regresión parcial de microcarcinoma<sup>16</sup> y regresión completa de cáncer metastásico en un ganglio linfático<sup>17</sup>. El mecanismo de la regresión espontánea es poco conocido, pero algunos de los mecanismos propuestos incluyen la mediación inmune, el mecanismo mediado por factores de crecimiento, citocinas y hormonas<sup>18</sup>.

Se debe considerar la posibilidad de regresión parcial en casos de microcarcinomas papilares de tiroides que cumplan con los siguientes criterios: presentación con metástasis ganglionares, tumor primario de menos de 1,5 mm y compuesto predominantemente por tejido fibroso hialinizado, colecciones de linfocitos T alrededor de las vénulas (venulitis) y células tumorales, y pocas células neoplásicas con características nucleares de carcinoma papilar<sup>16</sup>.

El caso expuesto se presentó como metástasis ganglionar y la anatomía patológica de la tiroides mostró un nódulo fibroso hialinizado de 0,4 cm. Si bien existen algunos elementos de este fenómeno, no se encontraron focos de carcinoma en la tiroides, siendo poco probable se trate de una regresión espontánea de microcarcinoma.

Un estudio de la base de datos SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) encontró, entre 9.904 pacientes con CPT, que las metástasis en los ganglios linfáticos, la edad mayor a 45 años, la metástasis a distancia y el tamaño del tumor predijeron, en un análisis multivariado, una menor supervivencia<sup>19</sup>. La supervivencia por todas las causas a los 14 años fue del 82% para CPT sin metástasis en los ganglios linfáticos y del 79% con metástasis en los ganglios. Nuestra paciente presenta dos de estos factores: ser mayor de 45 años, y presentar metástasis en ganglios linfáticos.

Según el sistema de estratificación de riesgo de la Sociedad Americana de Tiroide (ATA) modificado el 2015, la presencia de metástasis ganglionar puede conferir riesgo bajo si no hay linfonodos (N) comprometidos, N0 clínico o N1 con menos de 5 ganglios con micrometástasis (<0,2 en la dimensión más larga); riesgo intermedio si estamos ante la presencia de N1 clínico, o N1 con más de 5 ganglios con metástasis < 3 cm en la dimensión más larga; o alto riesgo si tienen N1 clínico con cualquier ganglio linfático metastásico > 3 cm en la dimensión más larga<sup>4</sup>.

El caso expuesto se clasificó en el riesgo intermedio de la ATA. El tratamiento recomendado en esta categoría es la tiroidectomía total con disección radical modificada del cuello ipsilateral y/o contralateral. El pronóstico suele ser bueno cuando la cirugía va seguida de ablación con radioyodo y suplementación tiroidea de por vida<sup>4</sup>.

## Conclusión

El carcinoma papilar de tiroides oculto que se presenta como metástasis ganglionar aislada, sin encontrar focos de carcinoma en el tejido tiroideo se ha informado en raras ocasiones y el diagnóstico no es fácil. En el carcinoma oculto de tiroides; dada la amplia posibilidad de escenarios clínicos; resulta trascendental un buen examen clínico, métodos diagnósticos preoperatorios apropiados y una evaluación anatomopatológica exhaustiva de la tiroides. Igual de importante es clasificar correctamente el riesgo del paciente con el fin de tener un tratamiento adecuado para mejorar la supervivencia y prevenir la persistencia y recurrencia de la patología.

## Referencias

1. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A. Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma: clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer*. 2003 Mar 1; 97(5): 1181-1185.
2. Lim H, Devesa S, Sosa J, Check D, Kitahara C. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017 Apr 4; 317(13): 1338-1348.
3. Singh A, Butuc R, Lopez R. Metastatic papillary thyroid carcinoma with absence of tumor focus in thyroid gland. *Am J Case Rep*. 2013; 14: 73-75.
4. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, 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 Jan 1; 26(1): 1-133.
5. Jeon M, Yoon J, Han J, Yim J, Hong S, Song D, et al. The prognostic value of the metastatic lymph node ratio and maximal metastatic tumor size in pathological N1a papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jan 17; 168(2): 219-225.
6. Chang Y, Lo W, Lo C, Liao L. Occult Papillary Thyroid Carcinoma Initially Presenting as Cervical Cystic Lymph Node Metastasis: Report of Two Cases. *Journal of Medical Ultrasound*. 2013 June; 21: 92-96.
7. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Inoue H, Yabuta T, Urano T, et al. Occult papillary thyroid carcinoma: diagnostic and clinical implications in the era of routine ultrasonography. *World J Surg* 2008. Sep; 32(9): 1955-1960.
8. Souza P, de Faria S, Bicalho L, Gatti M, Ribeiro M, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005 Oct; 24(10): 1385-1389.
9. Lebouleux S, Girard E, Rose M, Travaglini J, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep; 92(9): 3590-3454.
10. Kessler A, Rappaport Y, Blank A, Marmor S, Weiss J, Graif M, et al. Cystic appearance of cervical lymph nodes is characteristic of metastatic papillary thyroid carcinoma. *J Clin Ultrasound*. 2003 Jan; 31(1): 21-25.
11. Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am*. 2000 Sep; 38(5): 1131-1145, xii.
12. Baatenburg de Jong R, Rongen R, Laméris J, Harthoorn M, Verwoerd C, Knegt P. Metastatic neck disease: palpation versus ultrasound examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1989 Jun; 115(6): 689-690.
13. Boucek J, Kastner J, Skriván J, Grosso E, Gibelli B, Giugliano G, et al. Occult thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009 Dec; 29(6): 296-304.
14. Liu H, Lv L, Yang K. Occult thyroid carcinoma: a rare case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Jul 15; 7(8): 5210-5214.
15. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi A, Stojadinovic A, Peoples G, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar; 18(3): 784-791.
16. Simpson K, Albores-Saavedra J. Unusual findings in papillary thyroid microcarcinoma suggesting partial regression: a study of two cases. *Ann Diagn Pathol*. 2007 Apr; 11(2): 97-102.

## CASO CLÍNICO

17. Shim J, Rao J, Yu R. Spontaneous Regression of Metastatic Papillary Thyroid Cancer in a Lymph Node. *Case Rep Endocrinol.* 2018 Mar 20; 2018: 5873897.
18. Papac R. Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. *In Vivo.* Nov-Dec 1998; 12(6): 571-578.
19. Podnos Y, Smith D, Wagman L, Ellenhorn J. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg.* 2005 Sep; 71(9): 731-734.

## Consideraciones en el manejo del adulto con Hiperplasia Suprarrenal congénita clásica por déficit de 21-Hidroxilasa

Amanda Ladrón de Guevara H.<sup>1,2\*</sup>, Mariano Smith G.<sup>1,3</sup>

### Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia due 21-hydroxylase deficiency

**Resumen:** La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSRC) corresponde a un grupo de defectos genéticos en la síntesis de cortisol. El 95% de ellas son debidas al déficit de 21-hidroxilasa por lo que nos referiremos solo a esta deficiencia. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSRC-C) debuta en recién nacidos o lactantes con insuficiencia suprarrenal primaria, diferentes grados de hiperandrogenismo clínico en mujeres y puede coexistir con hipotensión, hiperkalemia e hiponatremia si hay un déficit clínico de aldosterona. El objetivo de este artículo es actualizar el conocimiento y enfoques sugeridos para el manejo de la HSRC-C desde el inicio de sus controles en la etapa adulta. El diagnóstico diferencial en retrospectiva de la HSRC-C y la no clásica (HSRC-NC) a veces resulta difícil ya que esta enfermedad es un espectro fenotípico continuo. La insuficiencia suprarrenal y la dependencia a terapia corticoidal son los eventos principales para diferenciar estas dos patologías que tienen enfoques terapéuticos diferentes. El tratamiento de la HSRC-C en adultos abarca 2 objetivos primarios: la adecuada sustitución de la falla suprarrenal y el control de hiperandrogenismo mediante el uso de corticoides en sus dosis mínimas efectivas. En la mujer existen terapias complementarias para el control del hiperandrogenismo como anticonceptivos y otras que se encuentran en diferentes fases de investigación. Esto permite disminuir las dosis de corticoides en algunos casos. Es importante a la vez abordar tres objetivos secundarios: controlar el riesgo cardiometabólico propio de la enfermedad, evitar el sobre tratamiento corticoidal y manejar la infertilidad. La correcta monitorización del tratamiento en adultos tomando en cuenta los objetivos descritos permite una mejor calidad de vida en estos pacientes. Finalmente el consejo genético debe realizarse en todos los pacientes con HSRC que deseen fertilidad y en sus parejas. El estudio requiere de secuenciación del gen CYP21A2 y debe realizarse en un laboratorio de experiencia.

**Palabras clave:** Aldosterona; Hiperandrogenismo; Hiperplasia adrenal congénita; Insuficiencia Adrenal; 21-Hidroxilasa.

**Abstract:** Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) are a group of genetic defects characterized by impaired cortisol synthesis. 95% of them are due to 21-hydroxylase deficiency. We will discuss only this enzyme's deficiency. Classic congenital adrenal hyperplasia (CAH-C) debuts in newborns or infants with primary adrenal insufficiency, some degree of clinical hyperandrogenism in newborn females, and can coexist with hypotension, hyperkalemia, and hyponatremia if there is a clinical aldosterone deficiency. The objective of this article is to update the knowledge and suggested approaches for the management of CAH-C from the beginning of its controls in the adult stage. The retrospective differential diagnosis of CAH-C and

1. Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Unidad de Endocrinología Servicio de Medicina, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

3. Alumno de Medicina cuarto año. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia:

Amanda Ladrón de Guevara Hernández  
E-mail: a.ldeguevara@yahoo.com  
Las Palmeras 299, interior Quinta Normal.

Recibido: 14-09-2020  
Aceptado: 29-12-2020

## ARTÍCULO REVISIÓN

*non-classical (CAH-NC) is sometimes difficult because this disease is a continuous phenotypic spectrum. Adrenal insufficiency and dependence on corticosteroid therapy are the main events to differentiate these two pathologies that have different therapeutic approaches. In adults, the treatment of CAH-C must include 2 primary objectives: adequate the replacement of adrenal failure and control of hyperandrogenism, through the use of corticosteroids in their minimum effective doses. In women there are complementary therapies for the control of hyperandrogenism, such as contraceptives and others that are in different phases of research. This makes it possible to reduce the doses of corticosteroids in some cases. It is important at the same time to address three secondary objectives: control the cardiometabolic risk of the disease secondary to corticosteroid treatment, avoid corticosteroid overtreatment and manage infertility. The correct monitoring of treatment in adults and taking in to account the objectives described, allows a better quality of life in these patients. Finally, genetic counseling must be carried out in all patients planning for children, with any type of CAH and in their partners. The study requires sequencing of the CYP21A2 gene and must be performed in a certified laboratory.*

*Keywords: Adrenal insufficiency; Aldosterone; Congenital adrenal hyperplasia; Hyperandrogenism; Steroid 21-Hydroxylase.*

### Introducción

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSRC) corresponde a un grupo de defectos genéticos, autosómicos recesivos que alteran síntesis de cortisol. El 95% de ellas corresponden al déficit de 21-hidroxilasa (21OH). En esta revisión nos referiremos a la HSRC por déficit de 21OH ya que es la enzima más comúnmente afectada. Esta puede presentarse en sus formas Clásicas (HSRC-C) las cuales requieren tratamiento con glucocorticoides y/o mineralocorticoides de por vida; o en su forma más leve, No Clásica (HSRC-NC), la que no requiere sustitución.

