

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Patrimonio genético del "Chileno",  
su importancia para el análisis de prevalencia  
de patologías.  
pág. 145

### Artículos Originales

Hipoglicemia en el paciente diabético  
hospitalizado.  
pág. 146

Diabetes mellitus secundario a episodio único de  
pancreatitis aguda. Caso clínico y revisión de la  
literatura.  
pág. 151

Reducción de la esteatosis hepática, insulino  
resistencia y pérdida de la defensa antioxidante  
en ratones alimentados con dieta alta en grasa  
suplementados con AGPICL n-3 más aceite de  
oliva extra virgen.  
pág. 154

Efecto del tratamiento prolongado  
con metformina sobre la densidad mineral  
ósea en las mujeres postmenopáusicas  
con diabetes tipo 2.  
pág. 162

### Artículo de Revisión

Trastorno de identidad de género parte I.  
pág. 167

## Summary

### Editorial

Chilean genetic heritage, its role for  
the analysis of pathologies.  
pp. 145

### Original Articles

Hypoglycemia in hospitalized diabetic  
patients.  
pp. 146

Diabetes mellitus after a single  
episode of acute pancreatitis.  
Report of one case.  
pp. 151

Reduction of hepatic steatosis, insulin  
resistance and loss of antioxidant defense  
in high fat diet fed mice supplemented  
with n-3 LCPUFA more extra virgin  
olive oil.  
pp. 154

Effect of long term metformin treatment  
on bone mineral density in postmenopausal  
women with type 2 diabetes.  
pp. 162

### Review Article

Gender identity disorders: definition, etiology,  
epidemiology and role of the endocrinologist  
in their management.  
pp. 167



## **Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)**

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

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

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

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [www.soched.cl](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, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago.

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

### **Suscripciones:**

Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago, Chile.

**Tel:** (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

**Fax:** (56) - 02 - 2753 5556

**E-mail:** [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)

### **Producción**

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.  
Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 2212 63 84

E-mail: [mcristina@editorialiku.cl](mailto:mcristina@editorialiku.cl)

### Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

### Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

### Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

### Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

### Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

### Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dra. Andreína Cattani O. Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Ethel Codner D. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dr. Oscar Contreras O. Dpto. Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dr. Carlos Fardella B. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Cecilia Jhonson P. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dra. Gladys Larenas Y. Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.  
Dr. Claudio Liberman G. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dr. Rodrigo Macaya P. Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dr. Alberto Maiz G. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. Elisa Marusic B. Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.  
Dra. Verónica Mericq G. IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.  
Dr. Fernando Munizaga C. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.  
Dr. Santiago Muzzo B. Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.  
Dr. Pedro Pineda B. Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Dr. José A. Rodríguez P. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dr. José Luis Santos M. Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Dra. María J. Serón-Ferré Lab. Cronobiología Universidad de Chile.  
Dra. Teresa Sir P. Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.  
Dra. Paulina Villaseca D. Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Comité Editorial Asesor Regional

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

### Comité Editorial Asesor Internacional

Dr. Antonio Fontanellas Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.  
Dr. Luis Mauricio Hurtado L. Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides.  
Hospital General de México. D.F. México.  
Dr. Camilo Jiménez Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes  
Hormonales. División de Medicina Interna.  
The University of Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA.  
Dr. José Alfredo Martínez Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.  
Universidad de Navarra, Pamplona. España.  
Dr. Rodolfo Rey Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),  
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,  
Buenos Aires. Argentina.  
Dr. Alfredo Reza Albarrán Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad  
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición  
Salvador 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 2015 - 2016**

### **Presidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

### **Past Presidente**

Dr. Gilberto González V.

### **Vicepresidente**

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

### **Secretario General**

Dr. Iván Solís O.

### **Tesorera**

Dra. Paula Rojas G.

### **Directores**

Dra. Silvia Acuña B.	(Representante Provincia No GES)
Dra. Verónica Araya Q.	(Representante Área Norte)
Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dra. Erika Díaz V.	(Representante Área Occidente)
Dr. José Miguel Domínguez R-T.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Mónica Herrera F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Soledad Hidalgo V.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Alejandro Martínez A.	(Representante Pediatría)
Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)

### **Invitado**

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

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

### **Comité Científico**

### **Comité de Investigación**

### **Comité de Ética**

### **Comité de Socios**

### **Comité de Docencia**

### **Comité de Página Web**

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

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

Tel. (2) 2223 0386 - (2) 2753 5555 Fax (2) 2753 5556

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile.

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Contenido

## Editorial

- Patrimonio genético del “Chileno”, su importancia para el análisis de prevalencia de patologías.  
Francisco Pérez B. 145

## Artículos Originales

- Hipoglicemia en el paciente diabético hospitalizado.  
Javiera Contreras E., Valentina Olmedo P.,  
Paulina Salas C. y Victoria Novik A. 146

- Diabetes mellitus secundario a episodio único de pancreatitis aguda. Caso clínico y revisión de la literatura.  
Patricio Salman M., Carolina Peña V. y María Javiera Pérez E. 151

- Reducción de la esteatosis hepática, insulino resistencia y pérdida de la defensa antioxidante en ratones alimentados con dieta alta en grasa suplementados con AGPICL n-3 más aceite de oliva extra virgen.  
Rodrigo Valenzuela B., María Catalina Hernández-Rodas,  
Cynthia Barrera R., Francisco Pérez B. y Manuel Ruz O. 154

- Efecto del tratamiento prolongado con metformina sobre la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas con diabetes tipo 2.  
Iván Quevedo L., Rene Hameau D. y Consuelo Arroyo Sch. 162

## Artículo de Revisión

- Trastorno de identidad de género. Parte I: Definición, epidemiología, etiología, rol del endocrinólogo en diagnóstico y tratamiento.  
Enzo Devoto C., Alejandro Martínez A. y Lucía Aravena C. 167

## Ética Humanismo y Sociedad

- Hablemos de pederastia.  
José Carlos Bermejo 174

## Comentarios de Bioestadística

- Regresión de Prais-Winsten: Evaluación de tendencias lineales.  
Gabriel Cavada Ch. 176

## Calendario de Cursos, Simposios y Congresos 178

## Noticias 179

## Instrucciones a los Autores 182

## Índice de Autores 2015 190

## Índice de Temas 2015 190

# Content

## Editorial

- Chilean genetic heritage, its role for the analysis of pathologies.  
Francisco Pérez B. 145

## Original Articles

- Hypoglycemia in hospitalized diabetic patients.  
Javiera Contreras E., Valentina Olmedo P.,  
Paulina Salas C. and Victoria Novik A. 146

- Diabetes mellitus after a single episode of acute pancreatitis. Report of one case.  
Patricio Salman M., Carolina Peña V. and María Javiera Pérez E. 151

- Reduction of hepatic steatosis, insulin resistance and loss of antioxidant defense in high fat diet fed mice supplemented with n-3 LCPUFA more extra virgin olive oil.  
Rodrigo Valenzuela B., María Catalina Hernández-Rodas,  
Cynthia Barrera R., Francisco Pérez B. and Manuel Ruz O. 154

- Effect of long term metformin treatment on bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes.  
Iván Quevedo L., Rene Hameau D. and Consuelo Arroyo Sch. 162

## Review Article

- Gender identity disorders: definition, etiology, epidemiology and role of the endocrinologist in their management.  
Enzo Devoto C., Alejandro Martínez A. and Lucía Aravena C. 167

## Ethics, humanism and society

- Talk about pedophilia.  
José Carlos Bermejo 174

## Comments of Biostatistics

- Prais-Winsten regression: lineal trends assessment.  
Gabriel Cavada Ch. 176

## Calendar of courses, Symposia and Meetings 178

## News 179

## Instructions to Authors 182

## Index of Authors 2015 190

## Topic Index 2015 190

## Patrimonio genético del “Chileno”, su importancia para el análisis de prevalencia de patologías

### *Chilean genetic heritage, its role for the analysis of pathologies*

Es muy frecuente encontrar en la literatura científica actual, muchos estudios de aproximación genética y genómica en diversas patologías de alta frecuencia en la población tales como diabetes, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, diversos tipos de cánceres, enfermedad cardiovascular, etcétera. Una de las preguntas más frecuentes que la comunidad científica nacional siempre se pregunta y cuestiona a la hora de analizar estas asociaciones es “el origen étnico de la muestra” y esto se debe fundamentalmente a nuestra estructura poblacional desde los tiempos de la conquista hasta nuestros días.

Describir a la población chilena no ha sido sencillo puesto que Chile previo a la conquista ya era un país con asentamiento de diversos grupos étnicos tanto por la zona norte (aymaras, atacameños y diaguitas), zona centro sur (mapuches y huilliches) y zona sur (onas, chonos, yamanes). Junto con esta estructura étnica ancestral, arriban a Chile esclavos africanos (año 1615) que durante 1695 alcanzan hasta un 28,5% de la población de Santiago. Finalmente, a esta microevolución de la población chilena se suma la inmigración española, italiana, británica, francesa y árabe a comienzos entre 1820 y 1932.

Toda esta historia migracional ha hecho de Chile un país conformado de distintas culturas y de diferente acervo genético. Por tal razón hemos hablado de población mixta chilena, haciendo diferencias en ciertos aspectos, sólo en referencia a los dos grupos étnicos mayoritarios de nuestro país como son la población mapuche y aymara. Hoy en día, gracias al desarrollo de un proyecto FONDEF denominado Chilegenómico liderado por la genetista Dra. Lucía Cifuentes, podemos tener certeza desde el punto de vista molecular de la estructura real de nuestra población a través de los datos de ancestría genética la cual se ha logrado a través de secuenciación genómica completa. Los datos apuntan a un 51% de origen europeo, 44% de origen amerindio (aymara o mapuche) y 3% de origen africano.

Un dato muy relevante de este gran proyecto corresponde a la distribución de la curva de genes analizados a lo largo de Chile, donde se muestra una alta frecuencia de genes amerindios en la zona norte, que desciende a un mínimo en la región metropolitana y que vuelve a subir en el sur. Esta distribución muy particular de genes debiera ser un dato muy relevante a la hora de comparar estudios dentro de nuestro país y en el contexto latinoamericano y mundial.

En la Biomedicina actual, donde todas las disciplinas se entrelazan, el conocer este acervo genético del “Chileno” reconocido ahora con estas cifras como un grupo mestizo, nos permite ser más concretos a la hora de describir a nuestra población y esta relación a veces poco entendible cuando analizamos un estudio europeo que describe una muy buena asociación entre algún marcador genético y una patología, la cual no somos capaces de encontrar cuando analizamos a nuestros pacientes.

Los resultados completos de este proyecto estarán disponibles para todo el público a fines de año con el objetivo de que quienes quieran consultar aspectos específicos de una determinada muestra, encuentren allí información reciente para aplicar en estudios determinadas patologías.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
Editor

## Artículo Original

# Hipoglicemia en el paciente diabético hospitalizado

Javiera Contreras E.<sup>a</sup>, Valentina Olmedo P.<sup>a</sup>, Paulina Salas C.<sup>a</sup> y Victoria Novik A.<sup>1</sup>

## Hypoglycemia in hospitalized diabetic patients

<sup>a</sup>Internas de Medicina, Universidad de Valparaíso  
<sup>1</sup>Endocrinóloga y diabetóloga.  
Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

Fuentes de financiamiento: sin fuentes de financiamiento.  
Conflictos de interés: no reportamos ningún conflicto de interés.

**Correspondencia a:**  
Victoria Novik  
victorianovik@gmail.com

Recibido : 25-08-2015  
Aceptado: 02-10-2015

**Introduction:** Hypoglycaemia occurs frequently in hospitalized diabetic patients and increases inpatient morbidity and mortality. In 60% of cases, it isn't managed properly. The goal of this study was to determine prevalence, treatment, complications and length of hospital stay related to hypoglycaemia with local patients. **Patients and Methods:** This study was designed as a prospective series of cases with diabetic patients, hospitalized in internal medicine and surgical services. **Results:** 105 cases of hypoglycaemia presented in 47 patients, with a mean of  $2,21 \pm 1,68$  episodes per patient. 53,32% of hypoglycaemic episodes presented in surgical patients. The cause was not determined in 49,52% ( $n = 52$ ) of the episodes, and 41,9% ( $n = 44$ ) of them were asymptomatic. 59,57% ( $n = 28$ ) of patients presented complications during their hospital stay, mainly infectious, with no difference between surgical and medical services. Median inpatient stay in the surgical service was of 28 days (RIQ 19-45), and of 16 days (RIQ 11-28) in the internal medicine service. Treatments were modified in 57,45% ( $n = 27$ ) of patients after their first hypoglycaemic episode occurred, 17 in internal medicine service, and 10 in surgical service ( $p = 0,003$ ). **Conclusions:** the majority of patients presented at least two hypoglycaemic events, and only in half of were treatments modified in order to prevent another episode, which is more that reported in literature, particularly in internal medicine service, where diabetologists work. Highlighting the large number of undetermined causes of hypoglycaemia, caused mainly by lack of registry, can lead to the creation of a registry form for these kinds of occurrences in order to successfully prevent more episodes and decrease inpatient stay and complications.

**Key words:** Hypoglycemia, inpatient diabetic, diabetes mellitus.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una comorbilidad frecuente en el paciente hospitalizado en Chile, afectando al 25% de éstos<sup>1</sup>. La American Diabetes Association (ADA) define hipoglicemia en pacientes diabéticos como glicemia menor o igual a 70 mg/dl<sup>2,3</sup>, su incidencia varía entre 3-29%<sup>4</sup>, y recurre en más del 40% de los casos<sup>1</sup>.

Un evento hipoglicémico puede ser espontáneo, como predictor de severidad durante el curso de una enfermedad<sup>4</sup>, mientras que la hipoglicemia de origen iatrogénico se traduce en morbimortalidad intrahospitalaria<sup>5,6</sup>, ésta dependerá directamente del control glicémico que se le indique al paciente. Si bien no se ha podido determinar la meta glicémica para el paciente hospitalizado, controles intensivos (81-108 mg/dl) se asocian a hipoglicemias severas, respecto de un control convencional con metas glicémicas menores a 180 mg/dl (17% vs 4,2%)<sup>7</sup>, mientras

que niveles extremos de glicemia aumentan la mortalidad y efectos clínicos adversos<sup>4,7-10,12,14-18</sup>.

Por el contrario, el logro de los objetivos glicémicos adecuados, mejora resultados como las tasas de morbimortalidad, duración en ventilación mecánica invasiva, necesidad de transfusión y duración de la estadía hospitalaria<sup>11</sup>.

Se ha reconocido gran cantidad de factores de riesgo para el desarrollo de hipoglicemia intrahospitalaria, éstos dependen del paciente, de la alimentación que recibe y de factores propios del equipo de salud. Entre los factores que involucran las características propias del paciente destaca la presencia de enfermedades de base (cáncer, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y enfermedad hepática), edad avanzada, diabetes de larga data, uso de hipoglicemiantes orales, corticoides, quinolonas u otros fármacos<sup>11</sup>, y el mal control metabólico previo. Respecto a factores nutricionales, se incluyen el saltarse comidas y el ayuno, tipo de régimen, la mala coordinación entre la

comida, hemoglucotest y la administración de insulina, malnutrición<sup>1,2,4</sup>, falla en la modificación de la insulina terapia según patrones de glicemia y errores en la escritura o lectura de indicaciones médicas, entre otros<sup>3</sup>, siendo las causas más frecuentes, el no ajustar insulina o la disminución en la ingesta<sup>1</sup>.

Los pilares fundamentales en el manejo de la hipoglicemia son evitar las fluctuaciones marcadas en la glicemia y la recurrencia del episodio<sup>1</sup>. Así, para evitar las hipoglicemias iatrogénicas se debe realizar una historia detallada al ingreso, evaluación con HbA1c, suspensión de hipoglicemiantes orales y evaluación del tratamiento insulínico en base al estado clínico del paciente al momento de la hospitalización. Durante la hospitalización se recomienda monitoreo constante, comunicación entre el equipo de salud acerca de las indicaciones e insulino terapia, aplicación de protocolos ante hipoglicemia, y empleo de un sistema de registro de frecuencia y severidad de éstas<sup>7</sup>.

Además ha observado que las modificaciones al tratamiento insulínico luego de una hipoglicemia es subóptima, el 60% de los pacientes sigue recibiendo la misma dosis de insulina después de 24 h del episodio<sup>18</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar el perfil de los pacientes diabéticos hospitalizados en los Servicios de Cirugía y Medicina de un hospital público, que durante su estadía hospitalaria hayan presentado al menos un episodio de hipoglicemia, evaluar la forma de manejo del evento, modificaciones en las indicaciones médicas, y eventuales consecuencias derivadas de ésta.

## Materiales y Métodos

Estudio longitudinal, prospectivo de series de casos, de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y Cirugía del Hospital Gustavo Frické, Viña del Mar, entre las fechas 10 de marzo y 10 de mayo del año 2014, mayores de 15 años, con el diagnóstico de DM al ingreso o durante la hospitalización, y que hayan presentado al menos un episodio de hipoglicemia objetivado con medición de glicemia capilar durante el periodo estudiado. Se excluyó a todo paciente sin diagnóstico de DM o con diagnóstico dudoso, pacientes con insulinoma u otras patologías que provoquen hipoglicemia.

Se definió hipoglicemia cuando la glicemia capilar y/o venosa fuera < 70 mg%.

Se elaboró un formulario de consentimiento informado con el fin de obtener los datos, a partir de la revisión diaria de fichas clínicas, curvas de enfermería y entrevistas cortas con los pacientes hospitalizados. Así, se registraron variables como edad y sexo, años desde el diagnóstico de DM y tratamiento previo, comorbilidades,

**Tabla 1. Características de la población de pacientes hospitalizados con hipoglicemia**

	Cirugía	Medicina	Total
n	26 (55,32%)	21 (44,68%)	47 (100%)
Edad	Me 71 (RIQ 55-79)	Me 70 (RIQ 58-75)	Me 70 (RIQ 56-77)
Sexo			
- Mujeres	19 (73,07%)	12 (57,14%)	31 (65,96%)
- Hombres	7 (26,92%)	9 (42,86%)	16 (34,04%)
Motivo de hospitalización			
- Cardiológico	0	3 (14,29)	3 (6,52%)
- DM descompensada	0	4 (19,05%)	4 (8,7%)
- Digestivo	5 (19,23%)	1 (4,76%)	6 (13,04%)
- Neurológico	2 (7,69%)	0	2 (4,35%)
- Oncológico	3 (11,54%)	3 (14,29)	6 (13,04%)
- Reumatológico	0	1 (4,76%)	1 (2,17%)
- Sepsis de foco resp	1 (3,85%)	3 (14,29%)	4 (8,7%)
- Sepsis de foco urinario	0	3 (14,29%)	3 (6,52%)
- Sepsis de foco cutáneo	4 (15,38%)	2 (9,52%)	6 (13,04%)
- Vascular	10 (38,46%)	0	10 (21,74%)
- Otros	1 (3,85%)	1 (4,76%)	2 (4,35%)

motivo de hospitalización y tiempo de estadía, control metabólico durante la hospitalización, episodios de hipoglicemia, complicaciones y manejo de ésta. Todas estas variables fueron procesadas y analizadas a través de MS Excel 2007® y Stata 10®.

Se utilizó frecuencia, porcentajes, mediana y rangos intercuartiles para el análisis de variables demográficas y clínicas, también se utilizó estadística no paramétrica, a través de los test de U Mann-Whitney para variables cuantitativas, y el test de  $\chi^2$  para variables cualitativas, predefiniéndose un valor de  $p = 0,05$  como estadísticamente significativo.

## Resultados

La población estudiada estuvo compuesta por 47 pacientes, los datos demográficos se resumen en la Tabla 1. El 65,96% ( $n = 31$ ) fueron mujeres, con una mediana de edad de 70 años (RIQ 56-77), y el 55,32% ( $n = 26$ ) estuvieron hospitalizados en el Servicio de Cirugía. El 95,74% ( $n = 45$ ) de los pacientes eran DM tipo 2, y el 82,98% ( $n = 39$ ) presentó como comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial, seguido por la enfermedad renal crónica (25,53%,  $n = 12$ ). La mediana de los años de DM fue de 10, similar en ambos servicios.