La HSRC-C por este déficit se divide en perdedora de sal ya que presenta un alteración pronunciada en la producción de aldosterona y en no perdedora de sal o virilizante simple, en donde existe un déficit de aldosterona que no se manifiesta clínicamente por lo tanto, ambas tienen una alteración en la función de esta hormona en mayor o menor grado<sup>1</sup>.

Del punto de vista fisiopatológico, la HSRC-C debuta en recién nacidos o lactantes con una insuficiencia suprarrenal primaria que presenta algún grado de hiperandrogenismo desde la gestación, secundario al incremento de ACTH que estimula la vía indemne de producción androgénica suprarrenal. Por lo tanto, en la etapa adulta, tendremos un paciente con talla baja por estímulo excesivo de andrógenos que cierran precozmente el cartílago de crecimiento, hiperpigmentación de la piel por el aumento de POMC (secundario a la pérdida de retroalimentación negativa que proporciona el cortisol) e hiperandrogenismo clínico (genitales ambiguos en sexo femenino, hirsutismo y en casos extremos virilización). Asociado a esto puede existir hipotensión, hiperkalemia e hiponatremia si existe un déficit clínico de aldosterona<sup>2</sup>.

Estos pacientes han mejorado notablemente sus

expectativas de vida desde que se inició la corticoterapia en los años 50-60 y cuando se comenzó la pesquisa en recién nacidos, en los años 90<sup>3</sup>.

El objetivo de este artículo es la actualización del conocimiento y enfoques sugeridos para el manejo de estos pacientes en la adultez.

### Diagnóstico en el adulto

El diagnóstico en la adultez presenta 2 desafíos: La atención en el servicio de urgencia y la primera consulta ambulatoria.

En la primera situación el paciente se encuentra habitualmente con un evento agudo y cierto grado de compromiso de conciencia, por lo que generalmente no aporta una buena historia. Sin embargo, tenemos la clínica descrita previamente para reconocerlos y no perder tiempo en iniciar el reemplazo corticoidal.

La segunda situación es aún más desafiante ya que la mayoría de los pacientes aporta datos incompletos de su historia clínica. Por otra parte, no es fácil diferenciar en retrospectiva entre la HSRC-C no perdedora de sal de la HSRC-NC. Esta última es una forma menos grave de la misma enfermedad. Si en la clásica existe un 0 a 2% de funcionalidad enzimática, la no clásica presenta un 20 a 50% de actividad de la 21OH. Como esta enfermedad es un espectro fenotípico continuo hay un punto intermedio en el cual es difícil diferenciar ambas patologías<sup>1,4</sup>.

La HSRC-NC frecuentemente debuta con pubarquia prematura. El fenómeno fisiopatológico principal es el hiperandrogenismo de inicio más tardío. Por lo anterior, tampoco existirán genitales ambiguos. Pueden presentar talla baja, pero esta es menos pronunciada<sup>5</sup> y es extremadamente infrecuente la insuficiencia suprarrenal<sup>2</sup>.

En cuanto al estudio, las guías sugieren medir

17-hidroxiprogesterona (17OHP) basal, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Para el diagnóstico, esta debe ser tomada en Fase Folicular del ciclo (entre el 3er a 8vo día de regla), en ausencia de anticoncepción hormonal. En caso de duda puede agregarse un test de estímulo con ACTH para 17OHP (Figura 1)<sup>2</sup>.

En la práctica clínica esto es mucho más confundente, debido al amplio espectro fenotípico de esta enfermedad. Los resultados de este test deben ser interpretados según los signos y síntomas de cada sujeto. Podemos tener pacientes con HSRC-NC con 17OHPG basal >10 ng/ml con talla baja e hiperandrogenismo evidente, ausencia de sexo ambiguo y sin historia de falla suprarrenal, así como podemos ver otros con enfermedad clásica sin hirsutismo, con talla baja, sexo ambiguo al nacer y falla suprarrenal marcada.

### Objetivos del tratamiento

Existen dos objetivos primarios:

1. Reemplazar la falla suprarrenal
2. Reducir la secreción de CRH-ACTH para controlar hiperandrogenismo.

En la etapa adulta también hay que cumplir con tres objetivos secundarios:

1. Abordar el riesgo cardiometabólico
2. Evitar sobre tratamiento corticoidal
3. Manejo de la infertilidad.

### Tratamiento corticoidal

La meta es lograr concentraciones lo más fisiológicas posibles de cortisol, cumpliendo a su vez con los dos objetivos primarios.

No hay estudios controlados a largo plazo para indicar el tratamiento corticoidal ideal en adultos con HSRC-C dada la amplia variabilidad de respuesta al tratamiento. Por otro lado en el ser humano existe una sensibilidad idiosincrática al uso de corticoides<sup>2</sup>.

En la tabla 1 (1.a) se muestra el uso terapéutico de corticoides en HSRC-C.

Existen pacientes que presentan un predominio de falla suprarrenal muy importante, con gran dependencia al tratamiento de reemplazo, pero con un hiperandrogenismo no muy marcado. Hay otros en los que predomina el hiperandrogenismo por sobre la falla suprarrenal. Existen pacientes, sobre todo varones, que pueden permanecer varios días sin tratamiento de reemplazo corticoidal, pero frente a un evento agudo tendrán una crisis. Lo mismo ocurre con la necesidad de mineralocorticoides<sup>6</sup>.

### Hidrocortisona

Es el corticoide más fisiológico y más utilizado en esta enfermedad. Además, es el que menos produce síndrome de Cushing.

La dosis de 20 mg diarios tiene una actividad

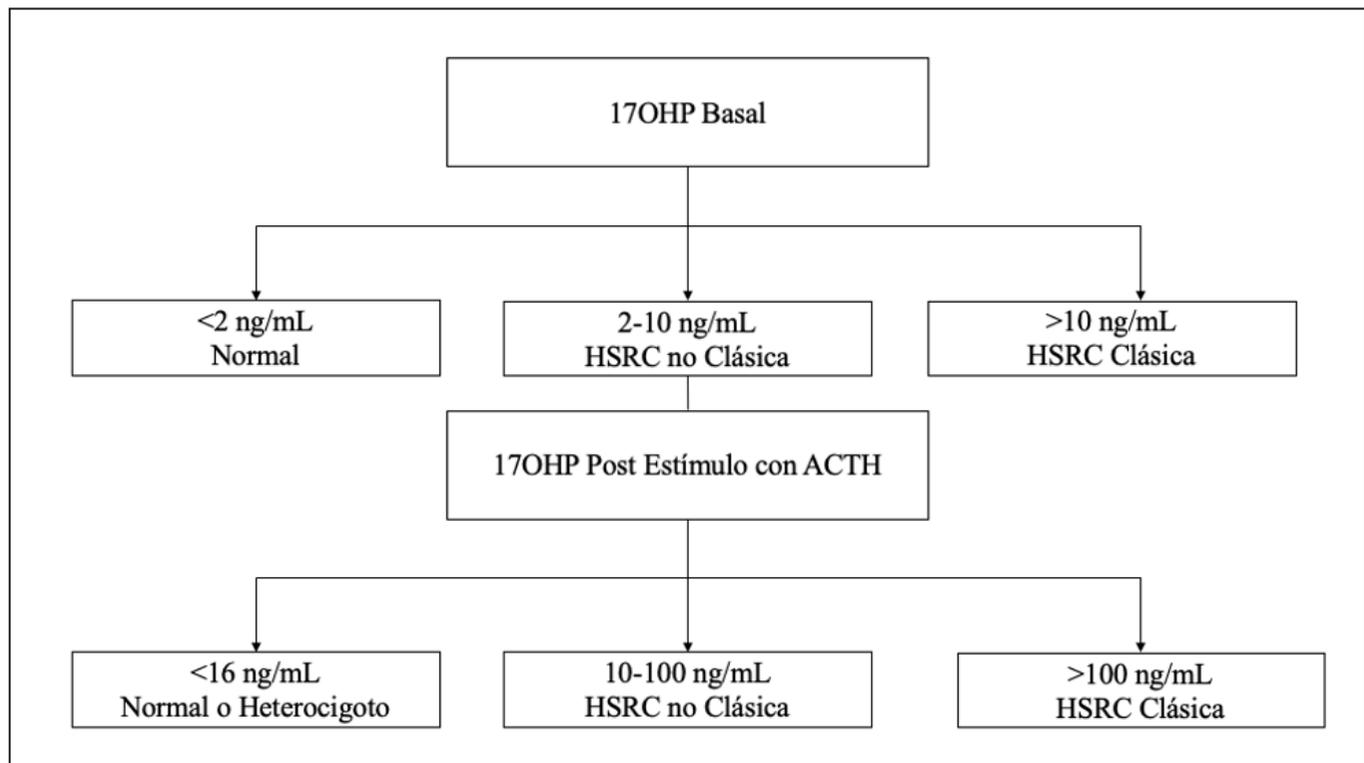


Figura 1: Algoritmo Diagnóstico Basado en 17OHP.

## ARTÍCULO REVISIÓN

mineralocorticoide equivalente a 0,1 mg de fludrocortisona. Requiere de 2 a 3 dosis, por lo que frecuentemente los pacientes olvidan alguna. Debido a su vida media corta, muchas veces no logra frenar el pick de ACTH, que se genera entre las 3 y 4 AM.

La hidrocortisona en sus dosis habituales presenta peaks suprafisiológicos y nadires infrafisiológicos, no pudiendo reproducir el ritmo circadiano normal<sup>7</sup>.

### Tratamiento corticoidal: Sistema escalonado

El tratamiento escalonado es el que se ha utilizado históricamente en esta enfermedad. El enfoque es similar al que se tiene frente a un paciente diabético o hipertenso (Tabla 1(1.b)).

Se debe partir con un fármaco simple y seguro que permita suplir la falla suprarrenal (paso 1). Luego se van agregando terapias progresivamente más potentes, equilibrando siempre el riesgo versus el beneficio (paso 2, 3 ó 4). No se debe controlar el hiperandrogenismo a expensas de un sobretratamiento corticoidal<sup>6</sup>.

Hay que intentar imitar el ciclo circadiano de cortisol, ya que mejora la sensación de bienestar, reduce la ACTH y esteroides suprarrenales. La dosis de ritmo diurno invertido, que busca frenar 17OHP, se debe evitar, ya que aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas<sup>8</sup>.

En el paso 2 por ejemplo, se puede agregar dosis bajas de prednisona nocturna, utilizando la dosis mínima efectiva para controlar el hiperandrogenismo. Si no existe un buen control

de este, se puede agregar un fármaco con mayor efecto en la frenación de la ACTH. Es importante mencionar que la dexametasona es el corticoide más potente y debe restringirse solo para circunstancias especiales como restos adrenales o infertilidad rebelde a tratamiento (paso 4), siempre considerando que en el paso 2 en la mayoría es bastante efectivo<sup>6,8</sup>.

Considerar también que gran porcentaje de pacientes de "difícil manejo", son en realidad falta de adherencia a tratamiento.

### Mineralocorticoides

El reemplazo del déficit de aldosterona se logra a través de un régimen con sal, asociado a fludrocortisona (0,1 a 0,2 mg/día vía oral). Con estas 2 acciones se logra reestablecer las concentraciones de sodio y potasio, se estabiliza la presión arterial (evitando la hipotensión ortostática) y se regula la actividad de renina plasmática (PRA)<sup>9</sup>.

La necesidad de mineralocorticoides, por lo general, decrece con la edad y se mantiene relativamente estable durante la adultez. La subdosificación de estas medidas puede aumentar la Angiotensina II, lo que estimula los primeros pasos de la vía esteroidogénica, incrementando la síntesis de andrógenos suprarrenales. También puede aumentar la ADH y la ACTH, generando hiponatremia. Además, el reemplazo óptimo de mineralocorticoides pudiera reducir la dosis de glucocorticoides diarios<sup>6</sup>. Hay que recordar que la hidrocortisona es el único corticoide con actividad aldosterónica en las dosis terapéuticas utilizadas en esta enfermedad.

**Tabla 1.** Corticoterapia en HSRC-C.

1.a Tipos de corticoides y uso típico en adultos			
Tipo de Glucocorticoide	Dosis Sugerida (mg/día)	Dosis Diarias	
Hidrocortisona	15-25	2-3	
Prednisona	5-7.5	2	
Dexametasona	0.25-0.5	1	
Fludrocortisona	0.05-0.2	1	
1.b Tratamiento escalonado			
Paso	Droga	Frecuencia	Dosis Diaria Total
Paso 1	Hidrocortisona	C/ 8-12 hrs	15-30 mg
Paso 2	Hidrocortisona + Prednisona	C/ 8-12 hrs + DN	15-25 mg + 1-2.5 mg
	Hidrocortisona + Dexametasona	C/ 8-12 hrs + DN	15-25 mg + 0.1-0.5 mg
Paso 3	Prednisona	C/ 12 hrs	5-10 mg
Paso 4	Dexametasona	C/ 12-24 hrs	0.5-2 mg
DN=Dosis Nocturna			
Adaptada de Endocrine Society Clinical Practice Guideline <sup>6</sup>			

## Manejo no corticoidal de Hiperandrogenismo en la mujer

### Anticoncepción Hormonal e Hiperandrogenismo

Esta se usa para evitar embarazo y como manejo del hiperandrogenismo. Hay que tomar en cuenta los riesgos habituales para una mujer sana o con riesgo cardiometabólico según el caso.

La terapia combinada resulta muy útil, ya que aumenta la SHBG, protege el hueso y logra un buen control de ciclos.

El uso de Valerato de Estradiol es ideal por su buen perfil metabólico, baja incidencia de trombosis y protección ósea<sup>10</sup>.

En cuanto a los progestágenos, debe evitarse el uso de antialdosterónicos. Las guías son claras evitar el uso de espironolactona, pero no con respecto a su derivado, drospirenona<sup>6</sup>. Ambos fármacos inhiben la 17-hidroxilasa suprarrenal. Se cita un estudio en 22 mujeres sanas que usaron drospirenona en anticoncepción combinada, sin presentar bajas de presión<sup>11</sup>. Esta publicación parece ser insuficiente para sugerir drospirenona en una paciente con HSRC que puede tener algún grado de déficit de aldosterona, clínicamente aparente o no. Sin embargo, si la paciente ya está usando un anticonceptivo combinado con este progestágeno y es asintomática puede mantenerlo.

Dienogest un progestágeno derivado de gonanos, resulta ser una buena alternativa para combinar con estrógenoterapia por su buen efecto antiandrogénico ya que es capaz de elevar la SHBG e inhibir a la 5 $\alpha$ reductasa, siendo una molécula neutra en cuanto a riesgo metabólico y de menor riesgo trombótico que las progesteronas de 3ra y 4ta generación<sup>10</sup>.

## Flutamida

Es un fármaco antiandrogénico no esterooidal, bloqueador de receptor de testosterona y dehidrotestosterona. Además aumenta la degradación hepática de testosterona. Se recomienda que sea prescrito sólo por especialistas con experiencia debido a su hepatotoxicidad<sup>12</sup>.

## Nuevas terapias

Existen 2 grandes líneas:

1. Imitar las dosis circadianas de cortisol mediante hidrocortisona de liberación lenta.
2. Bloquear el hiperandrogenismo por vías alternativas, para disminuir las dosis terapéuticas de corticoides.

### 1. Imitar dosis circadianas de cortisol *Chronocort*

Es una hidrocortisona de liberación retardada, en donde la dosis nocturna es la responsable del incremento de cortisol durante la madrugada, mientras que la dosis de 10 mg matinal mantiene los niveles diurnos. Este esquema imita satisfactoriamente al ciclo circadiano<sup>13</sup>.

El estudio de Mallappa (Figura 2), muestra que los niveles de ACTH plasmáticos fueron muy similares a los de la hidrocortisona en 3 dosis, incluso logra frenar mejor esta hormona. También controló mejor la 17OHP y androstenediona con respecto al tratamiento clásico. La fase 3 de este estudio debe terminarse en 2021, por lo que podría aprobarse<sup>13</sup>.

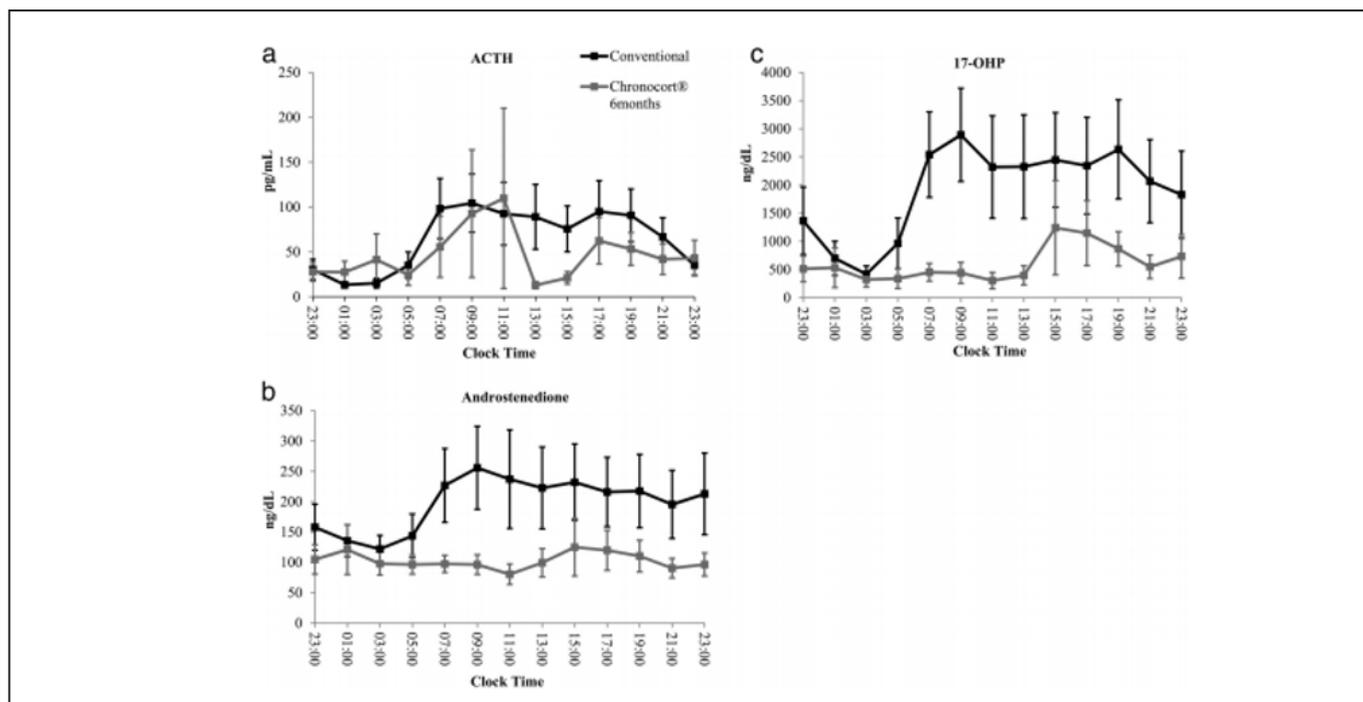


Figura 2: Comparación del perfil hormonal en terapia de hidrocortisona (ver dosis) en 3 tomas versus Chronocort (20 mg nocturnos + 10 mg diurnos).

## ARTÍCULO REVISIÓN

### **Bomba de hidrocortisona**

Durante el 2016 se publicó un artículo que utilizó una bomba de insulina para la infusión continua de cortisol. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la bomba en pacientes con HSRC-C de difícil manejo<sup>14</sup>.

La bomba se aproximó a la secreción fisiológica de cortisol. Además, comparado con glucocorticoides orales, redujo los niveles de ACTH, 17OHP, androstenediona y progesterona. Desde el punto de vista metabólico, los resultados fueron positivos. Se produjo aumento de la osteocalcina, c-telopéptido y mejoró la masa magra. Otro hallazgo fue que 1 de las 3 mujeres amenorreicas reanudó la menstruación y 1 hombre tuvo reducción del TART, lo que es destacable ya que las concentraciones totales de cortisol fueron menores que en el uso de hidrocortisona en 3 tomas. En el 2018 se publicó el seguimiento en 6 de los 8 pacientes. Hasta el momento ha demostrado ser seguro, bien tolerado y con estabilidad en los resultados a los 18 meses<sup>15</sup>.

### **2. Terapias no corticoidales**

- Abiraterona: es un inhibidor de CYP17A1, utilizado en el cáncer de próstata, que bloquea la síntesis de andrógenos. En el caso de HSRC-C en pacientes de sexo femenino, hay un estudio en fase 1, en los cuales 250 mg han logrado normalizar la androstenediona<sup>3,16,17</sup>.
- Antagonista Selectivo del Receptor de CRH de Tipo 1 NBI-77860: hay un estudio en fase 1 en 8 pacientes, en donde 600 mg a las 22.00 hrs reduce la ACTH en 40% y la 17OHP en 30%<sup>18</sup>.
- Mitotane: este fármaco podría restaurar la fertilidad en pacientes varones con TART. El Mitotane tiene un efecto adrenalítico, además de inhibir la esteroidogénesis. Se publicó el caso de un paciente de 29 años con 2 años de infertilidad al momento del estudio. Después de 8 meses de tratamiento, mejoraron los niveles de gonadotropinas, la Inhibina B y el recuento de espermatozoides. Hubo una reducción del tamaño de los TART, lo que se atribuye a la acción adrenalítica del Mitotane. El paciente que presentaba azoospermia inicialmente, logró embarazo por fertilización *in vitro* con recién nacido de término, heterocigota para el gen de 21OH<sup>19</sup>.