En el Servicio de Cirugía, el motivo de hospitalización más frecuente fue la causa vascular en un 38,46% ( $n = 10$ ), seguida por las causas digestivas en un 19,23% ( $n = 5$ ); en el Servicio de Medicina, DM2 descompensada

## Artículo Original

Tabla 2. Complicaciones intrahospitalarias de pacientes que presentaron hipoglicemias

	Cirugía	Medicina	Total	p
n	56 (53,33%)	49 (46,67%)	105 (100%)	-
Complicaciones hospitalarias				
- No presento complicaciones	8 (30,77%)	11 (52,38%)	19 (40,43%)	0,133**
- Si presento complicaciones	18 (69,23%)	10 (47,62%)	28 (59,57%)	
• Infecciosas	12 (46,15%)	5 (23,81%)	17 (36,17%)	
<i>C. Difficile</i>	6 (23,08%)	1 (4,76%)	7 (14,89%)	
Neutropenia febril	0	2 (9,52%)	2 (4,26%)	
• Quirúrgicas	3 (11,54%)	0	3 (6,38%)	
• Edema pulmonar agudo	0	2 (9,52%)	2 (4,26%)	
• Caso social	0	1 (4,76%)	1 (2,13%)	
• Transfusión	2 (7,69%)	0	2 (4,26%)	
• Ulcera por presión	1 (3,85%)	1 (4,76%)	2 (4,26%)	
• Neurológicas	2 (7,69%)	1 (4,76%)	3 (6,38%)	
• Necesidad de UCI	4 (15,38%)	3 (14,29%)	7 (14,89%)	
Estadía hospitalaria	Me 28 (RIQ 19- 45)	Me 16 (RIQ 11- 28)	Me 24 (RIQ14- 37)	0,01*

\*Test U Mann-Whitney, \*\*Test  $\chi^2$ .

fue la causa más frecuente de hospitalización (19,05%, n = 4) (Tabla 1).

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en un 82,98% (n = 39).

La mediana de años de enfermedad fue de 10 años (RIQ 4,5- 20), y durante la estadía se solicitó evaluación con hemoglobina glicosilada al 8,51% (n = 4) de los pacientes. El 87,23% (n = 41) de los pacientes se encontraba en tratamiento, ya sea con hipoglicemiantes orales, insulina o ambos. La complicación crónica más frecuente asociada a la DM fue la presencia de pie diabético en un 31,91% (n = 15). La neuropatía fue reportada en el 17% de los pacientes (n = 8).

Se pesquisaron 105 episodios de hipoglicemias durante el período estudiado. El 53,33% (n = 56) se pesquisaron en el Servicio de Cirugía, con un promedio de episodios de hipoglicemia por paciente de 2,21 ( $\pm 1,68$ ), 2,15 ( $\pm 1,74$ ) en Cirugía y 2,29 ( $\pm 1,67$ ) en Medicina.

La mayoría de los pacientes no presentaron síntomas (41,9%, n = 44) al momento del episodio, siendo la pesquisa por control en el 69,52% de los casos (n = 73). En el Servicio de Medicina existió aviso al médico del evento en un 51,02% (n = 25), con una diferencia significativa (p = 0,006) respecto del Servicio de Cirugía donde el aviso fue del 35,71% (n = 20). En el 49,52% (n = 52) de los casos, no existió una causa clara del episodio de hipoglicemia, mientras que en el 32,38% (n = 34) se debió a baja ingesta alimentaria.

Para el manejo del evento hipoglicémico, en el 43,81%

de los episodios (n = 46) se utilizó suero glucosado endovenoso, y el 35,24% (n = 37) no recibió tratamiento. En el 43,81% (n = 46) no se tomaron medidas para evitar otra hipoglicemia, existiendo una diferencia significativa entre los dos servicios (p < 0,01), en Cirugía en el 60,71% de los casos (n = 34) no se cambiaron indicaciones posteriores a la hipoglicemia.

Ante el primer o único episodio de hipoglicemia, se realizaron modificaciones al manejo de la diabetes en el 57,45% de los pacientes (n = 27), existiendo una diferencia significativa entre ambos servicios (p = 0,003). La relación entre el manejo luego de un primer o único episodio de hipoglicemia y el número de episodios de hipoglicemia por paciente no fue significativa (p = 0,498).

El 68,57% (n = 72) de los pacientes presentó complicaciones intrahospitalarias, principalmente de origen infeccioso 36,17%, n = 17) sin diferencia significativa entre ambos servicios. Existió una diferencia significativa entre el tiempo de estadía de ambos servicios (p = 0,01) (Tabla 2).

## Discusión

Se observaron más episodios de hipoglicemia en el Servicio de Cirugía, siendo el número de episodios por paciente similar en ambos servicios analizados.

En un poco más de la mitad de los casos, los médicos tomaron medidas para prevenir un nuevo episodio de hipoglicemia, siendo esta conducta más frecuente que lo

observado en la literatura revisada<sup>18</sup>. No obstante, destaca que esta situación se dio más en el Servicio de Medicina que en el de Cirugía, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos. Esta pobre respuesta médica para prevenir un nuevo episodio de hipoglicemia, pudo deberse a una escasa valoración de las implicancias de la hipoglicemia intrahospitalaria como una complicación aguda de la DM o a una inercia terapéutica. Pudo influir también en este resultado la escasa comunicación entre los médicos y los equipos de enfermería, así como, la presencia estable de un Equipo de Endocrinología en el Servicio de Medicina Interna, que realizó visitas semanales a los pacientes diabéticos con mal control metabólico intrahospitalario.

En casi la mitad de los casos, no fue posible identificar en los sistemas de registro utilizados la causa de la hipoglicemia. Dentro de las causas que se pudieron identificar, la principal de ellas tuvo relación con el ayuno o la baja ingesta de alimentos, mientras que la segunda más importante tuvo que ver con la dosis de insulina indicada o administrada. Estas dos situaciones pudieron estar relacionadas con un sistema de registro poco riguroso, así como con la falta de comunicación entre los médicos y los equipos de enfermería. Esta realidad coincide con la literatura consultada, en la que se establece que fallas en la modificación de la insulino terapia según los patrones de glicemia, o errores en la lectura o escritura de las indicaciones médicas influyen en el desarrollo de un evento hipoglicémico<sup>1</sup>.

Las limitaciones de este estudio se relacionaron principalmente con el proceso de recolección de datos. Considerando que las dos herramientas utilizadas fueron la anamnesis y la revisión de fichas clínicas/curvas de enfermería, es importante destacar que no todos los pacientes fueron capaces de contribuir con una anamnesis confiable, ya fuera porque portaban un deterioro cognitivo previo a su hospitalización, o bien, porque dentro de la hospitalización cursaron con un deterioro agudo. Por otro lado, los registros médicos y de enfermería muchas veces se encontraron incompletos, faltando información sobre el manejo o la forma de pesquisa del evento hipoglicémico. En este sentido, debieron asumirse como ciertos algunos datos en relación a lo ya descrito, a partir de la interpretación personal por parte de los investigadores, de los hallazgos en las fichas clínicas/curvas de enfermería.

El breve tiempo de seguimiento de este estudio fue otra de las limitaciones con las que contó, pues determinó, en gran medida, el universo reducido con el que se realizó el análisis estadístico, y a partir del cual se extrajeron las conclusiones.

El 59,6% de los pacientes presentó complicaciones durante la hospitalización, pero éstas no pueden ser adjudicadas al evento hipoglicémico de acuerdo al diseño

del estudio. Sin embargo, nos parece importante recalcar la importancia del adecuado abordaje terapéutico de estos eventos, considerando que la literatura señala que su ocurrencia aumenta los días de hospitalización, la morbilidad y la mortalidad, tanto intrahospitalaria, como a un año del egreso hospitalario<sup>2,3,7</sup>.

Las principales causas de la presencia de hipoglicemia pesquisadas en este estudio son prevenibles en su gran mayoría, de ahí la importancia de tener conciencia del riesgo potencial de ésta, para tomar las precauciones correspondientes.

Parece fundamental generar a futuro instancias de investigación que involucren a otros actores del equipo de salud, especialmente al equipo de enfermería, apuntando a establecer estrategias conjuntas de manejo del paciente diabético con el objetivo de disminuir el número de eventos hipoglicémicos en los pacientes hospitalizados.

En conclusión, en los Servicios clínicos de Medicina Interna y Cirugía del Hospital Dr. Gustavo Fricke, ocurrieron hipoglicemias que en la mayoría de los casos no conllevaron a que los médicos modifiquen su conducta terapéutica para evitar un nuevo episodio. No obstante, existió una diferencia estadísticamente significativa entre ambos servicios, evidenciándose que en el Servicio de Cirugía, fue más frecuente mantener las mismas indicaciones médicas durante las 24 h posteriores al evento hipoglicémico. Creemos que esta conducta puede cambiar, en beneficio de los pacientes diabéticos hospitalizados.

## Referencias

1. Rojas L, Achurra P, Pino F, Ramírez P, Lopetegui M, Sanhueza A LM, et al. 2011. Diagnóstico y manejo de la hipoglicemia en adultos diabéticos hospitalizados: evaluación de competencias en un equipo profesional multidisciplinario de salud. *Rev Med Chile* 139: 848-855.
2. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. 2013. Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr* 60 (9): 517 e1-e18.
3. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. 2013. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 36 (5): 1384-1395.
4. Carey M, Boucai L, Zonszein J. 2013. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep* 13 (1):107-113.
5. D'Ancona G, Bertuzzi F, Sacchi L, Pirone F, Stringi V, Arcadipane A, et al. 2011. Iatrogenic hypoglycemia secondary to tight glucose control is an independent determinant for mortality and cardiac morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 40 (2): 360-366.

## Artículo Original

6. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28 (5): 1245-1249.
7. Eiland L, Goldner W, Drincic A, Desouza C. 2014. Inpatient hypoglycemia: a challenge that must be addressed. *Curr Diab Rep* 14 (1): 445.
8. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. 2009. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 301 (15): 1556-64.
9. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. 2011. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther* 33 (11): 1781-1791.
10. Kuppinger D, Hartl WH. 2013. In search of the perfect glucose concentration for hospitalized patients: a brief review of the meta-analyses. *Nutrition* 29 (5): 708-712.
11. Bellam H, Braithwaite SS. 2010. Hospital hypoglycemia: from observation to action. *Insulin* 5 (1): 16-36.
12. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. 2009. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 32 (7): 1153-1157.
13. Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran P, Hemming K, Coleman JJ. 2012. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med* 29 (12): e445-e448.
14. Khalid JM, Raluy-Callado M, Curtis BH, Boye KS, Maguire A, Reaney M. 2014. Rates and risk of hospitalisation among patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database linked to English Hospital Episode Statistics. *International Journal of Clinical Practice* 68 (1): 40-48.
15. Jonsson L, Bolinder B, Lundkvist J. 2006. Cost of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes in Sweden. *Value Health* 9 (3): 193-198.
16. Gilet H, Gruenberger JB, Bader G, Viala-Danten M. 2012. Demonstrating the burden of hypoglycemia on patients quality of life in diabetes clinical trials: measurement considerations for hypoglycemia. *Value Health* 15 (8): 1036-1041.
17. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. 2011. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value Health* 14 (5): 665-671.
18. Garg R, Bhutani H, Jarry A, Pendergrass M. 2007. Provider response to insulin-induced hypoglycemia in hospitalized patients. *J Hosp Med* 2 (4): 258-60.

# Diabetes mellitus secundario a episodio único de pancreatitis aguda. Caso clínico y revisión de la literatura

Patricio Salman M.<sup>1</sup>, Carolina Peña V.<sup>2</sup> y María Javiera Pérez E.<sup>2</sup>

## Diabetes mellitus after a single episode of acute pancreatitis. Report of one case

*Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases is classified as type 3C and it can appear after a single episode of acute pancreatitis. We report a 25 years old female with a family history of diabetes. She was admitted to the hospital due to an acute pancreatitis of biliary origin. She received parenteral nutrition and required up to 82 units of insulin per day to maintain blood glucose levels. A CT scan showed a pseudocyst. A percutaneous drainage, followed by necrotic tissue debridement were performed. She was discharged two months after admission requiring insulin to maintain metabolic control.*

**Key words:** Pancreatic diseases, pancreatitis diabetes.

<sup>1</sup>Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

<sup>2</sup>Residente de Medicina Interna del Departamento de Medicina Interna de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Sin financiamiento. Sin conflicto de interés.

### Correspondencia a:

Patricio Salman Mardones  
Profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.  
Víctor Lamas 1290, Barrio Universitario, Concepción.  
Teléfono: (041) 2204921.  
E mail: psalman@udec.cl

Recibido: 29-05-2015

Aceptado: 28-08-2015

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) que se manifiesta posterior a un episodio de pancreatitis aguda (PA) no ha sido del todo estudiada ni caracterizada en la literatura. A partir de un caso clínico describimos esta patología intentando reforzar la necesidad de evaluar el perfil glicémico de los pacientes que sufren un episodio de PA.

## Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 25 años. Sin antecedentes mórbidos previos, con un único embarazo, sin diabetes gestacional. Madre y abuela paterna diabéticas. Ingresa al Hospital Regional de Concepción por cuadro de dolor abdominal y vómitos de 24 h de evolución. Dentro de sus exámenes iniciales destaca lipasa 1918 U/L (VN: 8-78 U/L) y amilasa 1.158 U/L (VN: 25-125). Ecografía abdominal: colelitiasis sin dilatación vía biliar. TAC abdomen pancreatitis aguda Balthazar C con 50% de necrosis. A partir de las 48 h la paciente presenta hiperglicemias man-

tenidas mayores a 200 mg/dl estando en ayuno. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) solicitada fue de 5,2%. Se inicia nutrición parenteral una semana más tarde debido a íleo intestinal que impidió nutrición enteral requiriendo hasta 82 U de insulina cristalina en bolsa de nutrición. TAC abdomen de control informa extensa necrosis pancreática con escaso remanente de parénquima con reemplazo casi en totalidad por imagen de densidad quística (15 x 5 cm). Dos semanas más tarde se inicia nutrición enteral requiriendo inicio de doble dosis de insulina NPH hasta un total de 86 U al día. Dada evolución tórpida, requirió drenaje percutáneo y necrosectomía posterior. Tras dos meses de hospitalización persistió con hiperglicemias y con requerimientos de insulina. Se decidió alta con esquema de insulina basal prandial con controles posteriores en policlínico de endocrinología con adecuado control metabólico.

## Discusión

La DM secundaria a patología pancreática se clasifica como DM tipo 3c según la ADA y la OMS<sup>1,2</sup>. Las enfer-

## Artículo Original

medades del páncreas exocrino dentro de esta clasificación incluyen condiciones tales como pancreatitis aguda o crónica de cualquier etiología, hemocromatosis, fibrosis quística, trauma, pancreatitis fibrocalculosa, agenesia y cáncer pancreático. Alrededor de un 80% son secundarias a pancreatitis crónica<sup>3</sup>. La prevalencia de DM tipo 3c no es bien conocida; estudios antiguos describen que representa el 0,5-1,15% de todos los pacientes diabéticos<sup>4</sup> y estudios más recientes describen 5-10% de prevalencia<sup>5-6</sup>. Específicamente respecto a la DM secundaria a un episodio de pancreatitis aguda (PA) su literatura es escasa, limitada principalmente a reportes de casos y trabajos pequeños.

En la PA la hiperglicemia es una característica temprana que se ha usado en modelos predictivos<sup>7-8</sup>. Generalmente es considerada un fenómeno transitorio que se resuelve completamente en casi todos los pacientes. No existe información suficiente en relación a los fenómenos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de DM posterior a un primer episodio de PA. No obstante, la pérdida de células beta pancreáticas debido a necrosis con o sin cirugía es considerada la principal causa de esta condición; de hecho, un estudio considera a la cirugía de la pancreatitis como el hecho más relevante<sup>9</sup>. Por otro lado, llama la atención que en la mayoría de los estudios recientes, gran parte de los pacientes que evolucionan con DM tuvieron menos del 30% de necrosis y se manejaron de forma conservadora, lo que contrasta con la explicación fisiopatológica inicial<sup>10</sup>. Este hecho sugiere que el desarrollo de DM es multifactorial, donde podrían tener un rol la autoinmunidad, los cambios estructurales y funcionales pancreáticos y las alteraciones metabólicas previas a la pancreatitis, siendo la obesidad y la hipertrigliceridemia factores de riesgo independientes para su aparición<sup>10,11</sup>.

Los datos de la prevalencia de la prediabetes y diabetes diagnosticadas posterior a un episodio de PA son conflictivos. Algunos reportes sugieren que la homeostasis de la glucosa se recupera completamente<sup>12</sup> mientras que otros demuestran que las alteraciones son persistentes en una proporción importante de pacientes<sup>13,14</sup>. De acuerdo a varios estudios en pacientes con PA entre un 2-86% (23%) desarrollan alteraciones del páncreas exocrino y un 7-90% (23%) endocrinas. Esta amplia variabilidad se debería a los distintos criterios diagnósticos utilizados para DM, al corto seguimiento de los pacientes, a la inclusión de episodios de pancreatitis de distinta gravedad y porque muchos estudios se realizaron en pacientes con PA necrotizante sometidos a resecciones pancreáticas variables<sup>10,15</sup>.

Un estudio reciente de 2010 que incluyó 40 pacientes con PA necrotizante no operados, con un largo se-

guimiento (media 180 meses), concluyó que la función pancreática endocrina se recuperaba casi completamente en la mayoría de los pacientes, siendo la cirugía un factor que aumentaba la prevalencia de diabetes y no sólo la gravedad de la pancreatitis<sup>15</sup>. Por otro lado, el año 2014 se publicó a nuestro entender el único metaanálisis que evalúa las disglucemias posterior a un episodio único de PA; un 40% de los pacientes presentaron DM y/o prediabetes y cerca de un 25% fueron catalogados como diabéticos, 70% de ellos requirieron insulina en forma permanente. Además la severidad de la pancreatitis pareció tener un limitado rol en la aparición de las mismas. Los pacientes con una PA grave presentaron una mínima mayor prevalencia de prediabetes (20%) y de DM (30%) en comparación a las PA leves<sup>10</sup>. Cabe destacar la alta heterogeneidad entre los estudios de este metaanálisis.

En relación al tratamiento de la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas, clásicamente se describe una patología de difícil control debido a la pérdida de las hormonas contrareguladoras de la insulina (glucagón, somatostatina) y a la absorción irregular de nutrientes secundaria a insuficiencia exocrina<sup>16</sup>. En contraste, un estudio británico reciente demostró que no existía diferencia estadísticamente significativa en el promedio de HbA1c entre los pacientes pancreatectomizados (8,1%) vs población diabética general (8,2%), ni tampoco mayor número de hipoglicemias<sup>17</sup>.

No existe guía actual específica de tratamiento en DM post PA, ya que muy pocos estudios han explorado este tema. El uso de análogos de incretina debe ser evitado por su asociación con el aumento del riesgo de pancreatitis aguda, situación todavía controversial<sup>16</sup>. Considerando la pérdida de masa de células beta, debiera considerarse a la insulina como tratamiento de elección, y en aquellos casos de requerirla el esquema más idóneo correspondería al esquema basal prandial. Al igual que otros tipos de DM el tratamiento debe incluir la modificación de estilos de vida (baja de peso cuando sea pertinente, dieta y ejercicio físico regular) además de un reemplazo enzimático adecuado que permita atenuar los síntomas clínicos de la esteatorrea y prevenir la malnutrición cuando sea necesario<sup>16</sup>. Las metas de control glicémico deberían ser las mismas que la de la población diabética en general.