### **Objetivos secundarios**

#### **1. Control del riesgo cardiometabólico**

Se ha observado que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte después de los 50 años en estos pacientes.

La prevalencia de enfermedades cardiometabólicas en la HSRC-C presenta un OR de 3,9 comparado con sujetos normales, independiente del IMC<sup>20</sup>.

Estudios previos han evidenciado que estos pacientes desarrollan precozmente resistencia a la insulina (RI) y riesgo cardiovascular, independiente de la dosis acumulada de glucocorticoides teniendo mayor prevalencia de HTA, FA, TVP, obesidad, DM2 y SAHOS<sup>6,20</sup>. El objetivo es la prevención y manejo oportuno de estas condiciones que se presentan en la HSRC-C en la etapa adulta.

El último metaanálisis publicado al respecto incluyó 14 estudios, de los cuales solamente 7 de ellos eran en adultos (300 niños /adolescentes y 137 adultos). Se observó un incremento significativo en la PA en niños con HSRC<sup>21</sup>.

Se ha evidenciado tanto en humanos como en modelos animales, que la exposición crónica y excesiva a andrógenos altera la actividad y disminuye la producción de óxido nítrico, aumentando la HTA. También incrementa la RI en estos sujetos<sup>22</sup>.

Basado en este metaanálisis, no se encontró evidencia directa de cardiopatía, morbilidad o mortalidad metabólica asociadas con HSRC. Estos autores concluyen que en la HSRC "podría" existir mayor riesgo cardiometabólico en comparación con controles. Sin embargo, el resultado pudo haberse modificado por la gran cantidad de sujetos jóvenes que incluían y a que solo un estudio evaluaba la mortalidad. Así, esta guías recomiendan un control cardiometabólico, según las pautas convencionales para sujetos sanos<sup>6</sup>.

Según este análisis, evaluar anualmente la morbilidad metabólica de estos pacientes, y tratar a quien corresponda.

#### **2. Exceso de terapia corticoidal**

En los consensos se enfatiza en que el exceso de corticoides produce osteoporosis. Falhamar, en su estudio de registro, describe una osteopenia en 40% y osteoporosis en 7% de los pacientes, con mayor incidencia de fractura, en comparación a controles sanos. Otros autores no encuentran mayor incidencia de fracturas, pero sí mayor incidencia de osteoporosis<sup>6,23</sup>.

La gravedad de la osteoporosis está relacionada con la mayor dosis de corticoides. Chakhtoura calculó la dosis acumulada de tratamiento en estos pacientes, con la que ya existe un riesgo fractura, medido por T-Score en densitometría ósea. Observó que el riesgo de osteoporosis aumenta significativamente con más de los 100 mg/m<sup>2</sup> de corticoides acumulado, lo que representa alrededor 15 mg de hidrocortisona diarios durante 20 años de uso<sup>24</sup>. Por lo tanto, cuando ingrese un paciente al primer control de adulto, debería solicitarse una densitometría ósea basal. Los pacientes tienen que suplementarse calcio, vitamina D y mantener ejercicio constante<sup>6</sup>. Por otra parte, es sabido que el uso de corticoides va a producir obesidad central, síndrome metabólico y síndrome de Cushing. Esto siempre se empeora con la dosis inversa. Además, estos pacientes tienen mayor porcentaje de DM2 y desarrollan diabetes gestacional en un 20%<sup>6,25</sup>.

### **Manejo de la infertilidad**

#### **Fertilidad femenina**

El 25% de las mujeres con HSRC-C y 10% de las más severas buscan embarazo debido a que deben sortear una serie de dificultades. Algunas de estas pacientes han tenido una clitoroplastia durante la infancia y secundario a esto una denervación del clítoris perdiendo así su única fuente de orgasmo<sup>26</sup>.

La mayoría de las pacientes presentan estrechez vaginal en la adultez. El tratamiento de dilatación es doloroso y lento. Esto sumado a talla baja e hiperandrogenismo genera una desmotivación en la búsqueda de pareja.

Por otro lado, las mujeres presentan altos niveles de

progestágenos plasmáticos de origen suprarrenal, lo que genera alteraciones en la mucosa cervical y endometrio. Si la paciente desea embarazo, se debe lograr un progesterona en Fase Folicular < 0,6 ng/mL para evitar la acción anticonceptiva progestágena que tiene la suprarrenal sobre el útero<sup>27</sup>.

Finalmente hay que tratar la oligoanovulación de estas pacientes. El hiperandrogenismo suprarrenal va a generar una alteración de la sensibilidad del hipotálamo a la progesterona, modificando la pulsatilidad de GnRH aumentando la LH, la que estimula a la célula de la teca ovárica produciendo mayor cantidad de hormonas masculinas. Esta también es estimulada por el efecto LH similar dado por la hiperinsulinemia que presentan estas pacientes. Por otro lado, el exceso de andrógenos produce un aumento de la actividad 5 $\alpha$  reductasa en el ovario, generando andrógenos más potentes. Todo esto va a generar un Síndrome de Ovario Poliquístico Secundario, que debe tratarse para lograr la fertilidad<sup>26</sup>.

### **Fertilidad masculina**

La infertilidad masculina también es multifactorial, pero se puede resumir en 2 factores: alteraciones anatómicas y niveles altos de andrógenos suprarrenales.

Las alteraciones anatómicas están dadas por los TARTs, que por efecto masa van a impedir el flujo sanguíneo, dificultan la salida de semen y generan fibrosis testicular. Estas masas de origen adrenal son de crecimiento progresivo y pueden aparecer tardíamente. Se requiere de terapia corticoidal efectiva para frenar la ACTH, evitando así el estímulo de esta sobre los tejidos ectópicos<sup>26</sup>.

Por otro lado, los altos niveles de andrógenos suprarrenales van a frenar la secreción de LH y FSH impidiendo el estímulo de estas sobre la producción de testosterona de origen testicular y sobre la espermatogénesis respectivamente, provocando atrofia testicular, alteración espermática y, en fases finales fibrosis del testis. Por último, el aumento de la FSH y la disminución de Inhibina-B representan un signo ominoso desde el punto de vista de fertilidad<sup>16,26</sup>.

### **Monitorización del tratamiento en adultos**

#### **Tratamiento corticoidal**

La medición de 17OHP plasmática es el estándar para el diagnóstico y control. Es una hormona sensible en niños, sin embargo, su correlación con andrógenos en adultos es variable. Es necesario solicitar androstenediona en conjunto para tener una mejor guía. Por otro lado, la supresión o normalización de esta hormona indica exceso de tratamiento. Se deben mantener niveles de 17OHP y androstenediona levemente elevados. Los rangos óptimos no han sido definidos y deben correlacionarse con la clínica<sup>6</sup>. En pacientes de sexo femenino sin uso de anticonceptivos, pueden tolerarse niveles de 17OHP matinales elevados si estas presentan ciclos menstruales regulares, hiperandrogenismo controlado y ausencia de falla suprarrenal.

En conclusión, es importante ajustar la dosis según clínica y objetivos a cumplir.

Para lograr un mejor control, se están estudiando nuevos

metabolitos más estables, como el 21-deoxicortiso, 11-oxiesteroides en plasma<sup>6</sup> así como 17OHP, 11-hidroxiandrostenediona y 11-Ketotestosterona salivales<sup>28</sup>.

### **Reemplazo de mineralocorticoides**

Es indispensable medir la PA y objetivar la hipotensión ortostática. Controlar al paciente con electrolitos plasmáticos, función renal evitando la hipo e hiperkalemia y la hiponatremia. Es deseable controlar la relación aldosterona/PRA matinal anual, evitando el exceso de renina<sup>9</sup>.

### **Aspectos clínicos y de laboratorio relevantes**

Se sugiere medir parámetros antropométricos en cada control (peso, IMC, índice cintura cadera). Controlar perfil metabólico una vez al año y tratar las comorbilidades que se presenten.

El estudio con imágenes como TAC o resonancia no son sugeridos salvo que se presente una clínica o bioquímica atípica. El 4% de estos pacientes presenta un nódulo suprarrenal que habitualmente resulta ser un mielolipoma<sup>6</sup>.

En la tabla 2 se describe la monitorización clínica y de laboratorio con respecto al hiperandrogenismo, a la salud reproductiva y del hueso.

En varones siempre realizar palpación testicular. Si estos son grandes y dolorosos pueden indicar presencia de TART. También pueden encontrarse muy pequeños y fibróticos, lo que refleja mal pronóstico de fertilidad<sup>6</sup>.

Es necesario medir la relación androstenediona/testosterona, si esta relación es > 2 refleja mayor producción de andrógenos suprarrenales por sobre la testicular.

La ecografía testicular se solicita cada 1 ó 2 años, ya que TART son progresivos en el tiempo y pueden ir apareciendo a través de los años.

Si se busca fertilidad, medir FSH e Inhibina-B junto con espermograma<sup>6</sup>.

Respecto a la sexualidad, esta es sumamente compleja, e incluye aspectos psicológicos y quirúrgicos. Hay mayor incidencia en disforia de género en este grupo de pacientes<sup>6</sup>.

### **Consejo genético**

La HSRC es una enfermedad autosómica recesiva. Hay un 25% de probabilidades de que los hermanos del caso índice tengan HSRC y 50% de probabilidad de que sean portadores asintomáticos.

En cuanto a la HSRC-NC, aproximadamente dos tercios de los pacientes son heterocigotos compuestos, portando un alelo que causa HSRC-C y uno que causa la no clásica. La mutación más leve determinará el fenotipo. De esta manera, un padre con HSRC-NC tiene un riesgo de 1/240 de tener un hijo con HSRC-C. Esto sube en la práctica clínica a 2,5%, por las parejas portadoras.

Por este motivo, deben estudiarse todos los pacientes que deseen fertilidad y sus parejas con cualquier tipo de HSRC. El estudio requiere de secuenciación del gen CYP21A2 y hacerlo en un laboratorio de experiencia<sup>29</sup>.

## ARTÍCULO REVISIÓN

**Tabla 2.** Monitorización clínica y de Laboratorio de la Salud Reproductiva y ósea en pacientes con HSRC-C.

Aspecto a evaluar	Sexo	Evaluación clínica o de laboratorio
Hiperandrogenismo Clínico o bioquímico	Femenino	Score de Ferriman Testosterona, SHBG, androstenediona, 17-OHP
Evaluación Testicular	Masculino	Palpación testicular
Fertilidad	Femenino	FSH/LH y estradiol, progesterona (en fase folicular y sin ACO) Ecografía ginecológica
	Masculino	Relación androstenediona/testosterona (<0.5), Ecografía testicular (C/ 1-2 años) y transición a la adultez, FSH e Inhibina-B, espermograma
Sexualidad	Femenino y masculino	Multidisciplinario. Abarcar aspectos psicológicos hasta quirúrgicos
Embarazo	Femenino y masculino	Evaluación por equipo multidisciplinario. Endocrino- Ginecología - Urología
Hueso	Femenino y Masculino	Evaluar metabolismo del Calcio y Vit D DMO (según dosis acumulada de Glucocorticoides)
DMO: Densitometría ósea		

**Agradecimientos:** Queremos agradecer la valiosa ayuda de la Dra. Teresa Sir Petermann en la redacción de esta revisión y por su inagotable espíritu docente.