En resumen, presentamos el caso de una paciente joven que presentó cuadro de PA grave, cuya evolución se asoció a la aparición de DM donde el manejo fue realizado con insulina, en un esquema intensificado basal prandial. Considerando que la PA es una patología frecuente, debe realizarse una pesquisa dirigida de esta complicación y se enfatiza que se necesitan más estudios para aclarar su fisiopatología y mejor tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. 2003. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26: 5-20.
2. American Diabetes Association. 2011. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34: 62-69.
3. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. 2012. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 28: 338-342.
4. Ganda O. 1994. Secondary forms of diabetes. En: Kahn CR, Weir GC, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. New York: Lea & Febiger 300-316.
5. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, Alberti KG. 1986. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet* 1: 1135-1138.
6. Mohan V, Pitchumoni C. 1998. Tropical chronic pancreatitis. En: Beger HG, editor. *The pancreas*. London: Blackwell Science 688-697.
7. Petrov MS. 2011. Predicting the severity of acute pancreatitis: choose the right horse before hitching the cart. *Dig Dis Sci* 56: 3402-3404.
8. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. 2010. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 139: 813-820.
9. Eriksson J, Doepel M, Widen E, Halme L, Ekstrand A, Groop L, et al. 1992. Pancreatic surgery, not pancreatitis, is the primary cause of diabetes after acute fulminant pancreatitis. *Gut* 33: 843-847.
10. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, et al. 2014. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 63: 818-831.
11. Petrov MS. 2013. Abdominal fat: a key player in metabolic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 108: 140-142.
12. Ibars EP, Sánchez de Rojas EA, Quereda LA, et al. 2002. Pancreatic function after acute biliary pancreatitis: does it change? *World J Surg* 26: 479-486.
13. Malecka-Panas E, Gasiorowska A, Kropiwnicka A, et al. 2002. Endocrine pancreatic function in patients after acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 49: 1707-1712.
14. Boreham B, Ammori BJ. 2003. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function inpatients with acute pancreatitis: Correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatology* 3: 303-308.
15. Uomo G, Gallucci F, Madrid E, Miraglia S, Manes G, Rabitti P. 2010. Pancreatic functional impairment following acute necrotizing pancreatitis: Long-term outcome of a non-surgically treated series. *Digestive and Liver Disease* 42: 149-152.
16. Ewald N, Bretzel R. 2013. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) Are we neglecting an important disease? *European Journal of Internal Medicine* 24: 203-206.
17. Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels J, Bramhall S, et al. 2006. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig Liver Dis* 38: 415-419.

## Artículo Original

# Reducción de la esteatosis hepática, insulino resistencia y pérdida de la defensa antioxidante en ratones alimentados con dieta alta en grasa suplementados con AGPICL n-3 más aceite de oliva extra virgen

Rodrigo Valenzuela B.<sup>1</sup>, María Catalina Hernández-Rodas<sup>1</sup>, Cynthia Barrera R.<sup>1</sup>, Francisco Pérez B.<sup>1</sup> y Manuel Ruz O<sup>1</sup>.

## Reduction of hepatic steatosis, insulin resistance and loss of antioxidant defense in high fat diet fed mice supplemented with n-3 LCPUFA more extra virgin olive oil

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

### Correspondencia a:

Independencia, Santiago, Chile.  
Casilla 1227  
Teléfono: 56-2-29786014  
Fax: 56-2-29786182  
E mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Recibido: 01-07-2015  
Aceptado: 01-09-2015

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is directly associated with insulin resistance and oxidative stress. In NAFLD is established a reduction in n-3 LCPUFA (EPA + DHA) levels and hepatic activity of transcription factor PPAR- $\alpha$ . EPA and DHA inhibit lipogenesis and stimulate fatty acid oxidation in the liver. Extra virgin olive oil (EVOO) has important antioxidant properties. This study evaluated the prevention of insulin resistance and prevention of depletion of hepatic antioxidant defense in C57BL/6J mice fed high-fat diet (HFD), supplemented with n-3 LCPUFA plus EVOO. HFD generated insulin resistance and hepatic steatosis, together with significant reduction in i) n-3 LCPUFA hepatic levels, ii) DNA binding activity of PPAR- $\alpha$ , iii) activity of antioxidant enzymes (catalase and superoxide dismutase), respect to control group (fed with control diet). Supplementation with n-3 LCPUFA plus EVOO prevent development insulin resistance and attenuate increased of fat in liver ( $p < 0.05$ ), together with a normalization of i) DNA binding activity of PPAR- $\alpha$ , ii) activity of antioxidant enzymes (catalase and superoxide dismutase) and iii) reducing depletion of n-3 LCPUFA levels in liver tissue, compared to the control group ( $p < 0.05$ ). Supplementation with n-3 LCPUFA plus EVOO reduced hepatic steatosis and prevent development of insulin resistance, along with preserving the antioxidant defense in liver. Projecting the use of this mixture of AGPICL n-3 plus EVOO as a potential treatment of NAFLD.*

**Key words:** Liver steatosis, insulin resistance, antioxidant enzymes, n-3 LCPUFA (EPA + DHA), extra virgin olive oil.

### Introducción

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) se caracteriza por la acumulación anormal (superior al 5% del peso total del hígado) de triacilglicéridos (TAG) en el tejido hepático en ausencia de un consumo mayor a 20 g de alcohol/día, fenómeno conocido como esteatosis, el cual si va acompañado de inflamación puede evolucionar a esteatohepatitis no alcohólico, fibrosis y cirrosis hepática<sup>1</sup>. En sujetos obesos, la incidencia de EHGNA alcanza entre un 60-90%, la es-

teatohepatitis un 20-25% y la cirrosis hepática un 2-8%<sup>2</sup>. La resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación serían factores desencadenantes de la enfermedad<sup>3</sup>, y por este motivo la EHGNA puede ser considerada como la manifestación hepática del síndrome metabólico, siendo su incremento directamente vinculado a una mayor prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2<sup>4</sup>. En la EHGNA se generan importantes alteraciones del metabolismo hepático, favoreciendo la lipogénesis de *novo* e inhibiendo tanto la oxidación como exportación de ácidos grasos desde el hígado a otros órganos<sup>5</sup>. Además, en aso-

ciación con la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación, se observa una significativa y drástica disminución en los niveles hepáticos de ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de cadena larga n-3 (AGPICL n-3), específicamente el ácido eicosapentaenoico (C20:5 n-3, EPA) y ácido docosahexaenoico (C22:6 n-3, DHA)<sup>6</sup>. El agotamiento de los AGPICL n-3 y la disminución en la actividad del factor de transcripción PPAR- $\alpha$  (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor alpha) pueden jugar un papel fundamental en el aumento de la capacidad de unión al ADN de los factores de transcripción pro-inflamatorios NF- $\kappa$ B (del inglés nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) y AP-1 (del inglés activator protein 1), lo que constituiría uno de los mecanismos más importantes para la progresión de la esteatosis a la esteatohepatitis<sup>7</sup>.

El EPA y el DHA, presentan diversas propiedades fisiológicas para el organismo, el DHA tiene un rol fundamental en el desarrollo cerebral y visual<sup>8</sup>, mientras que el EPA tiene un importante efecto cardio-protector, siendo incluso considerado como una alternativa no farmacológica para la prevención y/o tratamiento de las enfermedades cardiovasculares<sup>9</sup>. Además, estos ácidos grasos son capaces de estimular la lipólisis, inhibir la lipogénesis y la inflamación a nivel hepático<sup>10</sup>. Antecedentes que permiten plantear la posibilidad de utilizar estos ácidos grasos como un tratamiento nutricional específico para la EHGA; sin embargo, las dosis necesarias de EPA + DHA para lograr un efecto significativo en humanos podrían generar potenciales efectos secundarios adversos, particularmente un aumento en el estrés oxidativo<sup>11,12</sup>.

El aceite de oliva extra virgen (AOEV) tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias<sup>13,14</sup>, beneficios atribuidos al alto contenido de vitamina E y de polifenoles, particularmente el hidroxitirosol (HT) y otros fenoles tales como: tirosol, oleuropeína aglicona y oleocantal, todos presentes en cantidades variables en el AOEV<sup>14-16</sup>. Respecto a las propiedades antioxidantes del AOEV, los compuestos fenólicos presentes en éste ejercerían un efecto protector frente al estrés oxidativo, previniendo especialmente la lipoperoxidación y el daño oxidativo del ADN<sup>14</sup>. Considerando estos antecedentes, el presente trabajo tiene por objetivo evaluar el efecto protector de un protocolo combinado de AGPICL n-3 (EPA+DHA) más AOEV frente a la esteatosis hepática, insulino resistencia y pérdida de la defensa antioxidante hepática inducida por dieta alta en grasa en ratones.

## Material y Métodos

### Animales, dietas y suplementación dietaria

Ratones machos C57/6J (12-14 g) obtenidos desde el Bioterio Central de la Facultad de Medicina de la Universi-

dad de Chile, fueron asignados al azar en cada grupo experimental. Siendo separados según dieta y tipo de suplementación que recibieron. Utilizándose una dieta control (DC) (Research Diet INC, Rodent Diet, Product data D12450B, USA.) que aportaba (expresado como % de las calorías totales) un 10% de grasa, 20% de proteína y 70% de hidratos de carbono, con un valor calórico de 3,85 Kcal/g, libre de EPA y DHA, que contenía 0,7 g de ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3 n-3, ALA) (ALA)/100 g de dieta. La dieta alta en grasa (DAG) (Research Diet INC, Rodent Diet, Product data D12492, USA) aportaba un 60% de grasa, 20% de proteína y 20% de hidratos de carbono, con un valor calórico de 5,24 Kcal/g, libre de EPA y DHA, y con un aporte de 0,7 g de ALA. Los animales consumieron agua y dieta *ad libitum*, sometidos a ciclos de luz y oscuridad por 12 h cada uno, en un período de 12 semanas. Durante todo ese tiempo los animales recibieron una suplementación dietaria (vía oral) de EPA (67 mg/kg de EPA) + DHA (33 mg/kg de DHA) (100 mg/kg/día) (UP-Ultra Omega-3, New Science, Chile) o AOEV (100 mg/kg/día) (IV región de Coquimbo, Chile). Los grupos controles recibieron en cantidades iso-volumétricas una solución salina según el grupo experimental al que fueron asignados. Conformándose ocho grupos experimentales: a) DC; b) DC + AGPICL n-3; c) DC +AOEV; d) DC + (AGPICL n-3 + AOEV); e) DAG; f) DAG + AGPICL n-3; g) DAG + AOEV y h) DAG + (AGPICL n-3 + AOEV). Controlándose semanalmente el peso corporal y la ingesta dietaria. Al finalizar las 12 semanas de intervención los animales se mantuvieron en ayunas (6-8 h), siendo anestesiados con ketamina y xilacina (150 y 10 mg/kg, respectivamente), obteniéndose la muestra de sangre mediante punción cardíaca para determinar los niveles de glucosa e insulina. Las muestras de hígado se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y fueron almacenadas a -80°C, para la posterior cuantificación de grasa hepática total y determinación de la composición de ácidos grasos. Todos los protocolos y procedimientos realizados en los animales cumplieron con la guía para el cuidado y uso de animales (National Academy of Sciences, NIH Publication 6-23, revised 1985) y fueron aprobados por el comité de bioética de investigación en animales de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (CBA #0630 FMUCH).

### Determinación de parámetros metabólicos y contenido de lípidos hepáticos

La glucosa en sangre (mM) se determinó usando un kit específico (Wiener Lab, Argentina). La insulina sérica ( $\mu$ U/mL) se determinó utilizando un kit ultra-sensible (Mercodia, Uppsala, Suecia) acorde a las instrucciones del fabricante. La insulino resistencia fue estimada por el método "homeostasis model assessment method" (HOMA) [insulina en ayunas ( $\mu$ U/mL)  $\times$  glucosa en ayu-

## Artículo Original

nas (mM)/22,5]<sup>17</sup>. La grasa hepática total se determinó mediante el método descrito por Bligh y Dyer<sup>18</sup>, y el contenido hepático de TAG se evaluó utilizando un kit comercial específico (Wiener Lab, Argentina).

### **Determinación del perfil de ácidos grasos hepáticos totales**

La extracción total de los lípidos hepáticos totales se realizó de acuerdo a la metodología descrita por Bligh y Dyer<sup>17</sup>, las muestras de hígado (200 mg de tejido) fueron homogeneizadas en un ambiente frío (hielo) utilizando un homogeneizador Utraturax (Janke & Kunkel, Stufen, Germany) en tubos de vidrio, con una solución de metanol/cloroformo (2:1 v/v) que contenía 0,01% de butilhidroxitolueno (BHT) como antioxidante. Logrando un volumen de 1 mL de producto homogeneizado, adicionado H<sub>2</sub>O bidestilada (3 mL) y cloruro de magnesio 0,5 N (1 mL) hasta alcanzar 5 mL de solución final. Posteriormente se obtuvo todo el cloroformo (fracción oleosa) y mediante extracción de solvente con nitrógeno gaseoso se logró obtener el contenido total de grasa hepática (TAG, mono y di-acilglicéridos, fosfolípidos, ácidos grasos libres, colesterol esterificado y libre) (mg grasa/100 mg hígado). Luego se prepararon los esteres metílicos de ácidos grasos (EMAG) de acuerdo a la metodología descrita por Morrison y Smith<sup>19</sup>, mediante hidrólisis alcalina y ácida, utilizando trifluoruro de boro al 12% en metanol e hidróxido de sodio en metanol 0,5N. Los EMAG fueron extraídos y recolectados con hexano (0,5 mL) para ser cuantificados mediante cromatografía gas-líquida en un equipo Agilen Hewlett-Packard (modelo 7890A, CA, USA) usando una columna capilar (Agilent HP-88, 100 m x 0,250 mm; I.D. 0,25 µm) con detector de ionización en llama (FID). La temperatura fue programada desde 140 a 220°C, con 3°C/min y con un tiempo final de 5 min. La temperatura del detector y el inyector fue de 250°C; utilizándose hidrógeno como gas de arrastre. Los ácidos grasos fueron identificados mediante comparación de sus tiempos de retención, utilizando como estándar interno el ácido graso C23:0 (Nu-Chek Prep Inc, Elysian MN, USA) con aquellos estándares individuales a través de integración computarizada en un equipo Hewlett-Packard Chemstation (Palo Alto, CA, USA).

### **Determinación de la actividad de unión al DNA de PPAR-α**

Los extractos de proteínas nucleares se obtuvieron utilizando un kit comercial de extracción (Cayman Chemical Company, Item N° 10011223, Ann Arbor, MI, USA) y luego se realizó un ELISA utilizando un kit específico (Cayman Chemical Company, Item N° 10006915, Ann Arbor, MI, USA). Los resultados se expresaron como porcentaje de unión de PPAR-α al ADN nuclear respecto a un control positivo.

### **Determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa y superóxido dismutasa**

Las muestras de hígado fueron homogeneizadas en un buffer fosfato que contenía 1 mmol de EDTA y 250 mmol de sacarosa. Luego de una centrifugación por 10 min (750 rpm a 4°C), se utilizó una alícuota del sobrenadante para la determinación de la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y catalasa. La actividad de la catalasa se midió mediante la metodología descrita por Lück<sup>20</sup>. Definiéndose una unidad de enzima como la cantidad de enzima que libera la mitad de peróxido de hidrógeno a partir de una solución de peróxido de hidrógeno en 100 s a 25°C. La evaluación cuantitativa de la actividad de la SOD se realizó utilizando un kit comercial (Cayman Chemical Company, Item N° 706002, Ann Arbor, MI, USA) de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

### **Análisis estadístico**

Los resultados finales se expresaron como promedios ± error estándar de la media para 9-12 animales por grupo experimental. La evaluación de la distribución normal de los datos se realizó mediante test Shapiro wilk. Las diferencias entre los grupos experimentales, se evaluaron mediante ANOVA unifactorial, seguido del test de Newman Keuls. (GraphPad Prisma versión 6.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.), con un límite de confianza de 5% (p < 0,05).

## Resultados

### **La suplementación con AGPICL n-3 más AOEV reduce el incremento de peso del tejido adiposo visceral y la acumulación de grasa en hígado inducida por DAG**

Los animales de los diferentes grupos experimentales no presentaron diferencias (p < 0,05) en el peso inicial, no obstante, a las 12 semanas de intervención, los ratones alimentados con DAG (con o sin suplementación) presentaron un incremento significativo de peso corporal respecto a los animales alimentados con DC (Tabla 1A). El peso del hígado no presentó diferencias (p < 0,05) entre los grupos experimentales. El peso del tejido adiposo visceral aumentó significativamente en los animales que recibieron DAG, pero en aquellos que fueron suplementados con AGPICL n-3 este incremento fue menor (p < 0,05), respecto a los no suplementados con este tipo de ácidos grasos (Tabla 1A). La DAG generó un incremento (p < 0,05) en el contenido de grasa hepática total y en los TAG hepáticos (Tabla 1B). La suplementación con AGPICL n-3 más AOEV en los ratones alimentados con DAG generó un menor incremento en estos parámetros de

**Tabla 1. Parámetros generales y bioquímicos en los ratones alimentados con DC o DAG sometidos a suplementación dietaria con AGPICL n-3, AOEV o AGPICL n-3 + AOEV**

	Grupos experimentales							
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)
<b>A. Parámetros generales</b>								
Peso inicial (g)	13,4 ± 0,5	13,2 ± 0,3	13,6 ± 0,4	13,5 ± 0,4	13,6 ± 0,6	13,9 ± 0,6	14,1 ± 0,5	13,8 ± 0,5
Peso final (g)	28,2 ± 1,4 e,f,g,h	27,8 ± 1,3 e,f,g,h	27,3 ± 1,7 e,f,g,h	26,8 ± 1,2 e,f,g,h	38,7 ± 0,8 a,b,c,d	38,6 ± 1,4 a,b,c,d	38,3 ± 0,6 a,b,c,d	37,5 ± 0,8 a,b,c,d
Peso hígado (g)	0,99 ± 0,2	0,98 ± 0,2	1,01 ± 0,1	0,98 ± 0,1	1,06 ± 0,2	1,16 ± 0,2	1,10 ± 0,2	1,08 ± 0,1
Peso tejido adiposo (g)	1,09 ± 0,1 e,f,g,h	1,07 ± 0,1 e,f,g,h	1,09 ± 0,1 e,f,g,h	1,08 ± 0,2 e,f,g,h	3,92 ± 0,3 a,b,c,d,f,h	2,92 ± 0,2 a,b,c,d,e,g	3,75 ± 0,2 a,b,c,d,f,h	2,25 ± 0,2 a,b,c,d,e,g
<b>B. Parámetros hepáticos</b>								
Grasa total (mg/g hígado)	34,6 ± 4,7 e,f,g,h	29,7 ± 2,3 e,f,g,h	31,5 ± 2,0 e,f,g,h	29,4 ± 3,6 e,f,g,h	103,1 ± 3,5 a,b,c,d,f,g,h	85,3 ± 5,8 a,b,c,d,e,h	82,7 ± 9,8 a,b,c,d,e,h	43,10 ± 4,8 a,b,c,d,e,f,g
TAG (mg/g hígado)	30,5 ± 2,3 e,f,g,h	26,5 ± 2,5 e,f,g,h	26,2 ± 2,5 e,f,g,h	26,9 ± 2,4 e,f,g,h	95,9 ± 6,9 a,b,c,d,f,g,h	74,9 ± 10,5 a,b,c,d,e,h	78,5 ± 8,7 a,b,c,d,e,h	38,0 ± 3,2 a,b,c,d,e,f,g
<b>C. Insulino resistencia</b>								
Glicemia (mg/dL)	124,5 ± 13,2 e,f,g	104,5 ± 10,5 e,f,g,h	110,2 ± 12,3 e,f,g,h	106,3 ± 14,2 e,f,g,h	230,1 ± 30,5 a,b,c,d	184,5 ± 20,5 a,b,c,d	221,3 ± 21,5 a,b,c,d	146,4 ± 10,0 b,c,d,e,f,g
Insulinemia (unidades/dL)	5,55 ± 0,84 e,f,g	5,20 ± 0,65 e,f,g	5,20 ± 0,74 e,f,g	5,19 ± 0,59 e,f,g	14,80 ± 1,95 a,b,c,d,f,g,h	11,02 ± 1,25 a,b,c,d,e,h	12,50 ± 1,68 a,b,c,d,e,h	5,45 ± 0,74 e,f,g
HOMA	1,24 ± 0,1 e,f,g	1,21 ± 0,1 e,f,g	1,17 ± 0,1 e,f,g	1,15 ± 0,1 e,f,g	8,15 ± 0,8 a,b,c,d,h	6,15 ± 0,5 a,b,c,d,h	7,21 ± 0,5 a,b,c,d,h	1,31 ± 0,1 e,f,g

Grupos experimentales: DC<sup>(a)</sup>; DC+(EPA+DHA)<sup>(b)</sup>; DC+AOEV<sup>(c)</sup>; DC+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(d)</sup>; DAG<sup>(e)</sup>; DAG+ (EPA+DHA)<sup>(f)</sup>; DAG+AOEV<sup>(g)</sup>; DAG+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(h)</sup>. Los valores corresponden al promedio ± DSM para 8-10 animales por grupo. La significancia de las diferencias entre los valores promedio de los animales controles y los tratados ( $p < 0,05$ ; Anova unifactorial seguido de test de Newman-Keuls) se indica con las letras de los respectivos grupos.

esteatosis hepática, comparados con el grupo alimentado con DC. No obstante, dicha suplementación, no logró normalizar los niveles de grasa total y TAG hepáticos respecto al grupo control (Tabla 1B).

### La suplementación con AGPICL n-3 más AOEV previene la insulino resistencia generada por DAG

Los animales que recibieron DAG presentaron un incremento significativo en la glicemia, insulinemia y HOMA respecto al grupo control, mientras que la suplementación con AGPICL n-3 más AOEV logró normalizar los parámetros evaluados (Tabla 1C). Siendo interesante destacar que la suplementación en forma separada de AGPICL n-3 o AOEV en aquellos ratones alimentados con DAG no redujo ( $p < 0,05$ ) las alteraciones en dichos parámetros, comparados con los animales que recibieron DC (Tabla 1C).

### Efectos de la suplementación con AGPICL n-3 más AOEV en el perfil de ácidos grasos hepáticos totales en los ratones alimentados con DAG o DC

Los animales alimentados con DAG presentaron un incremento ( $p < 0,05$ ) en los niveles hepáticos de ácidos

grasos saturados (AGS), ácido palmítico (C16:0) y en la relación AGPICL n-6/n-3, observándose además una reducción ( $p < 0,05$ ) en los niveles de AGPI, AGPICL n-6, AGPICL n-3, ácido linoleico (C18:2 n-6, AL), ácido alfa-linolénico (C18:3 n-3, ALA), ácido araquidónico (C20:4 n-6, AA), EPA y DHA (Tabla 2). Mientras que en el grupo alimentado con DAG suplementado con AGPICL n-3 más AOEV se observó una normalización en los niveles hepáticos de AGS, ácido palmítico, ALA, respecto al grupo control. Sin embargo, dicha suplementación no logró normalizar los niveles hepáticos de los AGPI, AGPICL n-6, AGPICL n-3, AA, EPA y DHA (Tabla 2).

### Normalización de la actividad de unión de PPAR- $\alpha$ al ADN en ratones alimentados con DAG luego de la suplementación con AGPICL n-3 más AOEV

En los ratones alimentados con DAG se observó una reducción ( $p < 0,05$ ) en la actividad de unión de PPAR- $\alpha$  al ADN respecto al grupo alimentado con DC. A su vez el grupo alimentado con AGPICL n-3 más AOEV logró normalizar la actividad de unión de PPAR- $\alpha$  al ADN (Figura 1). Además, en los grupos alimentados con DC y suplementados con AGPICL n-3 (grupo b y d) se observó un incremento en la actividad de unión de PPAR- $\alpha$  al ADN,

## Artículo Original

**Tabla 2.** Composición de ácidos grasos hepáticos totales obtenidos de ratones alimentados con DC o DAG, sometidos a la suplementación con AGPICL n-3, AOEV o AGPICL n-3 + AOEV

	Perfil de ácidos (g/100 g EMAG)							
	Dieta control (DC)				Dieta alta en grasa (DAG)			
	Salino	AGPICL n-3	AOEV	AGPICL n-3 + AOEV	Salino	AGPICL n-3	AOEV	AGPICL n-3 + AOEV
(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)	(h)	
Ácidos grasos								
16:0	35,4 ± 2,8 <sub>e</sub>	34,8 ± 2,9 <sub>e</sub>	34,0 ± 2,7 <sub>e</sub>	30,3 ± 2,6 <sub>e,f,g</sub>	45,4 ± 3,1 <sub>a,b,c,d,h</sub>	41,3 ± 3,1 <sub>d</sub>	41,4 ± 3,5 <sub>b,c,d</sub>	35,2 ± 2,8 <sub>e</sub>
18:1, n-9	23,5 ± 2,4 <sub>c,d,g,h</sub>	22,7 ± 1,8 <sub>c,d,g,h</sub>	27,8 ± 2,5 <sub>a,b,e</sub>	28,8 ± 1,9 <sub>b</sub>	26,8 ± 2,3 <sub>g</sub>	24,5 ± 2,1 <sub>g</sub>	32,0 ± 2,3 <sub>b</sub>	29,0 ± 2,1 <sub>a,b</sub>
18:2, n-6 (AL)	15,5 ± 1,2 <sub>b,c,d,e,f,g,h</sub>	10,5 ± 0,9 <sub>a</sub>	12,1 ± 0,7 <sub>a</sub>	11,4 ± 0,8 <sub>a</sub>	11,3 ± 1,1 <sub>a</sub>	9,5 ± 0,7 <sub>a</sub>	11,8 ± 0,9 <sub>a</sub>	11,5 ± 0,9 <sub>a</sub>
18:3, n-3 (ALA)	1,08 ± 0,1 <sub>e</sub>	1,05 ± 0,1 <sub>e</sub>	0,93 ± 0,05 <sub>e</sub>	0,98 ± 0,1 <sub>e</sub>	0,77 ± 0,1 <sub>a,b,c,d,f,g,h</sub>	1,02 ± 0,4 <sub>e</sub>	1,02 ± 0,4 <sub>e</sub>	1,03 ± 0,4 <sub>e</sub>
20:4, n-6 (AA)	12,1 ± 0,9 <sub>b,d,e,f,g,h</sub>	8,85 ± 0,7 <sub>a</sub>	9,40 ± 0,8 <sub>a,e,f</sub>	8,12 ± 0,3 <sub>a</sub>	7,50 ± 0,3 <sub>a,c</sub>	7,90 ± 0,5 <sub>a,c</sub>	7,05 ± 0,6 <sub>a</sub>	9,01 ± 0,4 <sub>a</sub>
20:5, n-3 (EPA)	1,05 ± 0,1 <sub>b,c,e,g</sub>	2,80 ± 0,3 <sub>a,c,e,f,g,h</sub>	0,75 ± 0,03 <sub>a,b,d,e,f,g,h</sub>	2,14 ± 0,4 <sub>a,c,e,f,g,h</sub>	0,44 ± 0,05 <sub>a,b,c,d,f,g,h</sub>	0,82 ± 0,05 <sub>a,b,d,e,h</sub>	0,62 ± 0,03 <sub>a,b,d,e,f,h</sub>	0,92 ± 0,04 <sub>a,b,c,d,e,f,g</sub>
22:6, n-3 (DHA)	4,05 ± 0,2 <sub>b,c,d,e,f,g,h</sub>	5,60 ± 0,5 <sub>a,c,b,e,f,g,h</sub>	3,72 ± 0,2 <sub>a,b,d,e,f,g</sub>	4,31 ± 0,5 <sub>b,c,f,g</sub>	2,00 ± 0,3 <sub>a,b,e,f,g</sub>	2,80 ± 0,4 <sub>a,b,d,e</sub>	2,44 ± 0,5 <sub>a,b,c,d</sub>	3,05 ± 0,3 <sub>b</sub>
AGS	36,5 ± 3,0 <sub>e</sub>	36,1 ± 2,7 <sub>e,f,g</sub>	35,0 ± 2,7 <sub>e,f,g</sub>	32,0 ± 2,0 <sub>e,f,g</sub>	47,6 ± 3,4 <sub>a,b,c</sub>	42,4 ± 2,3 <sub>b,c,d</sub>	42,7 ± 3,2 <sub>c,d</sub>	37,5 ± 2,9 <sub>d</sub>
AGMI	26,4 ± 2,1 <sub>c,g</sub>	24,8 ± 2,4 <sub>c,g</sub>	29,6 ± 2,1	30,5 ± 3,8	29,3 ± 2,0	26,8 ± 2,1	34,9 ± 2,9	31,9 ± 2,7
AGPI	37,1 ± 2,9 <sub>e,g</sub>	39,1 ± 3,7 <sub>e,f,g,h</sub>	35,4 ± 2,9 <sub>e,g</sub>	37,5 ± 2,6 <sub>e,g</sub>	23,1 ± 1,9 <sub>a,b,c,d,f,h</sub>	30,8 ± 2,6 <sub>b,e,g</sub>	22,4 ± 1,9 <sub>a,b,c,d,f,h</sub>	30,6 ± 2,8 <sub>a,b,d,e,g</sub>
AGPICL	17,5 ± 1,7 <sub>d,e,f,g,h</sub>	17,5 ± 1,4 <sub>d,e,f,g,h</sub>	15,8 ± 1,3 <sub>e,f,g</sub>	14,4 ± 1,0 <sub>a,e,f,g</sub>	10,0 ± 0,7 <sub>a,b,c,d,h</sub>	11,9 ± 0,6 <sub>a,b,c,d</sub>	10,2 ± 0,6 <sub>a,b,c,d,h</sub>	12,8 ± 0,9 <sub>a,b,c,d,e</sub>
AGPICL n-6	12,4 ± 1,1 <sub>b,d,e,f,g,h</sub>	9,50 ± 0,5 <sub>a,c,d,e,b</sub>	10,6 ± 0,9 <sub>e</sub>	8,20 ± 0,5 <sub>a,b,c,e</sub>	7,50 ± 0,6 <sub>a,b,c,h</sub>	8,18 ± 0,5 <sub>a,b</sub>	8,02 ± 0,6 <sub>a,b</sub>	8,90 ± 0,5 <sub>a,e</sub>
AGPICL n-3	5,10 ± 0,2 <sub>b,c,d,e,f,g,h</sub>	8,00 ± 0,8 <sub>a,c,d,e,f,g,h</sub>	5,20 ± 0,5 <sub>b,d,e,f,g,h</sub>	6,20 ± 0,3 <sub>a,b,c,e,f,g,h</sub>	2,50 ± 0,4 <sub>a,b,c,d,f,g,h</sub>	3,72 ± 0,4 <sub>a,b,c,d,e,h</sub>	2,18 ± 0,2 <sub>a,b,c,d,e,h</sub>	3,90 ± 0,3 <sub>a,b,d,e,f,g</sub>
Relación AGPICL n-6/n-3	2,43 ± 0,2 <sub>b,d,e</sub>	1,19 ± 0,2 <sub>a,c,d,e,f,g</sub>	2,04 ± 0,3 <sub>b,d,e</sub>	1,32 ± 0,1 <sub>a,c,e,f,g,h</sub>	3,00 ± 0,6 <sub>a,b,c,d,e,f,h</sub>	2,13 ± 0,5 <sub>b,d,e</sub>	3,70 ± 0,5 <sub>b,d,e</sub>	2,28 ± 0,3 <sub>b,d,e</sub>

Los valores son expresados como g de ácidos grasos por 100 g de EMAG y corresponden al promedio ± D.S.M. para 8-10 animales por grupo. Grupos experimentales: DC<sup>(a)</sup>; DC+(EPA+DHA)<sup>(b)</sup>; DC+AOEV<sup>(c)</sup>; DC+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(d)</sup>; DAG<sup>(e)</sup>; DAG+(EPA+DHA)<sup>(f)</sup>; DAG+AOEV<sup>(g)</sup>; DAG+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(h)</sup>. Ácidos grasos saturados (AGS) corresponden a 14:0, 16:0 y 18:0. Ácidos grasos monoinsaturados (AGMI) corresponden a 14:1, n-7, 16:1, n-7 y 18:1, n-9. Ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) corresponden a 18:2, n-6, 18:3, n-3, 20:4, n-6, 20:5, n-3, y 22:6, n-3. Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) corresponden a 20:4, n-6 (AGPICL n-6), 20:5, n-3 y 22:6, n-3 (AGPICL n-3). La significancia de las diferencias entre los valores promedio de los animales controles y los tratados (p < 0,05; Anova unifactorial seguido de test de Newman-Keuls) se indica con las letras de los respectivos grupos. Relación AGPICL n-6/n-3: 20:4, n-6/ (20:5, n-3 + 22:6, n-3).

comparado con el grupo control, sin embargo, en el grupo alimentado con DAG más suplementación con AGPICL n-3 sin AOEV no se observó este efecto (Figura 1).

### **La DAG reduce la actividad de las enzimas antioxidantes hepáticas catalasa y SOD en ratones; efectos normalizados por la suplementación con AGPICL n-3 más AOEV**

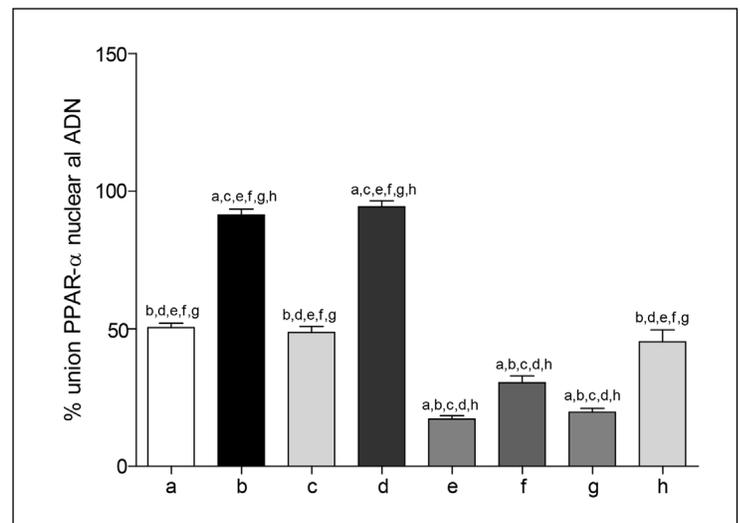
La DAG generó en los animales una drástica y significativa reducción en la actividad de las enzimas antioxi-

dantes hepáticas catalasa (Figura 2A) y SOD (Figura 2B) 51% y 20% respectivamente. Reducción que fue normalizada en aquellos ratones alimentados con DAG que fueron suplementados con AGPICL n-3 más AOEV (Figura 2 A-B), respecto al grupo alimentado con DC. Siendo interesante mencionar que la suplementación con AOEV en los ratones alimentados con DAG si bien logra reducir (p < 0,05) la caída en la actividad de ambas enzimas, este efecto no logra normalizar dicha actividad respecto al grupo control.

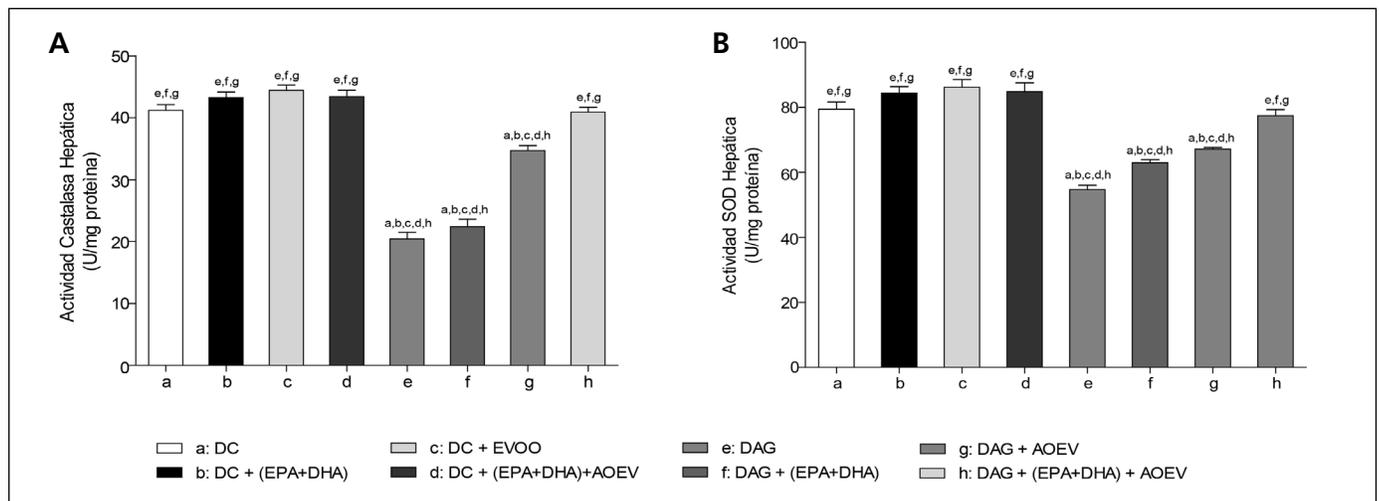
**Discusión y Conclusión**

La DAG generó en los animales un incremento significativo en i) el peso corporal y del tejido adiposo visceral; ii) la acumulación de grasa total y TAG en hígado; iii) insulino resistencia, situación que ha sido descrita en otros estudios<sup>21,22</sup>. Siendo la interrelación entre el estrés oxidativo, la inflamación y la insulino resistencia generada por esta dieta uno de los factores claves en el desarrollo de EHGNA<sup>3</sup>. Respecto a los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la esteatosis hepática y posterior evolución a la EHGNA, es posible observar que una regulación negativa del factor de transcripción PPAR- $\alpha$ , acompañada de un incremento en la actividad de los factores de transcripción PPAR- $\gamma$  y SREBP-1c (del inglés sterol regulatory element-binding protein 1), cambios que generan importantes alteraciones del metabolismo hepático, favoreciendo la lipogénesis de *nov*o e inhibiendo tanto la oxidación como exportación de ácidos grasos desde el hígado a otros órganos<sup>5</sup>. Además, en animales alimentados con DAG, se observa una directa correlación entre el estrés oxidativo inducido por esta dieta con la reducción en la actividad de las enzimas desaturasas hepáticas ( $\Delta$ -5 y  $\Delta$ -6), situación que repercute en una disminución en los niveles tisulares de AGPCL n-6 y n-3<sup>22</sup>. Efecto que también se observa en este estudio (Tabla 2). Otro aspecto interesante de discutir es que un estrés oxidativo prolongado o de gran intensidad inducido por especies reactivas del oxígeno y nitrógeno, es capaz de deteriorar irreversiblemente estructuras sub-celulares, especialmen-

te las membranas mitocondriales<sup>23</sup>, desencadenando una cascada inflamatoria y fibrogénica en el hígado<sup>24</sup>, lo cual se refleja por ejemplo en la caída en la actividad de las enzimas antioxidantes hepáticas, tales como la catalasa y SOD (Figura 2 A-B). En relación a la insulino resisten-



**Figura 1.** Actividad de unión de PPAR- $\alpha$  nuclear al DNA ratones alimentados con DC o DAG, sometidos a la suplementación con AGPCL n-3, AOEV o AGPCL n-3 + AOEV. Los valores corresponden al porcentaje de unión de PPAR- $\alpha$  respecto a un control positivo mediante ELISA y son  $\pm$  D.S.M. para 9 animales por grupo. La significancia de las diferencias entre los valores promedio de los animales controles y los tratados ( $p < 0,05$ ; Anova unifactorial y test Newman-Keuls) se indica con las letras de los respectivos grupos.



**Figura 2.** Cambios en la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa y superóxido dismutasa de ratones alimentados con DC o DAG, sometidos a la suplementación con AGPCL n-3, AOEV o AGPCL n-3 + AOEV. Grupos experimentales: DC<sup>(a)</sup>; DC+(EPA+DHA)<sup>(b)</sup>; DC+AOEV<sup>(c)</sup>; DC+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(d)</sup>; DAG<sup>(e)</sup>; DAG+(EPA+DHA)<sup>(f)</sup>; DAG+AOEV<sup>(g)</sup>; DAG+(EPA+DHA+AOEV)<sup>(h)</sup>. Los valores corresponden al promedio  $\pm$  D.S.M. para 8-10 animales por grupo. La significancia de las diferencias entre los valores promedio de los animales controles y los tratados ( $p < 0,05$ ; Anova unifactorial seguido de test de Newman-Keuls) se indica con las letras de los respectivos grupos.

## Artículo Original

cia, esta es una alteración asociada a la obesidad, la cual favorece aún más la esteatosis hepática<sup>25</sup>, observándose que la insulino resistencia estimula por retroalimentación  $\beta$ -pancreática un aumento en la secreción de insulina<sup>26</sup>. Fomentándose la secreción de ácidos grasos desde el tejido adiposo al plasma (lipólisis), aportando así más sustrato al hígado para realizar lipogénesis<sup>27</sup>. En la esteatosis hepática, una exposición permanente y excesiva de glucosa y ácidos grasos libres (AGL), puede generar glucotoxicidad y lipotoxicidad<sup>28</sup>, fenómenos fuertemente asociados a condiciones de estrés oxidativo e inflamación<sup>23</sup>, y el desarrollo de esteatohepatitis.