## Referencias

- Kohn B, Levine LS, Pollack MS, Pang S, Lorenzen F, Levy D, et al. Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55(5): 817-827.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. A Summary of the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Congenital Adrenal Hyperplasia due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010: 494173.
- Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: Guidance from the CARES Foundation Initiative. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010; 2010: 275213.
- Witchel SF. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(3): 151-158.
- Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibanez L, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 183(6): 1468-1474.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11): 4043-488.
- Simon N, Castinetti F, Oulliac F, Lesavre N, Brue T, Oliver C. Pharmacokinetic evidence for suboptimal treatment of adrenal insufficiency with currently available hydrocortisone tablets. *Clin Pharmacokinet.* 2010; 49(7): 455-463.
- Riepe F. Summary of the workshop "Management of CAH: the relevance of steroids in plasma, saliva and urine". *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011; 9(Suppl 1): 541-543.
- Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(1): 137-142.
- Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol-based hormonal contraceptives? *Open Access J Contracept.* 2018; 9: 75-79.
- de Nadai MN, Nobre F, Ferriani RA, Vieira CS. Effects of two contraceptives containing drospirenone on blood pressure in normotensive women: a randomized-controlled trial. *Blood Press Monit.* 2015; 20(6): 310-315.
- Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(4): 1233-1257.
- Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, Whitaker MJ, Daley LA, Digweed D, et al.

- al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(3): 1137-1145.
14. Nella AA, Mallappa A, Perritt AF, Gounden V, Kumar P, Sinaii N, et al. A Phase 2 Study of Continuous Subcutaneous Hydrocortisone Infusion in Adults With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(12): 4690-4698.
  15. Mallappa A, Nella AA, Sinaii N, Rao H, Gounden V, Perritt AF, et al. Long-term use of continuous subcutaneous hydrocortisone infusion therapy in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89(4): 399-407.
  16. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Management of endocrine disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176(4): R167-R81.
  17. Turcu AF, Auchus RJ. Novel treatment strategies in congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2016; 23(3): 225-232.
  18. Turcu AF, Spencer-Segal JL, Farber RH, Luo R, Grigoriadis DE, Ramm CA, et al. Single-Dose Study of a Corticotropin-Releasing Factor Receptor-1 Antagonist in Women With 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(3): 1174-1180.
  19. Bry-Gauillard H, Cartes A, Young J. Mitotane for 21-hydroxylase deficiency in an infertile man. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 2042-2044.
  20. Falhammar H, Frisen L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjold A, et al. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): 3520-3528.
  21. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, et al. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11): 4097-4103.
  22. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4161-4172.
  23. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjold A, Hagenfeldt K, et al. Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4643-4649.
  24. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, Ruiz JC, Donadille B, Dulon J, et al. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158(6): 879-887.
  25. Dallman MF, Akana SF, Bhatnagar S, Bell ME, Strack AM. Bottomed out: metabolic significance of the circadian trough in glucocorticoid concentrations. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24 Suppl 2: S40-S46.
  26. Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 408: 190-197.
  27. Casteras A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(6): 833-837.
  28. Bacila I, Adaway J, Hawley J, Mahdi S, Krone R, Patel L, et al. Measurement of Salivary Adrenal-Specific Androgens as Biomarkers of Therapy Control in 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12): 6417-6429.
  29. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(2): 435-458.

## ARTÍCULO REVISIÓN

# Diabetes mellitus tipo 2 de inicio en paciente joven: Implicancias en la población chilena

Claudio Gutiérrez Vásquez<sup>1</sup>, Felipe Parrao Achavar<sup>1</sup>, Francisca Rinaldi Langlotz<sup>1\*</sup>, Victoria Novik Assae<sup>2</sup>.

## Young-onset type 2 diabetes mellitus: implications in the chilean population

**Resumen:** La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), habitualmente asociada a adultos en edad media y adulto mayor, ha presentado un aumento en su incidencia en pacientes menores de 40 años, lo que se conoce como DM2 de inicio en paciente joven. Varios estudios sugieren que este tipo de diabetes presenta no sólo un deterioro más rápido de las células beta-pancreáticas en comparación con la DM2 de inicio más tardío, sino que también un mayor riesgo de complicaciones que pacientes con DM Tipo1, lo que sugiere una variable independiente de los años de exposición a la enfermedad y por tanto, un fenotipo más agresivo. Por otra parte, hay evidencia que afirma que existen grupos poblacionales en mayor riesgo de desarrollar esta patología, particularmente ciertas etnias. En el presente trabajo se exponen los principales hallazgos de una reciente revisión del tema y se los compara con los datos nacionales disponibles. Dada la alta prevalencia de DM2 en la población chilena y la escasa cantidad de estudios epidemiológicos de calidad que permitan conocer nuestro panorama con mayor precisión, es que se destaca la importancia de estos últimos para poder tomar medidas de salud pública adecuadas.  
**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2; DM2 de inicio en paciente joven; Complicaciones.

1. Interno/a de medicina, sexto año. Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.
2. Profesora titular Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Profesora Titular Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

\*Correspondencia:  
Francisca Rinaldi Langlotz  
Email: f.rinaldilanglotz@gmail.com

### Conflictos de interés y financiamiento

Los autores declaran no tener conflictos de interés. No se recibió financiamiento para el desarrollo de este trabajo.

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus type 2 (T2DM), commonly associated with the middle to old aged adults group, has shown an increase in incidence in patients younger than 40 years old, which is known as young-onset type 2 diabetes mellitus. Several studies suggest that this type of diabetes not only exhibits a faster deterioration of the beta-pancreatic cells in comparison with type 1 diabetes mellitus patients, but also a greater risk of complications not regarding the time of exposure to the disease, therefore a more aggressive phenotype. Otherwise, there is evidence which asserts that some population groups are in mayor risk of developing this disease, especially certain ethnics. In this work it is exposed the main findings of a recent review of the subject and it is contrasted with available national data. Given the high prevalence of T2DM in the chilean population and the little amount of epidemiological high-quality studies that allows us to know our outlook with greater precision, it is highlighted the need for them in order to make adequate public health decisions.  
**Keywords:** Diabetes mellitus type 2; Complications.

Recibido: 20-10-2020  
Aceptado: 27-12-2020

## Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica heterogénea caracterizada por hiperglicemia crónica. Se distinguen dos formas principales: Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), enfermedad autoinmune con ausencia de secreción de insulina; y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la forma más frecuente caracterizada por resistencia a la insulina asociado a déficit progresivo de su secreción.

Esta enfermedad corresponde a uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. De acuerdo con los datos entregados por la Federación Internacional de Diabetes (FID)<sup>1</sup> en 2019, 463 millones de personas viven con diabetes, con una prevalencia mundial de 9,3% en individuos entre 20 y 79 años. En cuanto a América del Sur y Central, afecta a 31,6 millones de personas con una prevalencia de 9,4%, donde se estima que el 41,9% no se encuentran diagnosticadas. En Chile, la prevalencia el 2017 de personas con DM tipo 2 o sospecha de tenerla fue del 12,3%<sup>2</sup>. Su importancia epidemiológica, además de su alta frecuencia, recae en la elevada morbimortalidad asociada y en el gasto en salud que genera<sup>2</sup>.

Si bien la DM2 ha sido reconocida tradicionalmente como una enfermedad de adultos en edad media y adulto mayor, se ha observado que el mayor aumento relativo de su incidencia y prevalencia a nivel mundial ha sido en individuos jóvenes, menores de 40 años, gatillado entre otros factores, por un ascenso en la prevalencia de obesidad. De esta forma se identifica la DM2 de inicio en paciente joven, un grupo poblacional relevante a ser caracterizado.

Una revisión reciente publicada en la revista Nature Reviews Endocrinology, reúne la principal evidencia epidemiológica disponible a nivel mundial respecto a la DM2 de inicio en paciente joven y relata las diferencias en cuanto al fenotipo de la enfermedad que tendría con la DM2 de aparición común más tardía, mencionando sus implicancias en cuanto a morbimortalidad<sup>3</sup>.

Según los datos descritos, se ha observado que estos individuos diagnosticados con DM2 a edades más tempranas presentan un deterioro mayor de la función de las células beta en comparación a individuos diagnosticados a edades más tardías<sup>4</sup>. En asociación con esto último, presentan un mayor riesgo de complicaciones incluso en comparación a pacientes jóvenes diagnosticados con DM1, lo que sugiere diferencias no relacionadas con el tiempo de exposición a la enfermedad sino más bien con un fenotipo más agresivo.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer los datos expuestos por el trabajo mencionado, contrastarlos con otras fuentes y con la evidencia disponible a nivel nacional y comentar acerca de la importancia en cuanto a su pronóstico, seguimiento y enfrentamiento.

## Epidemiología

Si bien la epidemiología de la DM2 está estudiada, existen pocos datos respecto a la prevalencia e incidencia de la DM2 de inicio en paciente joven de forma particular, siendo la gran mayoría proveniente de países desarrollados. Parte de esta diferencia se debe a la dificultad en diferenciar los distintos tipos de diabetes en esta población.

Según los datos aportados por la FID, la DM2 de inicio en paciente joven ha aumentado su prevalencia relativa a nivel mundial<sup>1</sup>. El estudio SEARCH<sup>5</sup> evaluó la prevalencia de DM2 en menores de 20 años entre los años 2001 y 2009, reportando un incremento de 31%, lo que concuerda con un estudio canadiense que mostró un aumento de 2,3 veces entre los años 2002 y 2012 para el mismo rango etario<sup>6</sup>.

En cuanto al contexto nacional, la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) en 2017<sup>7</sup> entrega una prevalencia de 12,3% en cuanto a sospecha de diabetes mellitus, en comparación a un 9% en la ENS del año 2010<sup>8</sup> y 6,3% en 2003<sup>9</sup>, datos resumidos en la figura 1. Considerando esta información, se observa que en la población menor a 45 años entre los años 2010 y 2017, la sospecha de diabetes mellitus aumentó de un 4,2% a 8,1%, correspondiendo a un aumento proporcionalmente mayor con respecto a otros rangos etarios. Sin embargo, las diferencias entre los datos de ambas ENS no permiten diferenciar la población con DM1 y DM2, dificultando estimar con certeza el aumento de la DM2 de inicio en paciente joven en Chile.

En particular, existen dos subpoblaciones que destacan y que han sido estudiadas en cuanto a su prevalencia e incidencia de DM2 de inicio en paciente joven.

La primera de ellas corresponde a los pueblos originarios de variadas regiones en el mundo, tales como indígenas de Australia, India, Canadá y EUA, en donde destacan mayores prevalencias e incidencias tanto para DM2 en general como para DM2 de inicio en paciente joven<sup>10</sup>. Sin embargo, el panorama en Chile pareciera no seguir la misma tendencia dada la baja prevalencia de DM2 en poblaciones Mapuche y Aymara, menor al 1%<sup>11</sup> y de 1,5%<sup>12</sup> respectivamente, aunque se ha observado su aumento en estudios más recientes, asociado principalmente a la migración urbana y el aumento de la obesidad<sup>13</sup>. No obstante, los estudios no analizan la prevalencia por edad ni el riesgo de desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven en particular. Además, se desestima el análisis de esta variable en muchos estudios epidemiológicos dada la baja proporción de etnia indígena en el país (5%)<sup>14</sup> y el alto porcentaje de estos que viven en áreas urbanizadas<sup>15</sup>.

En segundo lugar, la población de sexo femenino es un factor que ha sido asociado a la mayor adiposidad e insulinorresistencia presente en las adolescentes en comparación con hombres de la misma edad. El mismo estudio canadiense que mostró un alza en la DM2 de inicio en paciente joven, observó una predominancia femenina, tendencia que ha sido reafirmada incluso dentro de los mismos grupos de pueblos originarios mencionados anteriormente. En Chile, la falta de datos epidemiológicos que evalúen la DM2 de inicio en paciente joven hace difícil analizar la misma según sexo. Sin embargo, la ENS 2017 muestra una mayor prevalencia femenina para DM2, con 14% versus 10,6% correspondiente al sexo masculino<sup>7</sup>. Además, se aprecia que de un mayor aumento proporcional corresponde al grupo femenino al comparar con la ENS 2010<sup>8</sup>.

## Mecanismos patogénicos

Se ha visto que la DM2 de inicio en paciente joven presenta una progresión y agresividad mayor en relación a la DM2 de

## ARTÍCULO REVISIÓN

inicio más tardío, lo que sugiere un fenotipo y fisiopatología diferente<sup>3</sup>.

En el estudio TODAY se observó que en aquellos pacientes DM2 de inicio en paciente joven hubo una reducción de la función de las células beta pancreáticas entre un 20 a 35% anuales, mayor al 7% anual presentado por pacientes con DM2 de inicio tardío<sup>16</sup>. Sumado a ello, el estudio RISE realizó una comparación detallada de la progresión de la enfermedad en ambos fenotipos de diabetes, mostrando un compromiso tanto en la primera como en la segunda fase de secreción de insulina, con una reducción de 75% y 55% respectivamente en 1.5 años<sup>17</sup>. De forma comparativa, una reducción en la segunda fase de secreción de insulina de tales magnitudes se observa sólo después de más de 10 años de progresión de enfermedad en la DM2 de inicio tardío<sup>17</sup>.

Por otro lado, se ha visto que la obesidad juega un rol fundamental en el desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven, grupo en que se presenta con una mayor frecuencia en comparación a pacientes con DM2 de inicio común<sup>18</sup>. Se ha propuesto que este grupo presenta una mayor cantidad de tejido graso hepático y muscular<sup>19</sup>, y una mayor cantidad de ácidos grasos libres e inflamación crónica<sup>20,21</sup>.

### Factores de riesgo

Existen varios estudios que han identificado factores de riesgo para la DM2 de inicio en paciente joven, resumidos en la tabla 1, estando presentes la mayoría de los factores relacionados con la diabetes en general. Sin embargo, para este fenotipo, existen factores adicionales que cobran especial importancia.

Como ya adelantaban los estudios epidemiológicos, el sexo femenino y la etnia son factores de riesgo preponderantes en este tipo de diabetes. Se ha reportado una predominancia femenina de hasta 70% y, si bien existen teorías que lo asocian a una mayor adiposidad e insulinoresistencia en las adolescentes, las razones ameritan aún más estudios y permanecen poco claras<sup>18</sup>. Por otra parte, la etnia ha sido otro factor de riesgo muy mencionado, lo que, si bien probablemente tiene un componente genético, también se han sugerido otras variables como un menor nivel socioeconómico, habitualmente asociado a este grupo<sup>22</sup>.

La obesidad, si bien es un factor de riesgo ampliamente conocido para diabetes, cobra una mayor importancia en la DM2 de inicio en paciente joven, donde la proporción de personas obesas es mayor a la presente en diabéticos de inicio más tardío. Si sumamos dos de los mayores factores de riesgo observados, el sexo femenino y la obesidad y los llevamos al contexto nacional, se observa que hay un 34,3% de obesidad en la población general, siendo esta más prevalente aún en el sexo femenino alcanzando un 38,4% según la ENS 2017<sup>7</sup>.

Esta patología en la mujer en edad fértil es de particular importancia para la DM2 de inicio en paciente joven. Durante el embarazo, la obesidad aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensión, preeclampsia y diabetes de inicio en paciente joven en el producto de dicha gestación<sup>27</sup>. En un estudio nacional se demostró que la

exposición intrauterina a la obesidad materna aumentó el riesgo de desarrollar DM2 en jóvenes de 10 a 19 años en 5,7 veces<sup>5</sup>.

De la misma manera, el estudio SEARCH demostró que la exposición a la DMG aumentó el riesgo 2,8 veces de presentar diabetes mellitus en la adultez<sup>23</sup>. Por otra parte, el estudio US TODAY mostró que un tercio de los adolescentes con DM2 nacieron de madres con DMG<sup>24</sup>. Este riesgo transgeneracional de DM2 está respaldado desde la ciencia básica por estudios epigenéticos, que muestran que los cambios en la metilación del ADN estimulados por el entorno intrauterino podrían tener un papel importante en el aumento del riesgo de DM2 de inicio en paciente joven<sup>25,26</sup>.

Estos hallazgos son de particular importancia en países como Chile, en donde la prevalencia de obesidad materna ha ido en aumento, al igual que las tasas de DMG. Un estudio chileno midió la variación de la prevalencia de la obesidad en mujeres embarazadas, y se demostró que hubo un aumento del 12,5% en el año 2002 al 26,3% para el año 2015<sup>27</sup>. El mismo estudio, que analizó 86.362 mujeres embarazadas comprendidas entre 2002 y 2015, se da cuenta que la prevalencia media de DMG fue de 7,6% en el periodo comprendido, aumentando de 4,4% en 2002 a 13,0% en el año 2015, posiblemente explicado por el aumento de obesidad pregestacional de 13% a 26% y de historia familiar de DM2 de 29% a 42% en este periodo. Un punto relevante es que dentro del grupo de pacientes con DMG hubo un 47,2% de prevalencia de DMG en el embarazo previo, destacando como un factor de riesgo relevante<sup>27</sup>.

### Complicaciones en DM2 de inicio en paciente joven

#### Mortalidad

En cuanto a las complicaciones, si bien los datos son limitados, pacientes con DM2 de inicio en paciente joven tienen una mortalidad aumentada y mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en comparación a pacientes con DM2 de inicio más tardío<sup>28</sup>. También, al analizar el riesgo en pacientes con DM2 de inicio en paciente joven y pacientes con DM1 se evidencia que hay tendencia a una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares<sup>5</sup>.

#### Nefropatía diabética

La enfermedad renal asociada a la DM es una preocupación no solo porque puede provocar Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), sino también porque está asociada con un aumento en la prevalencia de eventos cardiovasculares, la complicación más frecuentemente descrita en la DM2 de inicio en paciente joven<sup>32</sup>.

En un estudio se observó que la microalbuminuria está presente en un 25% en el momento del diagnóstico, aumentando a un 42% a los cinco años después del diagnóstico y a un 60%, 10 años después del diagnóstico<sup>28,29</sup>. Aquellos pacientes diagnosticados antes de los 18 años tienen tasas más altas de microalbuminuria e hipertensión que las observadas en pacientes con nefropatía producto de DM1, a pesar de una menor duración de la diabetes y menor HbA1c<sup>29</sup>.

En general, la ERCT comienza a manifestarse aproximadamente 10 años después del diagnóstico de DM2 de inicio en

paciente joven<sup>30</sup>. Un estudio realizado en población nativa de EUA diagnosticada con DM2 de inicio en paciente joven, demostró que tienen un aumento de cinco veces en el riesgo de desarrollar ERCT en la mediana edad en comparación con la DM1<sup>31</sup>, mientras que datos japoneses informan una incidencia acumulativa significativamente mayor de nefropatía en adultos jóvenes diagnosticados con DM2 antes de los 30 años en comparación con DM1. Las cifras hablan de 44% versus 20% respectivamente<sup>32</sup>.

Adicionalmente a lo anterior, una investigación canadiense informó un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar insuficiencia renal en comparación con pacientes viviendo con DM1 y un aumento de 23 veces en comparación con pacientes sanos. Más aún, después de 20 años de seguimiento hasta el 50% de los diagnosticados con DM2 de inicio en paciente joven desarrollaron ERCT, lo que da cuenta de un desenlace sustancialmente peor que en el grupo DM1<sup>33</sup>.

### Neuropatía diabética

En la literatura internacional se han reportado prevalencias de hasta un 57% de neuropatía diabética en pacientes con DM2 de inicio en paciente joven. Un estudio de Reino Unido comparó la prevalencia de neuropatía diabética entre DM2 de inicio en paciente joven y DM1 y se reportó que un 57% de los primeros tenían evidencia de neuropatía periférica mientras que ninguno de los que tenían DM1 tenía esta complicación<sup>34</sup>. A lo anterior, se añade un estudio realizado en adolescentes con DM2 y DM1, que encontró neuropatía periférica en el 7,6% del grupo de DM2 de inicio en paciente joven y un 5% en el grupo de DM1<sup>30</sup>. Un mensaje constante que surge de estos estudios es que la neuropatía podría desarrollarse antes en la DM2 de inicio en paciente joven que en la DM1. Este curso agresivo se ha correlacionado con que puede ocasionar ulceración de la extremidad inferior tan precoz como 2 años después del diagnóstico e incluso provocar amputación después de 10 años<sup>30,35</sup>.

### Retinopatía diabética

Las tasas informadas de retinopatía en DM2 de inicio en paciente joven varían considerablemente, consignándose prevalencias entre 4 y 40% dependiendo de los métodos diagnósticos utilizados<sup>36</sup>. Se ha visto que este fenotipo puede asociarse con el desarrollo prematuro de un tipo de retinopatía más agresiva de la que se ve en pacientes con DM1, esto se demuestra en un estudio sueco que encontró tasas similares de retinopatía entre los grupos de DM2 de inicio en paciente joven y DM1, sin embargo, la prevalencia de retinopatía severa fue mayor en DM2 de inicio en paciente joven que en DM1, con una prevalencia de 15% y 5% respectivamente<sup>36</sup>.

Lamentablemente no existe información cuantitativa precisa ni actualizada acerca de la retinopatía diabética en Chile<sup>37</sup>, y menos aún acerca de su prevalencia y progresión en población con DM2 menor de 40 años. Evidencia más reciente propone una prevalencia general de 24,6%, concordante con otros trabajos nacionales e internacionales<sup>38</sup>. Además, se observa que el grupo de 18 a 44 años presenta mayor

prevalencia y severidad en comparación a otros rangos etarios. Sin embargo, en este estudio no se diferencia entre pacientes con DM1 y DM2 y, dada la metodología utilizada, es probable que se vean afectados por sesgos, razón por la cual no se pueden obtener conclusiones que permitan caracterizar el riesgo de retinopatía diabética en población con DM2 de inicio precoz a nivel local.