EL EPA y DHA (AGPICL n-3) tienen importantes efectos cito-protectores, especialmente frente al síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares<sup>9</sup>, mediados principalmente por i) un cambio en la composición de los fosfolípidos de membrana, favoreciendo la incorporación de diversos receptores, y por ende la mantención de vías de señalización incluidos el de la insulina; ii) la disminución en la síntesis de eicosanoides con efectos pro-inflamatorios derivados del AA y iii) la producción de eicosanoides y docosanoides derivados de AGPICL n-3, con importantes efectos antiinflamatorios<sup>9</sup>. Además, estos ácidos grasos al activar a PPAR- $\alpha$ , favorecen la expresión de genes que participan en la oxidación de ácidos grasos, lo cual sumado a la represión generada por estos mismos ácidos grasos sobre la actividad de unión al ADN, producen un estado anti-lipogénico a nivel hepático<sup>29,30</sup>. Estableciéndose incipientemente que isoprostanos de la serie J<sub>3</sub> (compuestos derivados del EPA y DHA) participarían en la activación del factor de transcripción Nrf2 (del inglés nuclear erythroid 2-related factor), favoreciendo un incremento en la capacidad antioxidante intracelular<sup>31</sup>. En relación al AOEV, los antioxidantes que este posee le permiten disminuir la oxidación de la LDL, lo cual ayuda a prevenir el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular<sup>15,16</sup>. Además de lograr una reducción en la generación de especies reactivas del oxígeno<sup>32</sup>, incrementando la capacidad antioxidante del plasma y reduciendo los niveles de F-2 isoprostanos (compuestos derivados de la oxidación específica del AA)<sup>33</sup>. El AOEV permite también mejorar la relación GSH/GSSG, y aumentar la actividad de la glutatión peroxidasa (GSH-Px) en eritrocitos<sup>33</sup>, siendo este uno de los principales efectos protectores del AOEV frente a la lipoperoxidación y formación de placas de aterosclerosis<sup>34</sup>. Dentro de los polifenoles presentes en el AOEV, el HT activaría también a Nrf2, fortaleciendo aún más la capacidad de respuesta antioxidante a nivel intracelular<sup>35</sup>. En conclusión, la suplementación dietaria con suplementación con AGPICL n-3 (EPA+DHA) más AOEV, logró prevenir la esteatosis hepática, insulino resistencia y la pérdida de la defensa antioxidante (actividad de las enzimas Catalasa y SOD) en ratones alimen-

tados con DAG. Siendo la conservación de la actividad de unión del factor de transcripción PPAR- al ADN uno de los mecanismos involucrados en estos efectos, lo cual requiere continuar con más estudios al respecto.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED 2013-04 PROYECTO) por financiar esta investigación.

### Referencias bibliográficas

1. Byrne CD. 2012. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med* 29: 1098-1107.
2. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. 2010. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 53: 372-384.
3. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, et al. 2006. Insulin resistance and oxidative stress interdependency in non-alcoholic fatty liver disease. *Trends Mol Med* 12: 555-558.
4. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. 2011. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 141: 1249-1253.
5. Musso G, Gambino R, Cassader M. 2009. Recent insights into hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Prog Lipid Res* 48: 1-26.
6. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, et al. 2004. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 106: 635-643.
7. Valenzuela R, Videla LA. 2011. The importance of the long-chain polyunsaturated fatty acid n-6/n-3 ratio in development of non-alcoholic fatty liver associated with obesity. *Food Funct* 2: 644-648.
8. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, et al. 2012. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr* 107: S85-106.
9. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, et al. 2011. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res* 50: 372-387.
10. Sun C, Wei ZW, Li Y. 2011. DHA regulates lipogenesis and lipolysis genes in mice adipose and liver. *Mol Biol Rep* 38: 731-737.
11. Tsuduki T, Honma T, Nakagawa K, et al. 2011. Long-term intake of fish oil increases oxidative stress and decreases lifespan in senescence-accelerated mice. *Nutrition* 27: 334-337.
12. Baarine M, Andreoletti P, Athias A, et al. 2012. Evidence of oxidative stress in very long chain fatty acid-treated oligodendrocytes and potentialization of ROS production using

- RNA interference-directed knockdown of ABCD1 and COX1 peroxisomal proteins. *Neuroscience* 213: 1-18.
13. Cicerale S, Lucas LJ, Keast RS. 2012. Antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory phenolic activities in extra virgin olive oil. *Curr Opin Biotechnol* 23: 129-135.
  14. Cicerale S, Conlan XA, Sinclair AJ, et al. 2009. Chemistry and health of olive oil phenolics. *Crit Rev Food Sci Nutr* 49: 218-236.
  15. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, et al. 2006. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med* 145: 333-341.
  16. De la Torre-Carbot K, Chávez-Servín JL, Jáuregui O, et al. 2010. Elevated circulating LDL phenol levels in men who consumed virgin rather than refined olive oil are associated with less oxidation of plasma LDL. *J Nutr* 140: 501-508.
  17. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
  18. Bligh EG, Dyer WJ. 1959. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Biochem Physiol* 37: 911-917.
  19. Morrison WR, Smith LM. 1964. Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluoride-methanol. *J Lipid Res* 5: 600-608.
  20. Lüch H. 1965. *Methods of Enzymatic Assay* ed. H.U. Bermayer, Academic Press, New York pp. 885-894.
  21. Valenzuela R, Espinosa A, González-Mañán D, D'Espessailles A, Fernández V, Videla LA, et al. 2012. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation significantly reduces liver oxidative stress in high fat induced steatosis. *PLoS One* 7:e46400.
  22. Valenzuela R, Barrera C, Espinosa A, Llanos P, Orellana P, Videla LA. 2015. Reduction in the desaturation capacity of the liver in mice subjected to high fat diet: Relation to LCPUFA depletion in liver and extrahepatic tissues. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 98: 7-14.
  23. Videla LA, Rodrigo R, Orellana M, et al. 2004. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clin Sci (Lond)* 106: 261-268.
  24. Serviddio G, Sastre J, Bellanti F, et al. 2008. Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis. *Mol Aspects Med* 29: 22-35.
  25. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. 2006. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 440: 944-948.
  26. Videla LA, Rodrigo R, Araya J, et al. 2004. Oxidative stress and depletion of hepatic long-chain polyunsaturated fatty acids may contribute to nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 37: 1499-1507.
  27. Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. 2007. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. *J Physiol* 583: 9-24.
  28. Anderson N, Borlak J. 2008. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 60: 311-357.
  29. Clarke SD. 2004. The multi-dimensional regulation of gene expression by fatty acids: polyunsaturated fats as nutrient sensors. *Curr Opin Lipidol* 15: 13-18.
  30. Tapia G, Valenzuela R, Espinosa A, Romanque P, Dossi C, González-Mañán D, et al. 2014. N-3 long-chain PUFA supplementation prevents high fat diet induced mouse liver steatosis and inflammation in relation to PPAR- $\alpha$  upregulation and NF- $\kappa$ B DNA binding abrogation. *Mol Nutr Food Res* 58: 1333-1341.
  31. Gao L, Wang J, Sekhar KR, et al. 2007. Novel n-3 fatty acid oxidation products activate Nrf2 by destabilizing the association between Keap1 and Cullin3. *J Biol Chem* 282: 2529-2537.
  32. Nakbi A, Dabbou S, Champion S, et al. 2011. Modulation of superoxide anion production and MMP-9 expression in PMA stimulated THP-1 cells by olive oil minor components: tyrosol and hydroxytyrosol. *Food Res Int* 44: 575-581.
  33. Bogani P, Galli C, Villa M, et al. 2007. Postprandial antiinflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil. *Atherosclerosis* 190: 181-186.
  34. Weinbrenner T, Fito M, de la Torre R, et al. 2004. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 134: 2314-2321.
  35. Zhu L, Liu Z, Feng Z, Hao J, Shen W, Li X, et al. 2010. Hydroxytyrosol protects against oxidative damage by simultaneous activation of mitochondrial biogenesis and phase II detoxifying enzyme systems in retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem* 21: 1089-1098.

## Artículo Original

# Efecto del tratamiento prolongado con metformina sobre la densidad mineral ósea en las mujeres postmenopáusicas con diabetes tipo 2

Iván Quevedo L.<sup>1</sup>, Rene Hameau D.<sup>2</sup> y Consuelo Arroyo Sch.<sup>3</sup>

## Effect of long term metformin treatment on bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción, Chile. Hospital Naval de Concepción.

<sup>2</sup>Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

<sup>3</sup>Interna carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún tipo de conflicto de intereses.

**Correspondencia a:**  
Iván Quevedo L.  
equevedo@udec.cl

Recibido: 11-08-2015  
Aceptado: 21-09-2015

*The aim of this study was to determine whether there is a relationship between prolonged use of metformine on bone mineral density, comparing a group of patients receiving prolonged treatment with metformine and a control group with similar characteristics biodemographic. **Material and Methods:** A case-control study was conducted in a population of 225 postmenopausal women between 51 and 62 years of age, were divided into 2 groups, one of type 2 diabetic patients treated with 1,000-2,000 mg. of metformine for at least 5 years (n = 75) and they had an acceptable metabolic control (HbA1c < 7.5%), and a control group of nondiabetic women (n = 150). BMD at the lumbar spine (L1-L4) and both hips were measured with DEXA. **Results:** The group of type 2 diabetes treated with metformine was associated with a significantly increased bone mineral density at the lumbar spine compared with the control group (L1-L4 g/cm<sup>2</sup> 1.07 ± 0.15 vs 0.16 ± 0.975) (L1-L4 T score -0.68 ± 1.06 vs -1.73 ± 1.07) (p = 0.05). **Conclusion:** Prolonged therapy metformine could have an effect on the preservation of bone mineral density at the lumbar spine in women with diabetes type 2, suggesting an effect of metformine osteoprotective in trabecular bone.*

**Key words:** Osteoporosis, bone mineral density, metformine, type 2 diabetes, spinal column.

### Introducción

La diabetes es una patología que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad, no sólo debido a las complicaciones cardiovasculares e infecciosas, sino que también por el aumento de la incidencia de las fracturas. Existe cada vez más evidencia que establece una relación entre las diabetes tipo 2 (DM2) y un aumento en el riesgo de fractura<sup>1</sup>.

La metformina es uno de los hipoglicemiantes orales más utilizados en el tratamiento de los pacientes con DM 2. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la metformina aumenta la diferenciación y mineralización de células osteoblásticas, además de tener un efecto osteogénico<sup>2,3</sup>.

En algunos estudios prospectivos se han observado resultados controversiales mostrando que los diabéticos que no mantienen un adecuado control metabólico tienen

una densidad mineral ósea mayor en columna lumbar y en cuello femoral. Sin embargo, estos individuos tienen un riesgo de fractura aumentado en comparación con diabéticos con un control adecuado y personas sanas. Esta discrepancia se debería al material más débil que falla ante un estrés menor o a propiedades biomecánicas que no pueden ser detectadas con DEXA<sup>4,5</sup>.

Los efectos sobre la densidad mineral ósea y los biomarcadores óseos del tratamiento asociado de rosiglitazona/metformina y del tratamiento en monoterapia con metformina durante 18 meses en pacientes hombres y mujeres con DM 2 mostró que las 80 semanas de tratamiento el grupo en tratamiento con rosiglitazona/metformina se asoció a una densidad mineral ósea significativamente menor en columna vertebral y cadera en comparación al tratamiento en monoterapia con metformina (p < 0,0012 y p = 0,0005, respectivamente)<sup>6</sup>.

En la actualidad no existen estudios en población his-

pana con DM 2 sobre el efecto de la metformina en la densidad mineral ósea. El objetivo de nuestro estudio fue determinar si los pacientes con DM2 con control metabólico adecuado con tratamiento prolongado con metformina tienen una densidad mineral ósea mayor que una población control con similares características biodemográficas.

## Material y Método

Se realizó un estudio de caso y control en una población de 225 mujeres postmenopáusicas entre 51 y 62 años de edad, consultantes del Hospital Naval de Concepción. La población en estudio fue dividida en dos grupos, un grupo de 75 mujeres con DM 2 en tratamiento con 1.000 a 2.000 mg de metformina al día, por al menos 5 años, sin uso concomitante de insulina o glitazona, y con una hemoglobina glicosilada menor o igual a 7,5% (HbA1c  $\leq$  7,5%); y un grupo control de mujeres no diabéticas con similares características biodemográficas (n = 150).

Todos los procedimientos y actividades realizados en este estudio fueron practicados de acuerdo a las guías de la declaración de Helsinki. Todos los participantes firmaron voluntariamente los formularios de consentimiento escrito de acuerdo a los procedimientos aprobados por el comité de ética de nuestra institución.

Se realizó un examen físico, medición de la masa ósea, test bioquímicos y una detallada entrevista sobre los antecedentes clínicos y medicamentos que pudieran afectar la masa ósea. De la encuesta aplicada a las pacientes se obtuvo información sobre los siguientes datos: edad, altura, peso, historial médico, historia familiar de fracturas osteoporóticas, ingesta de calcio (taza de leche), consumo de café (más de una taza o ninguna), consumo de alcohol (consumo habitual o no bebedor) y tabaquismo (fumador actual o no fumador). Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1.

Aquellos individuos con cáncer, enfermedad psiquiátrica u otra enfermedad importante fueron excluidos del estudio. Los participantes que hacían uso de bifosfonatos, terapia estrogénica, terapia corticoidal crónica o consumo de alcohol mayor a 12 oz a la semana también fueron excluidos.

La densidad mineral ósea, g/cm<sup>2</sup> de columna lumbar (L1-L4) y de ambas caderas fue medida por densitometría ósea dual usando un densitómetro LUNAR DXP-L (GE Lunar Corporation, Madison, WI) en una proyección anteroposterior. La densidad mineral ósea fue medida por la misma máquina con el mismo operador. Las medidas de los fantasmas de la densidad mineral ósea de cada DXA no detectaron desvíos considerables durante los 4 meses de estudio y durante el período de recolección de los datos

no se realizaron reparaciones mayores en el densitómetro.

En el análisis estadístico la distribución de los datos fue expresada en  $\pm$  SD y las variables categóricas como el número absoluto y como porcentaje del total. Los datos fueron analizados usando el programa SPSS 11.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, Illinois, USA). El análisis estadístico fue realizado por pruebas test t student para las variables continuas y  $\chi^2$  test para las variables categóricas. La significancia estadística se consideró para  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Se estudiaron 255 mujeres de las cuales fueron excluidas 30 dado que presentaban uno o más criterios de exclusión. En el estudio final se incluyeron 225 mujeres postmenopáusicas que fueron divididas en dos grupos. En el grupo de mujeres con DM2 en tratamiento con metformina la edad promedio fue  $56,55 \pm 4,16$  años y en el grupo control fue de  $56,85 \pm 3,91$  años. Las características de la población estudiada se muestran en la Tabla 1. Por otra parte el índice de masa corporal (IMC) promedio en el grupo de diabéticas en tratamiento con metformina fue  $29,57 \pm 2,03$  kg/m<sup>2</sup> y en el grupo control fue de  $28,27 \pm 2,19$ , destacando que en el total de la población estudiada existe un exceso de peso corporal. Del total de la muestra

**Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas basales del grupo de diabéticas tipo 2 y el grupo control**

Variables	Diabetes tipo 2	Control	Valor P
n de pacientes	75	150	
Edad (años)	56,55 $\pm$ 4,16	56,85 $\pm$ 3,91	0,69
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,57 $\pm$ 2,03	28,27 $\pm$ 2,19	0,64
Menarquía	12,05 $\pm$ 1,67	12,09 $\pm$ 1,07	0,62
n de hijos	2,56	2,45	
Menopausia	49,21 $\pm$ 2,09	50,19 $\pm$ 1,57	0,65
Tabaquismo (sí)	23	47	
Consumo de alcohol (sí)	14	27	
Consumo de café (sí)	19	30	
Glucosa (mg/dl)	92,51 $\pm$ 4,54	92,29 $\pm$ 5,86	0,22
Calcio sérico (mg/dl)	9,23 $\pm$ 0,56	9,05 $\pm$ 0,44	0,17
Creatinina (mg/dl)	0,98 $\pm$ 0,15	0,95 $\pm$ 0,12	0,28
Albúmina (g/l)	39,77 $\pm$ 1,78	40,23 $\pm$ 1,85	0,30
TSH	2,14 $\pm$ 0,88	2,26 $\pm$ 0,78	0,21
GOT	28,15 $\pm$ 5,73	27,58 $\pm$ 5,12	0,66
GPT	47,67 $\pm$ 8,84	45,81 $\pm$ 8,67	0,35

## Artículo Original

**Tabla 2. Resultados densitometría ósea en columna lumbar y cadera en ambos grupos de estudio**

	Diabetes tipo 2 (n = 75)	Control (n = 150)	Valor P
L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	1,07 ± 0,15	0,975 ± 0,16	0,05
Cadera derecha	1,05 ± 0,12	1,06 ± 0,14	NS
Cadera izquierda	1,08 ± 0,11	1,09 ± 0,18	NS
L1-L4 (T score)	-0,68 ± 1,06	-1,73 ± 1,07	0,05
Cadera derecha	-0,63 ± 0,81	-0,68 ± 1,01	NS
Cadera izquierda	-0,45 ± 0,68	-0,39 ± 0,71	NS

destaca que el 32,53% de las mujeres son fumadoras, el 18,2% consume alcohol en forma ocasional y el 30,03% consume café en exceso. Entre ambos grupos las variables no mostraron diferencias significativas, por lo que consideramos ambos grupos comparables.

Los resultados de las mediciones con densitometría ósea en columna lumbar y cadera se muestran en la Tabla 2. En el grupo de DM 2 en tratamiento con metformina por al menos 5 años la densidad mineral ósea en columna lumbar fue significativamente mayor ( $p = 0,05$ ), en comparación al grupo control (L1-L4 g/cm<sup>2</sup> 1,07 ± 0,15 vs 0,975 ± 0,16) (L1-L4 T score -0,68 ± 1,06 vs -1,73 ± 1,07), respectivamente. Los resultados observados en la densidad mineral ósea en cadera no muestran un aumento importante de la masa ósea.

Lo anteriormente expuesto sugiere que una terapia prolongada con metformina podría tener un efecto osteoprotector en la densidad mineral ósea de hueso trabecular en mujeres postmenopáusicas con DM2 con un control glicémico aceptable, no pudiendo establecer esta misma asociación en hueso cortical.

## Discusión

Los datos presentados en este estudio muestran que la metformina podría tener un efecto significativo en preservar la densidad mineral ósea en columna lumbar, en la población hispana. Además, mostró una tendencia a mejorar la densidad mineral ósea en cadera. Si bien, nuestra población tenía un IMC elevado que se correlaciona positivamente con una densidad mineral ósea mayor en nuestro estudio, sólo el grupo en tratamiento con metformina presentó una densidad mineral ósea más alta, lo que apoyaría nuestra hipótesis.

Clásicamente Vestergaard et al., describe que las personas que padecen diabetes tipo 1 y tipo 2 tienen un riesgo más alto de desarrollar cualquier tipo de fractura<sup>7,8</sup>. La

DM 2 se asocia a un riesgo aumentado de fracturas de antebrazo y con una densidad mineral ósea normal e incluso aumentada. Este resultado podría ser explicado por múltiples factores diferentes a las alteraciones del metabolismo glucídico, tales como la pérdida de visión, la neuropatía, la microangiopatía y la obesidad<sup>9</sup>.

En cuanto al control metabólico, Vestergaard no encontró ninguna relación entre HbA1c y la densidad de masa ósea<sup>8</sup>. Sólo un estudio informó respecto del control glicémico y el riesgo de fractura, y este estudio se basó en la glicemia de ayuno y no la HbA1C, no encontrándose ninguna relación entre la glicemia de ayunas y el riesgo de fractura<sup>10</sup>. La mayoría de los estudios fue epidemiológico y no tuvo acceso a los datos de HbA1C. El estudio de Vestergaard et al., informó un leve aumento de fracturas asociado a hipoglicemias<sup>8</sup>. El IMC es un determinante mayor de la densidad mineral ósea, y se sugiere que con un IMC mayor tiene un efecto protector sobre las fracturas<sup>11</sup>.

Dado que aproximadamente un 40% de las fracturas en las mujeres postmenopáusicas se presentan en mujeres con densidad mineral ósea normal o levemente osteopénicas es que se han desarrollado escalas para evaluar el riesgo de fractura en la población. La escala más utilizada es el índice FRAX. Sin embargo, el índice FRAX ha mostrado subestimar el riesgo de fractura osteoporótica en diabéticos, es por esto que la diabetes debería ser considerada como un factor de riesgo mayor en las futuras publicaciones de FRAX<sup>12</sup>. Estos hallazgos sugieren que otros factores diferentes a la densidad de masa ósea pueden ser fundamentales para el desarrollo de un mayor riesgo de fractura observado en los pacientes con DM2.

Algunos estudios muestran que sería el deterioro de la calidad del hueso más que la baja densidad mineral ósea la causante del riesgo aumentado de fractura en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. Una de las posibles causas para las alteraciones óseas asociadas a diabetes es la acumulación patológica de productos finales de glicación avanzada en las proteínas de la matriz extracelular del hueso<sup>2,13-15</sup>, lo que ocurre a causa de la hiperglicemia crónica y estrés oxidativo presentes en pacientes diabéticos provocando las complicaciones microvascular y macrovasculares de la diabetes<sup>16</sup>.

De Liefde et al., observó que los sujetos con DM 2 establecida y tratada tienen un riesgo de fractura aumentado, a pesar de tener una densidad mineral ósea alta, lo que sugiere una asociación entre la duración de la enfermedad y el riesgo de fractura. El estudio muestra una posible asociación entre el riesgo aumentado de fractura y las complicaciones de la diabetes mellitus y además a las altas concentraciones de productos finales de glicación avanzada, lo que provocaría una disminución de la resistencia ósea<sup>17</sup>.

Se ha logrado demostrar que la metformina puede revertir los efectos deleterios de los productos finales de glicación avanzada en células osteoblásticas y que además no sólo puede reducir significativamente la producción de especies reactivas de oxígeno y la apoptosis celular, sino que además tiene un efecto osteogénico directo en osteoblastos en los cultivos de glucosa<sup>18,19</sup>. La acción de la metformina en el desarrollo de dos líneas de células osteoblásticas (UMR106 y MC3T3E1), sus resultados mostraron por primera vez un efecto osteogénico directo de la metformina en células osteoblásticas en cultivo<sup>18</sup>. Luego Hu et al., aportó nueva evidencia de que la metformina tiene un efecto inhibitorio directo en la pérdida ósea en ratas ooforectomizadas, además de su bien documentado efecto osteogénico *in vitro*<sup>20</sup>.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, es un grupo relativamente pequeño de sujetos, pero aún así tiene la fuerza suficiente para mostrar el efecto de la metformina en la densidad mineral ósea en columna lumbar. Todos los individuos de nuestro estudio provienen de una población étnica homogénea con similares variables clínicas y bioquímicas. Segundo, al ser un estudio caso y control retrospectivo, como grupo de estudio no pudimos acceder a potenciales variables de interés como marcadores de recambio óseo durante el tratamiento.

Sin embargo, el largo período de tratamiento es suficiente para mostrar su repercusión en la densidad mineral ósea en columna lumbar. Además existe la posibilidad de que un período de tratamiento más prolongado podría mostrar resultados más significativos, especialmente en la densidad mineral ósea de la cadera.

En conclusión, este estudio mostró que una terapia prolongada con metformina podría tener un efecto beneficioso en preservar la densidad mineral ósea en columna lumbar en las mujeres chilenas postmenopáusicas diabéticas tipo 2.

## Agradecimientos

Los autores agradecen la valiosa colaboración en la redacción y ordenamiento de la Sra. Ana Cristina Contreras, Secretaria Centro Saval de Concepción.

## Referencias bibliográficas

1. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K. 2012. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol* 27 (5): 319-332.
2. McCarthy AD, Etcheverry SB, Bruzzone L, Cortizo AM. 1997. Effects of advanced glycation end-products on the proliferation and differentiation of osteoblast-like cells. *Mol Cell Biochem* 170 (1-2): 43-51.
3. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. 2006. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. *Eur J Pharmacol* 536 (1-2): 38-46.
4. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC. 2013. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 36 (6): 1619-1628.
5. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. 2007. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166 (5): 495-505.
6. Borges JL, Bilezikian JP, Jones-Leone AR, Acosta AP, Ambery PD, Nino AJ. 2011. A randomized, parallel group, double-blind, multicentre study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Obes Metab* 13 (11): 1036-1046.
7. Vestergaard P. 2007. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes-a meta-analysis. *Osteoporosis International* 2007; 18 (4): 427-444.
8. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. 2009. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 84 (1): 45-55.
9. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. 2010. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents *versus* the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 28 (5): 554-560.
10. Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. 2009. Diabetes and fractures: an overshadowed association. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16 (6): 435-445.
11. Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. 2001. Blue Mountains Eye Study: Diabetes and Risk of Fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 24 (7): 1198-1203.
12. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM. 2012. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 27 (2): 301-308.
13. Bierhaus A, Hofmann MA, Ziegler R, Nawroth PP. 1998. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovasc Res* 37 (3): 586-600.
14. Kawashima Y, Fritton JC, Yakar S, et al. 2009. Type 2 Diabetic Mice Demonstrate Slender Long Bones with Increased Fragility Secondary to Increased Osteoclastogenesis. *Bone* 44 (4): 648-655.
15. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, Kugai N, Nagata N. 1996. Role of nonenzymatic glycosylation of type I collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res* 11 (7): 931-937.
16. Schurman L, McCarthy AD, Sedlinsky C, et al. 2008. Metformin Reverts Deleterious Effects of Advanced Glycation End-Products (AGEs) on Osteoblastic Cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116 (6): 333-340.
17. De Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman

## Artículo Original

- A, Pols HA. 2005 Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 16 (12): 1713-1720.
18. Zhen D, Chen Y, Tang X. 2010. Metformin reverses the deleterious effects of high glucose on osteoblast function. *J Diabetes Complications* 24 (5): 334-344.
19. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M, Sugimoto T. 2008. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as eNOS and BMP-2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 375 (3): 414-419.
20. Gao Y, Li Y, Xue J, Jia Y, Hu J. 2010. Effect of the anti-diabetic drug metformin on bone mass in ovariectomized rats. *Eur J Pharmacol* 635 (1-3): 231-236.

## Trastorno de identidad de género. Parte I: Definición, epidemiología, etiología, rol del endocrinólogo en diagnóstico y tratamiento

Enzo Devoto C.<sup>1</sup>, Alejandro Martínez A.<sup>2</sup> y Lucía Aravena C.<sup>3</sup>

### *Gender identity disorders: definition, etiology, epidemiology and role of the endocrinologist in their management*

*Gender identity disorders (GID) or transsexuality have been a latent issue in Chile 20 years after the first sex reassignment treatment in 1973. Sexual minority groups have posed the problem and even present a bill for civil sexual change. Since the nineties, the number of consultants due to gender identity problems has increased steadily, including children and adolescents. The lack of medical expertise in the area, requires urgent training programs. The first part of this manuscript will deal with the definition, epidemiology, etiology and role of the endocrinologist in the process of sexual reassignment among patients with gender identity disorders. We review sexual differentiation, brain sexual dimorphism and Sexual Development Disorders (SDD) aiming to understand the neurobiological causes of GID and to perform a better differential diagnosis with Sexual Development Disorders. GID are not a psychiatric disease. However the suffering caused by stigmatization, exclusion and abuse generate emotional problems (gender dysphoria). SDD has a genetic and hormonal basis in most cases. Its clinical expression at birth can cause an erroneous civil sex assignation or a discordant civil sex with the sexual identity of the person when there is a surgical correction. GIS without gender dysphoria was excluded as a mental disease from DSM-V and it will also be excluded from the eleventh version of the international classification of diseases. It will maintained as a condition that should be differentiated from SDD and whose treatment should be financed by health systems.*

**Key words:** Gender disorders, identity problems, sexual development disorders.

<sup>1</sup>Endocrinólogo. Clínica privada. Hernando de Aguirre 194, of 62. Providencia. Santiago de Chile.  
<sup>2</sup>Endocrinólogo pediatra. División de pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.  
<sup>3</sup>Endocrinóloga. Clínica privada. Nueva Providencia 1881, of 2205. Providencia. Santiago de Chile.

**Correspondencia a:**  
Dr. Enzo Devoto C.  
E mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 20-08-2014  
Aceptado: 03-09-2015

### Introducción

Hirschfeld a comienzos del siglo XX, describiendo el travestismo no fetichista, utilizó el término transexual. Harry Benjamin lo definió e inició la terapia endocrina. La transexualidad hoy es llamada Trastorno de Identidad de Género (TIG)<sup>1,2</sup>.

### Tipos de TIG

TIG de masculino a femenino (M → F): persona con sexo biológico (cromosómico, gonadal, hormonal, geni-

tal) y sexo civil masculino (asignado por genitales externos al nacer), con identidad de género femenino (sentirse mujer) y rol de género femenino (comportarse socialmente como mujer). Designada como mujer trans.

TIG de femenino a masculino (F → M): sexo biológico y civil femeninos con identidad y rol de género masculinos. Designado como varón trans.

El TIG se refiere a la identidad de género y no a la orientación sexual, pudiendo ser esta homosexual, bisexual o heterosexual. El homosexual no rechaza su sexo civil, biológico ni el rol social asignado a su sexo civil, siendo únicamente el objeto de su amor y deseo sexual una persona de su mismo sexo civil.

## Artículo de Revisión

Tabla 1.

<p>Prevalencia Número de casos TIG existentes en una población Holanda: 1/11.900 varones-1/30.400 mujeres</p> <p>Incidencia Suecia: casos nuevos de TIG por año = 0,19/100.000 habitantes mayores de 15 años Utilizando los datos de prevalencia en Holanda aplicados a la población chilena según Censo 2012*:</p> <p>Población total: 16.634.603 Mujeres = 8.532.713 Varones = 8.101.890</p> <p>Cálculo de prevalencia de TIG estimada en Chile: TIG F → M: 280/8.532.713 TIG M → F: 680/8.101.890</p>
--

\*Datos aproximados sujetos a corrección al contarse con nuevo Censo fidedigno.

La persona con TIG, en cambio desea ser aceptada y tener un cuerpo adecuado a su identidad y rol de género, pudiendo experimentar por esta incongruencia gran sufrimiento emocional (disforia de género)<sup>3,4</sup>.

El DSM V5 excluyó al TIG como enfermedad mental dejando como patología psiquiátrica solamente a la disforia de género. La OMS en su registro de enfermedades (ICD 10)<sup>6</sup> la incluye como patología mental. El futuro ICD 11 la eliminará como enfermedad mental conservando el TIG como cuadro nosológico cuya terapia de reeducación corporal sea financiada<sup>7</sup>.

### Epidemiología

Existen datos de prevalencia muy disímiles, utilizándose generalmente las cifras holandesas<sup>2</sup>. Existe escasa información de la incidencia, siendo la más utilizada la sueca<sup>8</sup>. No existen datos nacionales (Tabla 1).

### Expresión clínica del TIG

#### Niño

El niño TIG ya desde los 3 años no se reconoce como varón, prefiere vestirse y peinarse como niña, utiliza ropa de la madre; detesta juegos y deportes violentos. Insiste en ser niña, mostrando aversión a sus genitales. La niña se identifica con conducta masculina en ropa, juego y deporte, insiste que es un niño y afirma que le crecerá el pene<sup>5</sup>.

En el TIG no hay trastorno mental que cause confusión respecto a identidad de género, ni tampoco trastorno del desarrollo sexual (TDS). En TDS el sexo civil mal asignado al nacer por la alteración genital o luego de la corrección quirúrgica genital, puede determinar poste-

riormente discordancia entre identidad de género y sexo civil asignado<sup>9-11</sup>.

#### Curso del TIG diagnosticado en la niñez

Existen cifras variable que señalan que entre los 9 y 13 años hay quienes aceptan su sexo civil y biológico desistiendo de su TIG (50-80%); el resto persiste<sup>12</sup>.

En el prepúber el endocrinólogo debe descartar un TDS y referir al especialista de salud mental. No se realiza terapia endocrina en este período.

En el púber con TIG persistente en etapa II a III de Tanner, generalmente se produce intensa disforia y rechazo a su genitalidad, tomando plena conciencia de ser TIG. El 50% consulta en etapa IV o V de Tanner<sup>13</sup>.

#### Adolescente

##### Motivos de consulta:

1. Conciencia de TIG persistente desde la infancia o pubertad.
2. Confirmación del TIG sospechado al informarse por internet u otras fuentes.
3. Disforia gatillada por el desarrollo genital y cambios en apariencia física: en TIG M → F deseo de retirar pene y testículos, depilación de vello sexual masculino; en TIG de F → M ocultan mamas (vendaje, blusas amplias), rechazan menstruación, síntomas mamarios premenstruales y utilizan corte de cabello masculino y ropa unisex.

Evitan desvestirse en público, concurrir a piscina y gimnasio, rechazan participar en deportes no concordantes con su identidad de género. Detestan su nombre y sexo civil y desean ser nombrados según su identidad de género.

Están sujetos a riesgo de comorbilidad psiquiátrica, ideación o intentos de suicidio por falta de información sobre posibilidad de solución de su problema, abuso de alcohol, drogas y automutilación genital.

Son objetos de maltrato, abuso sexual y exclusión al ser sorprendidos viviendo el rol de género deseado en el hogar o en el medio social<sup>9,13</sup>.

#### Adulto

Analizados retrospectivamente un 66% refiere historia de TIG desde la niñez y/o adolescencia.

Consultan al especialista de salud mental o al endocrinólogo.

##### Formas de presentación al consultar

1. TIG sin tratamiento hormonal o quirúrgico (plástico o reconstrucción genital): a) solicita estudio hormonal gonadal con inhibición a explicitar que es TIG; b) desea información y orientación de la reasignación de sexo; c) refiere disfunción sexual con pareja del sexo

## Artículo de Revisión

- civil contrario, ya que se siente de su misma identidad de género; d) desea aclarar si es homosexual o TIG.
- TIG con terapia hormonal previa: a) automedicado con hormona comprada por internet, incluso de uso veterinario; b) tratado inadecuadamente por profesional no idóneo, ejemplo en TIG M → F exclusivamente antiandrógenos o inyecciones de estradiol o anticonceptivos; c) consultan por ginecomastia dolorosa sin informar su TIG, al estudiarlo se comprueba automedicación con estrógenos<sup>14</sup>.
  - Sin terapia hormonal previa pero ejerciendo el rol social correspondiente a su identidad de género; algunos ya han realizado cirugías plásticas (mastectomía, mamoplastía, lipoescultura, etc.).

### Etapas de la terapia de reasignación de sexo en TIG

#### Etapa I. Salud mental

**Responsable:** Siquiatra y Psicólogo.

##### Objetivo:

Diagnosticar TIG descartando patología psiquiátrica que pudiera alterar la identidad de género (Ej. esquizofrenia, etc.), ya que el TIG es mentalmente sano.

Diagnosticar comorbilidades psiquiátricas, cuadros depresivos angustiosos reactivos a la discordancia entre el sexo al que se sienten pertenecer y su corporalidad y sexo civil asignado. Deben tratarse para contribuir al éxito de las etapas siguientes del proceso de readecuación corporal y social.

Proporcionar apoyo psicológico en las posteriores etapas del proceso de readecuación.

Muchos adultos consultantes por TIG no han realizado la etapa diagnóstica en salud mental, condición previa a la terapia endocrina<sup>5,9</sup>.

#### Etapa II. Readecuación corporal mediante tratamiento hormonal

**Responsable:** Endocrinólogo.

##### Objetivos:

- Frenar el eje hipotálamo hipófisis gonadal (HHG) en púber, adolescente y adulto. Se realiza con análogo del GnRH o acetato de medroxiprogesterona inyectable de no contar con el anterior. El uso exclusivo del análogo se puede iniciar desde etapa II de Tanner. En etapas avanzadas de la pubertad y en adolescente se agrega un antiandrógeno en TIG M → F. Esta etapa de la terapia es reversible.

- Después de los 16 años agregar terapia hormonal cruzada que es parcialmente reversible: andrógenos en TIG F → M para masculinizar y estradiol en TIG M → F para feminizar.
- En TIG que realizó etapa quirúrgica (incluida gonadectomía) mantener y controlar la terapia hormonal<sup>3,9,13</sup>.

### Etapa III. Realizar la experiencia de vida social de acuerdo al género deseado

**Responsable:** Psicólogo, trabajador social y de ser necesario siquiátra.

##### Objetivo:

Expresar el rol social concordante con la identidad de género, apoyando su cambio (peinado, vestuario, actitud, etc.) y la mejor inserción posible en su medio familiar y social (laboral, estudios, etc.). Se recomienda iniciarla progresivamente en conjunto con la etapa II.

Las etapas II y III deben realizarse antes de la cirugía irreversible<sup>9</sup>.

#### Etapa IV. Cirugía

**Responsable:** Cirujano especializado en tratamiento quirúrgico de TIG.

##### Objetivos:

- Durante la hormonoterapia y realización del rol social, la persona en tratamiento y el equipo evaluarán realizar procedimientos quirúrgicos como mastectomía en TIG F → M, instalación de prótesis mamarias en TIG M → F y eventualmente intervenciones otorrinolaringológicas y de cirugía plástica.
- Contando con la decisión informada de la persona y cumplidas las etapas anteriores, se procede a cirugía irreversible gonadal: histero-ooforectomía en TIG F → M y orquiectomía en TIG M → F y a la reconstrucción genital externa. Esta última de acuerdo a su identidad de género incluye en TIG M → F: penectomía, vaginoplastia y vulvoplastia. En el TIG F → M: faloplastia o metaidioplastia, vaginectomía, vulvectomía, escrotoplastia y prótesis testicular.

### Rol del endocrinólogo en el equipo de readecuación corporal

Si es consultado en primera instancia por TIG debe ser capaz de sospecharlo y mediante anamnesis, examen

## Artículo de Revisión

físico y de laboratorio descartar un TDS; de existir TDS realizar tratamiento y considerar el cambio de sexo civil si existe discrepancia con identidad de género. Descartado TDS y ya evaluado en salud mental, investigar antecedentes familiares, personales y solicitar exámenes de laboratorio a objeto de identificar cuadros que pudieran ser afectados por la endocrinoterapia. No habiendo contraindicaciones y obtenido el consentimiento informado iniciará la terapia hormonal.

Si es referido desde salud mental con diagnóstico de TIG, excluir TDS y proceder igual que en el caso anterior.

Debe acoger con empatía y comprensión al consultante por TIG, respetar su autonomía y libertad de gestionar su cuerpo, aceptando hasta qué etapa médica o quirúrgica del tratamiento desea llegar.

Mantener coordinación con los otros profesionales participantes en el proceso, informando al cirujano cuando puede iniciar la fase quirúrgica.

Respetar la edad de inicio de las fases de la endocrinoterapia, período de duración y controles, frenando el ímpetu de llegar a cirugía sin realizar las etapas precedentes.

Durante los años de endocrinoterapia mantener controles de laboratorio, clínico y de imagen, evaluando efectos secundarios de la terapia. Si la persona elige no pasar a fase quirúrgica de genitales externos y sólo mantener endocrinoterapia viviendo su rol social, se recomienda en TIG F → M realizar mastectomía e histero-ooforectomía por riesgo oncológico<sup>3</sup>.

Sobre los 35 años el resultado de la terapia no es enteramente satisfactoria y existe arrepentimiento e incluso suicidio después de la reasignación quirúrgica. Esto obliga a explicar con realismo las metas posibles de obtener con la terapia endocrina y quirúrgica, previniendo lo anteriormente descrito.

### Etiología de los trastornos de identidad de género

La causa del TIG es desconocida. Los factores sicosociales no son concluyentes, la crianza y el ambiente no jugarían un rol decisivo. No hay factores hormonales que los diferencien de los no TIG. Investigaciones en estructura y función del cerebro han descrito diferencias neuroanatómicas que requieren confirmación.