### Comentarios

La información presentada muestra que el fenotipo de DM2 de inicio en paciente joven tiene diferencias sustantivas cuando la comparamos con la DM2 de inicio más tardío. En este sentido este es un grupo de mayor riesgo puesto que el curso de la enfermedad es más agresivo, con un inicio más precoz de complicaciones, tanto macro como microvasculares.

Identificar y evaluar a las personas en riesgo de DM2 de inicio en paciente joven resulta fundamental en términos de prevención y de esta forma individualizar con intervenciones más agresivas sobre aquellos factores de riesgo más relevantes. Asimismo, fortalecer la prevención y tratamiento de la obesidad en menores de 40 años y en los casos de diabetes gestacional son elementos fundamentales.

La epidemia de la obesidad es un fenómeno que se presenta fuertemente en Chile considerando el aumento de su prevalencia, siendo uno de los factores de riesgo más importantes y que podría explicar el aumento de la prevalencia de la DM2 de inicio en paciente joven, por lo que implementar medidas en términos de promoción, prevención y tratamiento de la obesidad en población de riesgo pareciera ser una estrategia adecuada.

Por otro lado, la alta prevalencia de DMG y sus implicancias, tanto en la madre como su descendencia, es otro factor relevante a considerar en el desarrollo de DM2 de inicio en paciente joven. De esta forma es importante considerar medidas que aborden este problema tanto en términos de prevención, como en educación preconceptiva. Además, hay que considerar que los individuos que crecieron en este ambiente intrauterino presentan mayor riesgo de desarrollar DM2 de inicio en paciente joven, por tanto, deberían ser considerados un grupo de riesgo particular para un seguimiento más estricto.

Si bien a nivel mundial este fenotipo de DM2 ha sido estudiado sistemáticamente en términos poblacionales, en nuestro país existe escasa evidencia evidente al respecto. Por lo tanto, para entender el comportamiento de este grupo se requieren estudios epidemiológicos robustos con el objetivo de formular y guiar una atención basada en evidencia.

Por último, la estrategia de Atención Primaria en Salud ha demostrado ser una de las medidas más efectivas en la prevención de enfermedades crónicas no transmisibles y es en este contexto donde las medidas con mayor impacto tendrían que ser efectuadas.

En conclusión, conocer este subgrupo de DM2 en la población chilena es un aspecto importante al considerar tanto la prevención, como el manejo oportuno, además del seguimiento del desarrollo de complicaciones de forma individualizada.

## ARTÍCULO REVISIÓN

## Referencias

- Williams R, Colagiuri S, Chan J, Gregg E, Ke C, Lim L-L, et al. IDF Atlas 9th Edition 2019. 2019.
- Sapunar Z J. Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Chile. Tema central: Diabetes. 2016; 27(2): 146-151.
- Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, Gregg EW, Zimmet PZ, Shaw JE. Young-onset type 2 diabetes mellitus - implications for morbidity and mortality. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16(6): 321-331.
- Viner R, White B, Christie D. Type 2 diabetes in adolescents: a severe phenotype posing major clinical challenges and public health burden. *Lancet*. 2017; 389 (10085): 2252-2260.
- Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, Divers J, Imperatore G, Lawrence JM, et al. Prevalence of Diabetes in US Youth in 2009: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2014; 37(2): 402-408.
- Amed S, Islam N, Sutherland J, Reimer K. Incidence and prevalence trends of youth-onset type 2 diabetes in a cohort of Canadian youth: 2002-2013. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(4): 630-636.
- Chile Ministerio de Salud. Primeros resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Chile 2017. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Chile Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2010. Enero 2011. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Chile Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2003. 2004. Consulta en línea desde <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MMJ, Knibbe CAJ, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia*. 2013; 56(7): 1471-1488.
- Larenas G, Arias G, Espinoza O, Charles M, Landaeta O, Villanueva S, et al. Prevalencia de Diabetes Mellitus en una comunidad indígena (mapuche) de la IX Región de Chile. *Rev. méd. Chile*. 1985; 113(11): 1121-1125.
- Santos JL, Perez-Bravo F, Carrasco E, Calvillan M, Albala C. Low prevalence of type 2 diabetes despite a high average body mass index in the Aymara natives from Chile. *Nutrition*. 2001; 17(4): 305-309.
- Carrasco PE, Pérez BF, Angel BB, Albala BC, Santos MJL, Larenas YG, et al. Prevalencia de diabetes tipo 2 y obesidad en dos poblaciones indígenas de Chile en ambiente urbano. *Rev. méd. Chile*. 2004; 132: 1189-97.
- INE, MIDEPLAN-BID PO. Estadísticas sociales de los pueblos indígenas en Chile, Censo 2002. Chile 2005. Consulta en línea desde [https://www.inec.cl/docs/default-source/etnias/publicaciones-y-anuarios/estadisticas-sociales-pueblos-indigenas-en-chile-censo-2002/estad%20C3%ADsticassociales-pueblos-ind%20C3%ADgenas-en-chile-censo-2002f49639a0fc86495aaee213280de26250.pdf?sfvrsn=518d27c4\\_4](https://www.inec.cl/docs/default-source/etnias/publicaciones-y-anuarios/estadisticas-sociales-pueblos-indigenas-en-chile-censo-2002/estad%20C3%ADsticassociales-pueblos-ind%20C3%ADgenas-en-chile-censo-2002f49639a0fc86495aaee213280de26250.pdf?sfvrsn=518d27c4_4)
- INE. Síntesis de resultados CENSO 2017. 2018. Consulta en línea desde <https://www.censo2017.cl/descargas/home/sintesis-de-resultados-censo2017.pdf>
- Linder BL, Fradkin JE, Rodgers GP. The TodayStudy: An NIH Perspective on Its Implications for Research. *Diabetes Care*. 2013; 36(6): 1775-1776.
- Mather KJ, Ehrmann DA, Kahn SE, Edelstein SL, Arslanian SA, Buchanan TA, et al. Lack of Durable Improvements in beta-Cell Function Following Withdrawal of Pharmacological Interventions in Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019; 42(9): 1742-1751.
- Lascaz N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018; 6(1): 69-80.
- Bacha F, Gungor N, Lee S, Arslanian SA. Progressive deterioration of beta-cell function in obese youth with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2013; 14(2): 106-111.
- Su SC, Pei D, Hsieh CH, Hsiao FC, Wu CZ, Hung YJ. Circulating pro-inflammatory cytokines and adiponectin in young men with type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2011; 48(2): 113-119.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2011; 121(6): 2111-2117.
- Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 1998; 41(8): 904-910.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB, Liese AD, Vehik KS, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth - The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008; 31(7): 1422-1426.
- Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, Guandalini C, Higgins J, Hirst K, et al. Characteristics of Adolescents and Youth with Recent-Onset Type 2 Diabetes: The TODAY Cohort at Baseline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011; 96(1): 159-167.
- Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(7): 1849-1855.
- Chen P, Piaggi P, Traurig M, Bogardus C, Knowler WC, Baier LJ, et al. Differential methylation of genes in individuals exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2017; 60(4): 645-655.
- Garmendia ML, Mondschein S, Montiel B, Kusanovic JP. Trends and predictors of gestational diabetes mellitus in Chile. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020; 148(2): 210-218.
- Benhalima K, Song SH, Wilmut EG, Khunti K, Gray LJ, Lawrence I, et al. Characteristics, complications and management of a large multiethnic cohort of younger adults with type 2 diabetes. *Primary Care Diabetes*. 2011; 5(4): 245-250.
- Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1300-1306.
- Dart AB, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ, Sellers EA. Earlier Onset of Complications in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(2): 436-443.
- Pavkov ME, Bennett PH, Knowler WC, Krakoff J, Sievers ML, Nelson RG. Effect of youth-onset type 2 diabetes mellitus on incidence of end-stage renal disease and mortality in young and middle-aged Pima Indians. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2006; 296(4): 421-426.
- Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney International*. 2000; 58(1): 302-311.
- Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High Burden of Kidney Disease in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012; 35(6): 1265-1271.
- Karabouza Z, Barnett S, Shield JP, Ryan FJ, Crowne EC. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9(2): 110-114.
- Paisey RB, Paisey RM, Thomson MP, Bower L, Maffei P, Shield JPH, et al. Protection From Clinical Peripheral Sensory Neuropathy in Alstrom Syndrome in Contrast to Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(3): 462-464.
- Henricsson M, Nyström L, Blohme G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes - Results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003; 26(2): 349-354.
- Covarrubias T, Oyarte M, Cabieses B, Coria M. Chile necesita mejores estadísticas y una mayor cobertura en el tamizaje de la retinopatía diabética. *Rev. méd. Chile*. 2017; 145(12): 1633.
- Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Cobertura de un programa de tamizaje y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. *Rev. méd. Chile*. 2017; 145(5): 564-571.

## El ancla de la esperanza

José Carlos Bermejo\*.

### *The anchor of hope*

*Es el símbolo universal de la esperanza: el ancla. Fue usado por los artistas de la zona mediterránea para expresar no solo lo que significa mantener una embarcación fija en el mar, sino como alegoría de la esperanza y de la salvación. El ancla es un peso que retiene al navío, símbolo universal de firmeza, solidez, tranquilidad y fidelidad. En medio de la movilidad del mar, como en medio de las incertidumbres de las crisis y el sufrimiento, las pérdidas y la misma enfermedad, el ancla –a esperanza– es lo que fija, ata, inmoviliza o asegura, para no ir a la deriva. Ancla para agarrarse durante la pandemia por coronavirus.*

En el cristianismo, el ancla se convirtió en símbolo de Cristo mismo, que puede evitar a una persona o a una comunidad, su naufragio espiritual. Entre los poetas místicos, el ánora y la cruz unidas (cruz-ancla) expresa la voluntad de no abandonarse a los remolinos de la sensibilidad humana, fijando la voluntad a la cruz de Jesús como fuente de toda gracia.

### **Ancla para apoyarse**

En efecto, el ancla era considerada la última salvaguarda del marino en la tempestad, por lo cual se la asociaba con la esperanza, que queda como sostén ante las dificultades de la vida. En las civilizaciones griega y romana simbolizaba asimismo el conflicto de la tierra y el agua, de lo sólido y lo líquido. Así, se la encuentra en algunas monedas griegas y romanas.

El ancla simboliza también la parte estable del ser humano, aquello que permite guardar una lucidez calma ante la oleada de sensaciones y sentimientos. Puede ser también una barrera o un retardo: eso es lo que significa cuando, ligada el ancla a un delfín (símbolo de fortaleza y velocidad), aparece como ilustración de la divisa del emperador César Augusto: Festina lente (Apresúrate lentamente), lema que más tarde acuñaron los emperadores Tito y Domiciano.

Es interesante el hecho de que se han encontrado imágenes de anclas en tumbas paganas, que no querían dar un sentido religioso al símbolo sino evocar elementos vinculados con la confianza del difunto.