Conocer la diferenciación sexual ayuda a: 1. Distinguir la persona transgénero de aquella con TDS, que también puede desarrollar una incongruencia entre el género asignado al nacer o después de la corrección quirúrgica de genitales externos; 2. Comprender la posible base neurológica del TIG.

La diferenciación sexual del cerebro lleva al dimorfis-

mo sexual cerebral mediante la expresión de genes (dependientes e independientes de la modulación hormonal) generándose diferencias en la neuroanatomía y funcionamiento de áreas cerebrales entre varón y mujer.

Los modelos animales no necesariamente son un reflejo adecuado de la diferenciación de género cerebral en el ser humano. En el desarrollo embriológico humano, la diferenciación genital ocurre antes que la del cerebro, la que se iniciaría posteriormente durante el embarazo y se vuelve evidente al llegar a la edad adulta<sup>15,16</sup>. Existen modelos biológicos humanos tanto accidentales como secundarios a malformaciones anatómicas y disfunción hormonal, que han permitido comprender el dimorfismo cerebral y la identidad de género. Entre 1960 y 1980, en el contexto del “conductismo”, se postulaba que un niño/a podía tener una plasticidad neuronal en etapa postnatal temprana (antes de los 2 años), en que acontecimientos externos o sociales, modificarían los procesos que culminaban con la identidad de género<sup>17</sup>. Actualmente esta visión no tiene suficientes argumentos para ser sostenida y un trágico ejemplo es el caso de John-John<sup>18</sup>. Casos con trastornos enzimáticos o extrofia cloacal apoyan la existencia de la programación temprana del “sexo cerebral” por exposición intrauterina a andrógenos, superando la influencia del medio ambiente social y del aprendizaje<sup>15,16</sup>.

Las hormonas sexuales son importantes durante la diferenciación sexual del cerebro, pero además hay aproximadamente 50 genes que se expresan en forma diferente en el cerebro de los fetos de ratones machos y hembras, incluso antes del efecto modulador hormonal<sup>19</sup>.

Testículos y ovarios se desarrollan en la sexta semana de embarazo a partir de una gónada indiferenciada; esto ocurre bajo la influencia de una cascada de genes, comenzando con el gen determinante del sexo en el cromosoma Y (*SRY*). Entre 6 y 12 semanas de gestación la producción de testosterona y la conversión periférica de ésta en dihidrotestosterona son esenciales para la formación del pene y desarrollo de los conductos de Wolff (epidídimo, conducto deferente y eyaculador)<sup>20</sup>. La gónada 46, XX se desarrolla a ovario en ausencia de *SRY* y en presencia de genes “anti-testiculares” que mantienen adecuadas concentraciones de  $\beta$ -Cateninas (*WNT4* y *RSPO1*) requeridas para el desarrollo de las células de la granulosa, y que reprimen la expresión de *SOX9*, necesario para el desarrollo testicular<sup>21</sup>. En un varón con ausencia de hormona antimülleriana (producida por la célula de Sertoli), los conductos de Müller desarrollan útero, trompas y tercio superior de la vagina. En ausencia de testosterona o de su acción y existiendo hormona antimülleriana, no hay virilización de los genitales externos y no hay desarrollo wolffiano ni mülleriano<sup>22</sup>.

La testosterona y la actividad de su receptor tendrían

## Artículo de Revisión

un rol importante en la determinación estructural y formación de redes neuronales (efecto programador y organizativo). En la pubertad el aumento hormonal “activa” los circuitos previamente programados y se manifiestan patrones de comportamiento construidos durante el desarrollo fetal y perinatal, en una dirección masculinizada (y de-feminizada) para los cerebros masculinos o en una dirección feminizada (y de-masculinizada) para los cerebros femeninos.

Hay dos períodos críticos en el desarrollo cerebral donde las concentraciones de testosterona son varias veces más altas en los niños que en las niñas. El primero ocurre en la vida intrauterina donde se producen dos oleadas de altas concentraciones de testosterona en el feto 46, XY. La primera entre las 12 a 18 semanas de gestación y la segunda entre las 34 a 41 semanas<sup>16</sup>. Al final del embarazo las concentraciones de  $\alpha$ -fetoproteína (proteína hepática fetal ligante de estrógenos) declinan y el feto está más expuesto a los estrógenos de la placenta que inhiben el eje HHG, proceso interrumpido por el parto. En la vida posnatal se reactiva transitoriamente este eje (mini-pubertad) alcanzando los niños altas concentraciones de testosterona como en la primera etapa del desarrollo puberal, hecho que continuaría el desarrollo del dimorfismo sexual cerebral. Algunas estructuras cerebrales completan su maduración en pubertad y adolescencia<sup>23</sup>.

Los factores moduladores del dimorfismo sexual del cerebro pueden influir de forma permanente e irreversible en identidad de género (sentirse) y rol de género (comportarse).

Uno de los mecanismos responsables de la identidad de género es el efecto de la testosterona en el cerebro en desarrollo, hecho demostrable en varios cuadros clínicos donde la identidad de género se constata que no depende del sexo civil asignado o de la crianza:

- a) Insensibilidad Completa a Andrógenos, causada por mutaciones severas en el gen que codifica el receptor de andrógenos (AR); los individuos 46, XY afectados se desarrollan fenotípicamente como mujeres y con una orientación sexual, fantasías y experiencias de carácter “heterosexual” y sin problemas de identidad de género.
- b) Insensibilidad Androgénica Parcial (formas más leves) puede conducir a la insatisfacción con el sexo femenino asignado<sup>24,25</sup>.
- c) Mutación de la  $5\alpha$ -reductasa-2 en sujetos 46, XY-TDS, altera la conversión periférica de testosterona a dihidrotestosterona, generalmente criados como niñas. Sin embargo, durante la pubertad se activa la  $5\alpha$ -reductasa-1 y aumenta la conversión de testosterona a dihidrotestosterona creciendo el falo, los testículos descienden, y el niño comienza a virilizarse. A pe-

sar de la crianza como niñas, el 60% prefiere cambiar su género asignado a varón<sup>15,16</sup>.

- d) En niños nacidos con extrofia cloacal (extrofia vesical y pene parcial o totalmente ausente) transformados quirúrgicamente en niñas inmediatamente después del nacimiento, sólo el 65% manifiesta identidad de género femenina en la edad adulta<sup>26,27</sup>.
- e) Niñas con hiperplasia suprarrenal congénita clásica virilizadas tienen más riesgo de discordancia con su identidad de género<sup>28</sup>, hecho controvertido; la virilización genital puede no ser un predictor adecuado de su identidad de género<sup>29</sup>. Pueden manifestar un rol social más masculino y mayor tendencia a homosexualidad<sup>30</sup>. En algunos casos de 46, XX con hiperplasia suprarrenal congénita clásica, asignados al nacer a sexo masculino, un 12,1% presentó una severa disforia<sup>31</sup>.

### Estructuras cerebrales relacionadas con sexualidad

Gorski describió en ratas el llamado núcleo sexual dimórfico en la zona preóptica del hipotálamo anterior, siendo su volumen mayor en machos que en hembras, confirmado entre otros por Allen y Koutcherov en el cerebro humano (INAH)<sup>23,32</sup>. Se ha reportado que este núcleo es 2,5 veces de mayor tamaño en los hombres que en las mujeres y que contiene 2,2 veces más neuronas<sup>32</sup>. La diferencia anatómica encontrada se observaría sólo después de los 5 años de edad y desaparece después de los 50 años<sup>33,34</sup>. Allen et al<sup>35</sup>, describen cuatro núcleos intersticiales del hipotálamo anterior (INAH1-4) siendo en el varón los de mayor volumen INAH3 y INAH2 (2,8 y 2 veces mayor, respectivamente) en comparación con la mujer<sup>35,36</sup>. Los INAH son importantes en la vida sexual y reproductiva.

Otros aspectos del dimorfismo cerebral son las diferencias en la comisura anterior humana, en la región intertalámica y en los cuerpos mamilares que podrían estar relacionadas con diferencias de género en las habilidades cognitivas<sup>37</sup>.

La base neurobiológica de la identidad de género se ha relacionado con el núcleo del lecho de la estria terminalis (BSTc), estructura que conecta la amígdala (sistema límbico) y los INAH siendo de mayor tamaño en el varón<sup>38</sup>. En transgénero el BSTc y el INAH3 en tamaño y número de neuronas coinciden con el género al cual se siente pertenecer. Desafortunadamente, el dimorfismo sexual del BSTc es aparente sólo a inicios de la edad adulta, lo que significa que el estudio por imagen de este núcleo no se puede usar para el diagnóstico precoz de TIG<sup>39</sup>.

En resumen, existen fundamentos para plantear que la identidad de género es consecuencia principalmente de

## Artículo de Revisión

fenómenos pre y posnatales en el desarrollo de estructuras y funciones cerebrales que dependerían de factores genéticos y hormonales. Ellos actuarían en un período crítico del desarrollo, originando cambios permanentes e irreversibles de la identidad de género. Es necesaria mayor investigación en esta área, con la precaución de no extrapolar modelos animales a humanos y tener presente que los estudios morfológicos cerebrales no necesariamente pueden indicar la causa del TIG.

### Referencias bibliográficas

1. Benjamin H. The transsexual phenomenon. New York. Julian Press. 1966.
2. Cohen-Kettenis P, Gooren LJG. 1999. Transsexualism: a review of etiology, diagnosis and treatment. *J Psychosom Res* 46: 315-333.
3. Hembree WC, Cohen-Kettenis P, Delamarre-van de Waal HA, Gooren LJ, Meyer WJ, Spack NP, et al. 2009. Endocrine treatment of transsexual persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3132-3154.
4. American Psychiatric Association 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing Inc.
5. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Washington DC. American Psychiatric Publishing Inc.
6. World Health Organization. 1995. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Gender identity disorders F 64.
7. Drescher J, Cohen-Kettenis P, Winter S. 2012. Minding the body: Situating gender identity diagnoses in the ICD-11. *Int Rev Psychiatry* 24: 568-577.
8. Johansson A, Sundbom E, Höjerback T, Bodlund O. 2010. A five year follow-up study of Swedish adults with gender identity disorder. *Arc Sex Behav* 39: 1429-1437.
9. The World Professional Association for Transgender Health. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender Nonconforming People. 7th Version.
10. Hughes IA, Houk C, Lee PA. 2006. LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 91: 554-563.
11. Meyer-Bahlburg HFL. 2005. Introduction: gender dysphoria and gender change in persons with intersexuality. *Arch Sex Behav* 34: 371-373.
12. Steensma T, Biemond R, de Boer F, Cohen-Kettenis P. 2011. Desisting and persisting gender dysphoria after childhood: a qualitative follow-up study. *Clin Child Psychol Psych* 16: 499-516.
13. Korte A, Lehmkuhl U, Goecker D, Beier KM, Krude H, Grüters-Kieslich A. 2008. Gender identity disorders in childhood and adolescence: currently debated concepts and treatment strategies. *Dtsch Arztebl Int* 105: 834-841.
14. Devoto E, Madariaga M, Aravena L, Lioi X. 2007. Etiología de la ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
15. Swaab DF, García-Falgueras A. 2009. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Funct Neurol* 24: 17-28.
16. Swaab. The human hypothalamus: basic and clinical aspects. II. In: Aminoff MJ BF, Swaab DF, editor. *Handbook of Clinical Neurology* Amsterdam. Amsterdam: Elsevier; 2004. p. 596.
17. Money J, Ehrardt A. Man a woman, boy and girl: The differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity. Baltimore, The John Jopkins University Press. 1972.
18. Bradley SJ, Oliver GD, Chernick AB, Zucker KJ. 1998. Experiment of nurture: ablatio penis at 2 months, sex reassignment at 7 months, and a psychosexual follow-up in young adulthood. *Pediatrics* 102: 9.
19. Dewing P, Shi T, Horvath S, Vilain E. 2003. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation. *Brain Res Mol Brain Res* 118: 82-90.
20. Welsh M, Suzuki H, Yamada G. 2014. The masculinization programming window. *Endocr Dev* 27: 17-27.
21. Makoto O, Harley VR. 2013. Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nat Rev Endocrinol* 9: 79-91.
22. Lucas-Herald AK, Bashamboo A. 2014. Gonadal development. *Endocr Dev* 27: 1-16.
23. Bao A, Swaab DF. 2011. Sexual differentiation of the human brain: relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric. *Front Neuroendocrinol* 32: 214-226.
24. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, et al. 2000. Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2664-2669.
25. Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T. 2008. Novel missense mutation in the P-box of androgen receptor in a patient with androgen insensitivity syndrome. *Endocr J* 55: 225-228.
26. Reiner WG, Gearhart JP. 2004. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Engl J Med* 350: 333-341.
27. Meyer-Bahlburg HF. 2005. Gender identity outcome in female-raised 46, XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 34 (4): 423-438.
28. Pasterski V, Zucker KJ, Hindmarsh PC, Hughes IA, Acerini C, Spencer D, et al. Increased Cross-Gender Identification Independent of Gender Role Behavior in Girls with Congenital Adrenal Hyperplasia: Results from a Standardized Assessment of 4- to 11-Year-Old Children. *Arch Sex Behav*. 2014.
29. Berenbaum SA, Bailey JM. 2003. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (3): 1102-1106.
30. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, New MI. 2008. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital

## Artículo de Revisión

- adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch Sex Behav* 37 (1): 85-99.
31. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. 2005. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 34 (4): 389-397.
  32. Koutcherov Y, Paxinos G, Mai JK. 2007. Organization of the human medial preoptic nucleus. *J Comp Neurol* 503 (3): 392-406.
  33. Swaab DF, Fliers E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 228 (4703): 1112-1115.
  34. Swaab DF, Gooren LJ, Hofman MA. 1992. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Prog Brain Res* 93: 205-217.
  35. Swaab. Nuclei of the hypothalamus. *Handbook of Clinical Neurology* Aminoff MJ BF, Swaab DF, editor. Amsterdam: Elsevier; 2003.
  36. Hofman MA, Swaab DF. 1989. The sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in the human brain: a comparative morphometric study. *J Anat* 164: 55-72.
  37. Lehre AC, Lehre KP, Laake P, Danbolt NC. 2009. Greater intrasex phenotype variability in males than in females is a fundamental aspect of the gender differences in humans. *Dev Psychobiol* 51 (2): 198-206.
  38. Zhou JN, Hofman MA, Gooren LJ, Swaab DF. 1995. Sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68-70.
  39. Chung WC, De Vries GJ, Swaab DF. 2002. Sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in humans may extend into adulthood. *J Neurosci* 22 (3): 1027-1033.

## Ética, Humanismo y Sociedad

# Hablemos de pederastia

José Carlos Bermejo

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

## Talk about pedophilia

**E**n 2011 escribí un libro con una compañera sobre pederastia. No ha sido un gran éxito editorial. Recogía testimonios, escudriñaba conceptos y dinámicas enfermizas, de enfermedad, y exploraba posibilidades rehabilitadoras para unos y otros: las víctimas, los victimarios, las familias de ambos. Hoy siento que el tema sigue necesitando una sanación en su abordaje social. "Humanizar los rostros de la pederastia" (es el título del libro), sigue siendo un reto vivo para comprender el fenómeno, para atender en el sufrimiento... y para prevenir, que es la clave más olvidada.

Afortunadamente estamos siendo más sensibles a los trastornos relacionados con los abusos sexuales de menores y adultos vulnerables, y los delitos que algunas personas cometen contra ellos. Quizás esta sensibilidad sea un indicador también de un proceso de humanización de la sociedad.

### Lo primero: comprender

Pero, como en otros campos, no necesariamente se ha socializado de manera correcta la información necesaria para conocer y comprender cuanto hay detrás. Ni siquiera los términos nos resultan lo suficientemente familiares como para saber a qué nos estamos refiriendo en cada momento. Titulares de periódicos, informaciones de radio o de televisión, conversaciones espontáneas y muchas veces cargadas de impulsividad son más frecuentes que acciones informativas o formativas que permitan acceder a un campo que, de no ser clarificado, se hace más difícil de afrontar en términos preventivos, terapéuticos, rehabilitadores, judiciales, etc.

En medicina, la pedofilia se incluye entre los trastornos sexuales y de la identidad sexual, dentro de la categoría de las parafilias. Los criterios de su diagnóstico diferencial son los siguientes:

- Han de padecerse, durante al menos seis meses.
- Fantasías sexuales recurrentes y altamente excitantes.
- Impulsos sexuales o comportamientos que impliquen

actividad sexual con niños prepúberes, es decir, menores de 13 años.

- Se ha de tener más de 16 años; y entre el paciente y el niño objeto de deseo sexual ha de haber una diferencia de al menos cinco años.
- Se excluyen las fantasías, impulsos o comportamientos entre adolescentes mayores.

### Los datos

Las cifras de abusos sexuales de menores, difieren según el método que se utilice para la obtención de las informaciones, estiman que la proporción de los individuos agredidos sexualmente antes de los dieciocho años es del 20% en las mujeres y del 10% en los hombres.

Las heridas infligidas por la agresión sexual son muy variables. Las agresiones violentas, duraderas y humillantes provocan las secuelas más graves. La mayoría de las veces, las niñas conocen al agresor, que en el 70% de los casos es un pariente cercano. En el caso de los niños, lo más frecuente es que sea un desconocido.

Oficialmente, el 90% de las denuncias por agresión sexual se presenta contra hombres y el 10% contra mujeres. Se estima que una niña de cada tres denuncia al agresor y que menos de un niño de cada diez hace lo mismo cuando la agresión viene de una mujer. En la actualidad, se estima que el índice de abusos cometidos por mujeres está subestimado y que los niños hablan muy poco sobre estos temas.

### El drama silenciado

Para el niño que ha sido víctima de abusos, escribir su propia historia le ayuda a tener control sobre ella, es un mecanismo de defensa en el que al fabricar su mito de modo casi heroico se puede adueñar de su pasado y de esta forma sentir un cierto control sobre el trauma. Es una legítima defensa, inicialmente hasta necesaria, pero a

medida que avanzan los días y los meses desde la vivencia del trauma, si no se da una vía de escape o una salida al exterior, se corre el riesgo de sumergirse en una obra teatral interna que podría llegar al delirio.

Cilrulnyk apunta que el niño, tras haberse visto obligado al relato silencioso para adquirir una personalidad, ha de socializar dicho relato para no delirar. Es frecuente cuando se da este tipo de trauma, que el niño tienda a falsear lo que pasa en la justa medida de lo que el entorno puede recoger.

Es más difícil entender y clasificar como agresión sexual la causada por aquel o aquella de quien se espera un vínculo afectivo y un modo de identificación. No así cuando el agresor sexual es un enemigo, ya que es más fácil odiar a un enemigo que a un padre, y odio que no deja de ser una energía agresiva y por tanto protectora.

Los perjuicios derivados para las víctimas se encuentran en el nivel psicológico, emocional, físico, conductual, sin obviar el impacto a nivel espiritual y religioso. Con frecuencia se trata de daños extensos e irreparables que pueden manifestarse a corto, medio y largo plazo.

Quizás uno de los mayores errores haya sido no escuchar a las víctimas, a los seres más vulnerables de este fenómeno. De hecho, si escucháramos a los victimarios, descubriríamos que, a la vez, estamos escuchando a víctimas del pasado. No es que toda víctima se convierta en victimario, sino que la mayor parte de los victimarios tienen historias de víctima en su pasado.

### **¿Quién es pederasta?**

Negar el hecho de que existen numerosos religiosos y sacerdotes que son responsables de actos pederastas sería iluso. Es evidente que hay pederastas y pedófilos en la Iglesia. Afortunadamente la actitud actual es “tolerancia cero” por parte de las indicaciones de la Iglesia. Es también evidente que hay homosexuales pederastas y pedófilos; pero igualmente resulta evidente que, así como ellos, también existen abogados, arquitectos, médicos, choferes, periodistas, bailarinas, azafatas, amas de casa, artistas, músicos, hombres o mujeres, de cualquier profesión, oficio o labor (incluso vagos) que, siendo heterosexuales,

bisexuales, homosexuales o polisexuales, también lo son.

La pedofilia como patología puede ser atribuible a cualquier persona y la pederastia puede ser cometida por cualquiera, independientemente de lo que haga día a día o de con quién se acueste. La notoriedad mediática de una condición (sacerdotes u homosexuales) no determina la exclusividad.