La afirmación de San Pablo, que escribe: “asiéndonos a la esperanza propuesta, que nosotros tenemos como segura y sólida ancla de nuestra alma” (Heb 6, 18-19), generó un uso continuo de esta imagen en los Padres de la Iglesia, especialmente san Agustín y san Juan Crisóstomo. Así en las representaciones de arte paleocristiano, el ancla simbolizó la fe y la esperanza en la resurrección, en la vida feliz con Dios. El ancla (esperanza), unida al pez (que representa a Cristo) indicaba entonces la esperanza en Cristo. Con esta simbología se la encuentra en las catacumbas de

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

\*Correspondencia:  
info@josecarlosbermejo.es

## Ética, Humismo y Sociedad

san Sebastián, de san Calixto y de Priscila, y en otros lugares (no solo cementerios) durante los primeros cuatro siglos de la era cristiana.

La cruz-ancla (que incorpora un travesaño horizontal en la espiga vertical del ancla) es un tema usado para significar la pasión de Jesús. Muchas veces se une a esta representación la del pez o del delfín, que representa a Cristo crucificado.

### El ancla del abrazo en tiempo de coronavirus

En diferentes lugares he podido escribir de cómo el mejor modo de ayudarse, siendo testigos de la esperanza, particularmente en el sufrimiento y en el duelo, es abrazarse. Ese abrazo sin agujeros, en el que nos llevamos el desahogo del otro y quizás sin palabras, recogemos parte del sufrimiento de quien se apoya en nosotros.

En tiempos de crisis de coronavirus, coger de la mano, besarse, abrazarse, acariciarse, abrazarse han sido una prohibición o una imposibilidad.

¡Qué verbos tan potentes para humanizar! Nadie prescinde de ellos en su vida. Ni siquiera esos que dicen “que no les gustan los besos, o algo parecido”. Conjugando estos verbos, vivimos, construimos nuestros vínculos, los reforzamos, nos procuramos salud: saludos, cariño, ternura, placer, consuelo. Son también un rito de encuentro... y de despedida.

¡Qué incomodidad, la falta de estos verbos conjugados, aunque sea temporalmente! ¡Qué rico apretón de manos sincero, qué rica caricia, qué rico beso de amor –sensual o no– qué sabroso modo de relacionarse!

Durante el tiempo de confinamiento, hemos estado privados de muchísimos de estos momentos. Muy duro es privarse de ellos al final de la vida. Darlos a nuestros seres queridos enfermos y al final, recibirlos de nuestros seres queridos... es vivir humanamente, al modo que nos caracteriza. Privarse de ello es una experiencia de desierto, de impotencia, rabia... A veces, desolación. Mascamos la incomodidad, nos duele.

La privación del contacto en la fragilidad por la pandemia, nos ha hecho experimentar más aún la pobreza. En ocasiones, sentimos que es una experiencia amarga. Porque, ¡qué poder el de la mano, el del contacto corporal!

### Contacto corporal o palabra e imagen

Tocarse es acoger la fragilidad del que sufre. Quizás sea

este el contacto corporal más denso, el más difícil de vivir: el contacto con el enfermo y el que está al final. Violencia, incomodidad, frialdad, intimidad, ternura, terapia, afecto, se dan cita en una mano que sostiene la de un enfermo o la de una persona angustiada. A veces, coger la mano de un enfermo requiere coraje, casi es un gesto de violencia consigo mismo. El contacto nos acerca y nos deja desprotegidos. Nos comunica, pero nos despoja de la máscara que permite la distancia. Nos pone en relación íntima y acogedora y descarga sobre nosotros emociones fuertes: la gran satisfacción de la cercanía y la impotencia ante el sufrimiento ajeno. ¡Pero más duro es no poder hacerlo!

Cuando una persona coge la mano del enfermo, parece como si, por conducción, parte del sufrimiento pasara del enfermo al visitante. Así, el contacto corporal es terapia, sobre todo para quien no puede “curarse”, pero es también fuente de tensión para quien osa romper la barrera que nos separa. Como lo es el silencio, que genera una tensión tan fuerte que no siempre se puede soportar. En tiempos de coronavirus, esta relación, en ocasiones, es también representativa o supletoria o hecha “en nombre de” las familias que no pueden estar presentes.

Apretarse las manos, acariciar, es una experiencia que levanta el ánimo, reconstruye a la persona, sobre todo si en las manos está el corazón. San Camilo de Lelis, experto en la atención a los enfermos, les decía a sus compañeros hace cuatro siglos: “más corazón en esas manos, hermanos”. Es que las manos, el contacto corporal, tienen mucho poder cuando en ellas está puesto el corazón.

¿Quién puede saber lo que ocurre cuando tenemos entre nuestras manos las de un paciente despavorido, o cuando cogemos las de un anciano solo o desorientado? ¿Quién puede cuantificar el valor de un abrazo que se da a quien ha perdido al esposo, cuando siente que lo único que tiene en torno suyo son nuestros brazos? Privados de ello, queda el hilo espiritual de conexión, la dimensión trascendente. Durante la pandemia, todo prohibido. Los contactos reducidos al mínimo, el equilibrio entre silencio, palabra, gesto, proximidad... puestos en jaque.

La experiencia de limitación en los contactos pone de nuevo en valor la importancia de la palabra y la necesidad de la oratoria. Quizás la armonía entre palabra, silencio y gesto, la encuentra quien escucha con el corazón y se regala creativamente al otro como ancla para su tempestad.

## Cambios a largo plazo en los marcadores fisiológicos y de rendimiento cognitivo en la diabetes de tipo 2: El estudio Look AHEAD

Francisco Pérez B<sup>1</sup>, Gabriel Cavada Ch<sup>2</sup>.

### *Clinical Research Article Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study*

**The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020; 105(12): e4779.**

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.

La diabetes tipo 2 (DM2) se presenta en más del 25% de los adultos estadounidenses mayores de 65 años. Se ha descrito que la DM2 duplica el riesgo de deterioro cognitivo y demencia (incluida la enfermedad de Alzheimer) y aumenta considerablemente los costos en atención primaria.

Un gran número de estudios han establecido que mejorar el control glicémico en la DM2, así como la pérdida de peso son favorables en la reducción de eventos adversos tales como los accidentes cardiovasculares, la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía diabética. Esto también ha llevado a pensar que el buen control metabólico y el tratamiento eficaz en la DM2 podría reducir el riesgo de deterioro cognitivo asociado a la DM2.

El presente estudio se enmarca dentro de los más potentes dentro de la literatura en cuanto a la representatividad de su muestra con 1.089 individuos muy bien caracterizados en una intervención de 12 meses y diseñado para evaluar si la mejora del control glicémico, la reducción de peso y la actividad física se asociaban a mayores beneficios cognitivos.

Entre los resultados más destacados se encontró que la mayor mejora en el control glicémico se asoció con mejores puntuaciones cognitivas (glucosa en ayunas y Test de Aprendizaje Verbal Auditivo;  $p=0,0148$ ; glucosa en ayunas y codificación de símbolos por dígitos (DSC);  $p=0,0360$ ; HbA1C y DSC:  $P=0,0477$ ). La pérdida de peso tuvo asociaciones mixtas con las puntuaciones cognitivas (mayor reducción del índice de masa corporal (IMC) y peor prueba de aprendizaje verbal auditiva en general):  $P=0,0053$ ; y una mayor reducción del IMC y mejores puntuaciones del DSC entre los que tenían sobrepeso, pero no eran obesos al inicio del estudio:  $P=0,010$ ). Las asociaciones fueron más fuertes entre quienes tenían sobrepeso (no eran obesos) al inicio del estudio, y entre quienes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) al inicio del estudio.

El estudio concluye que las mejoras en el control glicémico, pero no necesariamente en el peso puede estar asociada a un mejor rendimiento cognitivo posterior. Estas asociaciones pueden diferir según la adiposidad y los antecedentes de ECV.

Los puntos fuertes de este estudio son la amplia cohorte, diversa en fenotipos, la duración de su seguimiento y la evaluación repetida y estandarizada de la función cognitiva.

Dentro de sus limitaciones se detalla la falta de evaluación cognitiva en el momento del reclutamiento inicial, esto por una cuestión de diseño en el proyecto

## Comentario de Literatura destacada

original del año 2001 que no contemplaba estas variables. Sin embargo, los procedimientos de cribado (registro, entrevista conductual) aumentaron la probabilidad de que los inscritos no tuvieran deterioro cognitivo en la línea de base. Los voluntarios de Look AHEAD Study procedían de una comunidad cercana al lugar de la investigación, por lo que sus resultados podrían no generalizarse a otros grupos más abiertos, sin embargo, el ajuste de las covariables para los factores potencialmente confundentes se consideró muy exhaustivo lo que fortalece las conclusiones obtenidas.

### **Análisis estadístico**

El artículo es muy interesante, pues es de interés explicar marcadores sicosociales y estatus cognitivo a través de marcadores hormonales asociados a diabetes tipo II. Generalmente las descripciones y asociaciones de las mediciones psicológicas o cognitivas se hacen asumiendo la normalidad de estas medidas, cuando la mayoría de las veces estas son medidas en escalas de naturaleza ordinal, aunque si las categorías son muchas se podrían asumir como variables

numéricas, y en consecuencia usar correlación de Pearson o análisis de regresión lineal múltiple para asociar estas respuestas a variables explicativas, incluso este artículo muestra dentro de las estadísticas descriptivas promedios y desviaciones estándar. Todo esto estaría justificado, si se explicara que los indicadores cognitivos o psicológicos pueden ser considerados variables continuas y si siguen una distribución Gaussiana, consideración que el artículo no aclara y en consecuencia debe ser asumida, generando un margen de dudas en cuanto a lo apropiado del análisis estadístico.

Un segundo punto, es que toda vez que no se encuentran asociaciones significativas, se debería explicar el por qué no se encuentran. Esto podría ocurrir porque las hipótesis de investigación o de trabajo no cuentan con plausibilidad o no se obtuvo el suficiente tamaño de muestra para probarlas. Dado que este artículo es el análisis de un ensayo clínico aleatorizado, se tendería a pensar que hay hipótesis de investigación formuladas en los objetivos del estudio y la significación estadística no se alcanzó por un tema de tamaño de muestra, pero esto debió quedar explicitado.

## 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](http://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](http://www.icmje.org)

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

Referencias, Tablas y Figuras

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

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: [fperez@inta.uchile.cl](mailto:fperez@inta.uchile.cl) y [revendodiab@soched.cl](mailto: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

## Instrucciones a los autores

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](http://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/](http://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 atinentes 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), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

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

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

### 3.8 Referencias

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

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

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

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

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

- a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque

## Instrucciones a los autores

punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

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

b) Para Capítulos de Libros.

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

c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Med Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) [consultado el 14 de mayo de 2009]. Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

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

en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo de aparición en el texto del trabajo.

### 3.10 Figuras

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

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una

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

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

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

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

### 3.11 Unidades de medida

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

### 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 Conflict of Interest Reporting Form" disponible en la página web [www.icmje.org](http://www.icmje.org), cuya versión en español se puede obtener en [www.soched.cl](http://www.soched.cl). El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

### 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 \_\_\_\_\_

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

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Folículo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm <sup>3</sup>
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 transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

## Abreviaturas

## Instrucciones a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
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		
<b>Abreviaturas de Instituciones</b>			
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.