De un interesante estudio del prestigioso psicólogo forense alemán, Hans Kröber, el cual se declara ateo, éste deduce y afirma que “el celibato no causa la pedofilia” puesto que el porcentaje de pederastia en sacerdotes y religiosos, que se establece según las estadísticas en un 0,04%, es incluso menor que el que se da entre los heterosexuales de otras profesiones o al de la población global.

Dado que en nuestro contexto muchas personas pueden haberse aproximado al tema sólo con ocasión de los casos producidos y hechos públicos en el seno de la iglesia católica, quizás es oportuno decir que no parece existir conexión directa entre los abusos y la moral sexual oficial católica. Esta es una tesis admitida comúnmente.

No existe el perfil causal inequívoco del pedófilo. Se postulan diversas hipótesis. Hay autores que, partiendo de análisis empíricos, afirman la conexión entre factores culturales y sociales. Asimismo, un niño sin ningún tipo de información sexual puede ser más fácilmente víctima de los engaños y la seducción de un abusador sexual.

No cabe duda de que es muy importante subrayar la responsabilidad colectiva de la prevención mediante una educación adecuada. En la familia, sí. Una educación adecuada para una sana autoestima, para una relación saludable y un uso adecuado de la interdependencia y de los juegos de poder. Es necesaria una educación sana para no hacer de la propia experiencia de víctima una causa suficiente para convertirse en victimario. Urge una educación sana en los procesos formativos de personas que están llamadas a liderar comunidades religiosas, que deberían ser ejemplos de virtud y respeto sagrado de la dignidad de las personas y promotoras de una vida feliz.

Urge la prevención como urge también formas de relación de ayuda personalizada a todos los afectados: víctimas, victimarios, familiares de unos y otros. Sólo así construiremos un mundo con menos sufrimiento y evitaremos el que esté en nuestras manos.

## Comentarios de Bioestadística

# Regresión de Prais-Winsten: Evaluación de tendencias lineales

Gabriel Cavada Ch.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup>Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

## Prais-Winsten regression: lineal trends assessment

En toda ocasión que se describe un problema de salud, un problema clásico es medirlo a través de prevalencias, incidencias o tasas, sino también cómo estas medidas evolucionan en el tiempo. En general estos indicadores están disponibles anualmente, por lo tanto disponer de una larga serie de datos, que permita usar metodologías para analizar series de tiempo, resulta prohibitivo. Aún más si nuestra atención se fija en enfermedades como la diabetes I en pacientes pediátricos, cuyo estudio de tendencias tiene un horizonte de unos 20 años. Por ello es útil conocer un método de evaluación de tendencias lineales (cambios temporales).

Por ejemplo, la Tabla 1 muestra las tasas de mortalidad por cáncer de páncreas en Chile desde el año 1997 al 2012 (Fuente: DEIS, Ministerio de Salud de Chile).

La Figura 1 muestra la tendencia de dichas tasas.

Es claro que la evolución de esta tasa es lineal, por lo tanto un incauto analista, encontraría la significación de esta tendencia usando los algoritmos clásicos de la regresión lineal, además agregaría el coeficiente de correlación de Pearson y otras delicadezas. Análisis que estaría incorrecto, pues las tasas no son observaciones independientes en el tiempo, sino que existe una autocorrelación, es decir, que la tasa de un año cualquiera, depende de lo que ocurrió el año anterior. Si este supuesto se obvia, se introduce una heterocedasticidad artificial que impediría conocer en forma certera la velocidad de cambio de esta tasa, pues las varianzas de esta velocidad estarían afectadas por estos residuos cuya variabilidad cambia en el tiempo. Esta situación la corrige la estimación de Prais-Winsten, que es

**Tabla 1.** Tasa de mortalidad por cáncer de páncreas en Chile

Año	Tasa*
1997	4,1
1998	4,4
1999	4,8
2000	4,5
2001	4,6
2002	5,2
2003	5,6
2004	5,6
2005	5,4
2006	5,6
2007	5,8
2008	6,3
2009	6,3
2010	6,5
2011	6,4
2012	6,9

\*Por 100 mil habitantes.



**Figura 1.**

## Comentarios de Bioestadística

un modelo autoregresivo de orden 1, es decir, lo que pasa “hoy” correlaciona con lo que pasó “ayer”, en símbolos:

$$Y_t = \rho Y_{t-1}$$

Donde  $\rho$  denota la correlación y el sub índice el tiempo.

Si la tendencia lineal se quisiera estimar mediante la regresión lineal simple, el error cuadrático estaría dado por la expresión:

$$\varepsilon^2 = (Y_t - \alpha - \beta t)^2$$

Estimando sólo los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , y este error no se hace cargo de la dependencia “auto regresiva”, mientras que al considerar este efecto la expresión del error cuadrático es:

$$\varepsilon^2 = (\rho Y_{t-1} - \alpha - \beta t)^2$$

Lo que permite estimar esta dependencia temporal.

En nuestro ejemplo:

Al estimar la tendencia por regresión lineal simple se encuentra:

tasa	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
t	.1729412	.0109531	15.79	0.000	.1494491 .1964332
_cons	4.202941	.0964246	43.59	0.000	3.996131 4.409751

Es decir, que por cada año se observa un aumento de la tasa de 0,173, pero no se sabe en cuánto influye la tasa anterior.

La regresión de Prais-Winsten entrega los siguientes resultados:

tasa	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
t	.1734462	.0117831	14.72	0.000	.1481738 .1987185
_cons	4.199154	.1040909	40.34	0.000	3.975901 4.422407
rho	.0914577				

La velocidad de cambio es prácticamente la misma, sin embargo, los intervalos de confianza difieren a partir del tercer decimal, esto es demasiado, si se considera que las tasas están por 100 mil habitantes, es decir, nos debería interesar una precisión hasta el quinto decimal. Sin considerar la información extra de que la tasa de un año cualesquiera depende un 9,14% de lo que ocurrió en el año inmediatamente anterior ( $\rho$ ).

La conclusión es que a veces muy poco es demasiado.

## Calendario Cursos y Congresos

### Curso Médicos no especialistas

Fecha: 13 y 14 de mayo de 2016  
Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.  
Directores: Dra. Erika Díaz y Dr. Verner Codoceo

### Curso de Actualización en el Diagnóstico y Manejo de Cáncer y Nódulos Tiroideos

Fecha: 05 y 06 de agosto de 2016  
Lugar: Hotel Intercontinental Santiago.  
Directores: Dr. José Miguel Domínguez y  
Dr. Patricio Gac

### XXVII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 de noviembre de 2016  
Lugar: Enjoy Coquimbo, Chile.  
Secretaria Ejecutiva: Dra. Cecilia Vargas

### Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** – European Thyroid Association  
[www.eurothyroid.com](http://www.eurothyroid.com)
- **LAST** – Latin America Thyroid Society  
[www.last.org](http://www.last.org)
- **ATA** – American Thyroid Society  
[www.thyroid.com](http://www.thyroid.com)
- **AACE** – American Association of Clinical Endocrinologists  
[www.aace.com](http://www.aace.com)
- **The Endocrine Society**  
[www.endo-society.org](http://www.endo-society.org)
- **EAN M** – European Association of Nuclear Medicine  
[www.eanm.org](http://www.eanm.org)
- **SAEM** – Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo – [www.saem.org.ar](http://www.saem.org.ar)
- **SNM** – Society of Nuclear Medicine  
[www.snm.org](http://www.snm.org)
- **AAES** – American Association of Endocrine Surgeons  
[www.endocrinesurgery.org](http://www.endocrinesurgery.org)
- **AHNS** – American Head and Neck Society  
[www.headandneckcancer.org](http://www.headandneckcancer.org)

## Concurso SOCHED

Fueron entregados los resultados del Concurso Proyectos SOCHED 2015, para subir a la página Web.

### Proyecto 2015-02

**“Comparación de frecuencia de SNPS RS965513, RS1867277 y RS71369530 del gen FOXE1 entre pacientes chilenos con y sin cáncer papilar de tiroides, y estudio de su asociación con la agresividad de la enfermedad”.**

*José Miguel Domínguez Ruiz-Tagle, Cristian Carvajal Maldonado, Daniela Olivari Ulloa, Carolina Valdivia Pizarro.*

### Proyecto 2015-05

**“Estudio del número de repeticiones CAG del receptor de andrógenos en niñas con adrenarquia precoz: correlación con signos clínicos y pubarquia precoz”.**

*María Cecilia Lardone, Verónica Mericq Guila, Camila Corvalán Aguilar, Ana Pereira Aguilar.*

### Proyecto 2015-10

**“Regulación de la enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHS2) por mirna y su asociación con hipertensión arterial”.**

*Alejandra Tapia Castillo, Cristian Carvajal Maldonado, Carlos Fardella Bello.*

## Dr. Gilberto González es elegido Vicepresidente de la Sociedad Médica de Santiago

El actual Past President de SOCHED fue electo en votación unánime en la reunión de Directorio de septiembre, luego de ser postulado para dicho cargo por el grupo de la SMS del Hospital Clínico de la UC, con el apoyo de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Al conocer el resultado de la votación, el Dr. González se manifestó muy honrado y agradecido por todo el respaldo recibido, el cual atribuye en parte a un reconocimiento a la labor realizada como Presidente de SOCHED. “Como muchos socios de SOCHED, o bien internistas de otras subespecialidades, me hice primero socio de la SMS, recién titulado de médico hace ya 30 años, y posteriormente, fui socio de SOCHED”, recuerda.

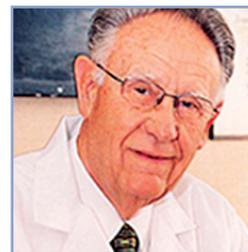
Desde siempre, agrega, he procurado colaborar con



la Sociedad Médica, fiel al espíritu de internista en que me formé inicialmente como médico. Destacó que en este nuevo cargo “me sentiré muy agradado de poder colaborar con el Dr. Claudio Liberman, quien asumirá la presidencia de la SMS”.

Por su parte, el Dr. Gilberto González asumirá la vicepresidencia de la SMS en la próxima asamblea anual de socios en noviembre próximo en Viña del Mar, en el marco del XXXVI Congreso Chileno de Medicina Interna y ejercerá el cargo hasta el 2017, cuando deba asumir la presidencia de la SMS.

## Dr. Manuel García de los Ríos es galardonado con medalla Juvenal Hernández Jaque



La Universidad de Chile distinguió al destacado diabetólogo, Dr. Manuel García de los Ríos, con la Medalla Juvenal Hernández Jaque, en la mención Ciencia y Tecnología. “No son muchos los médicos que son considerados en esta mención, con respecto a toda la gente que se dedica a la ciencia y tecnología. Entonces, es difícil destacar frente a investigadores básicos de alto nivel, o también frente a ingenieros eléctricos”, afirmó el médico.

Esta distinción se otorga de manera anual a los ex alumnos de la Universidad de Chile que, en el ejercicio de su vida laboral, hayan prestado servicios relevantes a la casa de estudios y al país, y que hayan representado los valores éticos y humanistas que precisamente demostró en vida el rector Juvenal Hernández Jaque. “Recibo esta medalla con alegría, con emoción, con orgullo, pero con mucha humildad, porque hay tanta gente valiosísima que la merece”, manifestó el socio fundador de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, quien recibió la noticia de su premiación a través de una llamada telefónica efectuada por el rector de la institución universitaria, Dr. Ennio Vivaldi.

El Dr. García de los Ríos egresó de la Facultad de Medicina en la Universidad de Chile en 1954, es especialista en Medicina Interna. Durante su vida profesional, cuya trayectoria ya sobrepasó las seis décadas, ha demostrado un gran espíritu de servicio, lo que lo ha llevado a ser reconocido en otras ocasiones. Por ejemplo, la Unidad de Diabetes que co-creó en el Hospital San Juan de Dios, y de la cual fue jefe por 13 años, lleva su nombre desde 2008. Además ha obtenido diversos nombramientos, como en 1990, como miembro de número de la Academia Chilena de Medicina, en 2006 el Master del American College of Physicians, y en 2007 como Maestro de la Medicina Interna Chilena.

## Noticias

Asimismo, completó más de medio siglo de experiencia docente, principalmente encargado de las clases teóricas de Diabetes, Fisiopatología de la Diabetes, Medicina Interna, Bioética y Relación Médico Paciente. También ha tenido participación en muchos talleres en pre y postgrado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, institución que lo nombró Profesor Emérito en 2011.

### Premio SOCHED al mejor trabajo publicado en temas de endocrinología y diabetes

En el marco de la novena versión del Premio SOCHED al Mejor Trabajo Publicado en temas de Endocrinología y Diabetes, fue premiado el trabajo titulado, *Feeding and Bone Turnover in Gastric Bypass* de los autores, **Juan P. Valderas, Oslando Padilla, Sandra Solari, Manuel Escalona, y Gilberto González**, del Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo (J.P.V., M.E.), Salud Pública (O.P.), Laboratorio Clínico (S.S.), y Endocrinología (G.G.), Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, 6510260 Santiago, Chile.

### Con éxito se desarrolló la última reunión clínica del año

En la ocasión, el presidente de la Sociedad, Dr. Jorge Sapunar, tuvo sentidas palabras de agradecimiento a quienes presentaron los casos clínicos en este 2015. También se refirió con gratitud a los asistentes, y a quienes siguieron las transmisiones vía streaming. Además, hizo una invitación a asistir al **XXVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes**.

La última reunión clínica del año se desarrolló, como es habitual, en el Centro Saval de Manquehue, el sábado 03 de octubre. El primer caso, "Enfrentamiento clínico de la infertilidad en hombres con Hiperplasia Suprarrenal Clásica", estuvo a cargo de la Dra. Flavia Nilo y el Dr. René Baudrand, del Departamento de Endocrinología Adultos, Pontificia Universidad Católica de Chile (PUC). "Me gustaría destacar que, en un paciente que consulta por infertilidad, y donde se ve esta patología, primero se tiene que buscar los objetivos y plantearse metas, y según esa meta entablar el tratamiento. Ya que cada paciente aunque tenga desde el punto de vista del genotipo, características similares, cada paciente es distinto, por lo tanto las dosis de glucocorticoides son diferentes, también las de mineralcorticoides, y también en cuanto a los tratamientos adyuvantes para lograr fertilidad en estos pacientes", afirmó la Dra. Nilo.

Con respecto a la oportunidad de participar en la reunión clínica, la endocrinóloga destacó que es una ocasión para llegar a consensos de cómo tratar a los pacientes. "Me parece que es una muy buena oportunidad para revisar temas, y también para que todos nos pongamos de acuerdo en cómo manejar a estos pacientes. En la medida en que todos tengamos los mismos protocolos, o el mismo planteamiento de diagnóstico, también vamos a favorecer a que los pacientes tengan un seguimiento más apropiado", señaló.

Posteriormente fue el turno de Fernando Rodríguez, PhD, de la Unidad de Endocrinología Infantil y Genética, del Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, quien presentó un estudio molecular de RASopatías en pacientes con Criptorquidia aislada. "Es interesante esta aproximación de lo que es la ciencia básica a la endocrinología general, y lo enriquecedor que es tener el aporte de lo básico a lo clínico, y de lo clínico a lo básico. Este trabajo sin la parte clínica no es posible, y la básica aporta a lo suyo. Entonces es bueno que estos temas se presenten en este tipo de encuentros", sostuvo Rodríguez, quien explicó que el estudio está en marcha, comenzó en marzo de 2014, y tiene fecha de término el mismo período del 2017. "La idea es llegar a los 300 pacientes en estudio, en la actualidad estamos cerca de la mitad de esa cantidad, y sacar herramientas que sean útiles para la clínica", manifestó.

Al final de la reunión, el presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), Dr. Jorge Sapunar, tuvo sentidas palabras de agradecimiento a quienes presentaron los casos clínicos en este 2015. De igual forma se refirió con gratitud a los asistentes, y a quienes siguieron las transmisiones vía streaming. "Aprovecho también de invitarlos al XXVI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, que se realizará desde el 22 al 24 octubre en Concepción", expresó.

### El Dr. Martin Schlumberger de visita en Chile

El día martes 29 de septiembre tendremos la visita del Dr. Martin Schlumberger en el Aula Magna de la Clínica Alemana. La reunión comenzará a las 19:00 h, con los siguientes temas:

- Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk well differentiated thyroid cancer: results of estimabl study.
- Cost-effectiveness analysis of rhtsh in the treatment of wdct.



**Ganadora del Concurso  
"Apoyo para  
presentación de  
trabajos en congresos  
en el extranjero  
segundo semestre  
SOCHED 2015"**

Dra. Lorena Mosso Gómez ha sido la favorecida, quien presentará en el 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress, que se rea-



lizará en Orlando, Estados Unidos, entre el 18 y 23 de octubre.

**Trabajo:** "Thyroid hormone levels in normal pregnant women: the influence of body mass index".

**Autores:** Lorena Mosso<sup>1</sup>, Alejandra Martínez<sup>1</sup>, Gonzalo Latorre<sup>2</sup>, Claudia Campusano<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile. Endocrinología.

<sup>2</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile. Medicina.

## Instrucciones a los autores

### 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 [revendo-diab@soched.cl](mailto:revendo-diab@soched.cl) en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como “cabeza de página”.
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus* u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de “superíndice” al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quien solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.

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.socmed.cl](http://www.socmed.cl)

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

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

### 3.2 Resumen

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

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

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumen-

tal y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

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

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

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

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

### 3.5 Resultados

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

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

### 3.6 Discusión

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

## Instrucciones a los autores

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

### 3.7 Agradecimientos

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

### 3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.11 Unidades de medida

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

### 4. Separatas

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

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

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

### 6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses.

Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario “Updated ICMJE Conflicto 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.

## Guía de exigencias para los manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1.  Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2.  El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3.  El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4.  Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5.  Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6.  Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7.  Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8.  Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.
9.  Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas
10.  Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11.  a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano.  
b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12.  Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13.  Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14.  a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.  
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15.  La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.
16.  Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17.  Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18.  Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19.  Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

---

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

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

## Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

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

**Tabla: Códigos de Participación**

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

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

## Abreviaturas

### Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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 Simil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	PrI
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	$\bar{x}$
Fosfatasas ácidas	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasas alcalinas	F Al	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		

## Abreviaturas de Instituciones

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

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

## Índice de Temas y Autores año 2015

### Índice de Temas publicados en el año 2015

Tema	Página (volumen)
AGES	70 (2)
Cortisol	8 (1); 102 (3)
Corticotropinoma	108 (3)
Comentarios Bioestadística	35 (1); 81 (2); 124 (3); 176 (4)
Diabetes tipo 1	52 (2);
Ética, Humanismo y Sociedad	32 (1); 78(2); 121 (3); 174 (4)
Esteatosis Hepática	154 (4)
FTO	14 (1)
Historia de la Endocrinología	34 (1); 80 (2); 123 (3); 154 (4)
Hipoglicemia	146 (4)
Hiperprolactinemia	25 (1)
Metformina	57 (2); 162 (4)
Obesidad	19 (1)
Pancreatitis	151 (4)
Tejido Peridontal	63 (2)
Tiroides	112 (3)
Tiroiditis	98 (3)
Transgénero	167 (4)

### Índice de Autores año 2015 (Números 1, 2, 3 y 4)

<b>A</b>		González Gilberto	6	Pizarro Carolina	52
Aravena Lucía	25, 167	Guijarro Guadalupe	108		
Araya Sofía	8	Guzmán Carla	19	<b>Q</b>	
Araya Verónica	102			Quevedo Iván	162
Arroyo Consuelo	162	<b>H</b>			
Asenjo Sylvia	14	Hameau Rene	162	<b>R</b>	
		Hernández-Rodas M. Catalina	154	Riffo Benilde	14
<b>B</b>		Hodgson M. Isabel	8	Ríos Rafael	116
Barrera Cynthia	154			Romero Carmen	102
Bermejo José Carlos	32,78,121,174	<b>L</b>		Rubio Claudia	57
		Loeff Tamara	52	Ruz Manuel	154
<b>C</b>					
Cabrera Verónica	63	<b>M</b>		<b>S</b>	
Calderón Constanza	8	Martínez Alejandro	116, 167	Sáez Katia	14
Cataldo Rodrigo	8	Mendoza Carolina	98	Salas Francisca	52
Cavada Gabriel	35,81,124,176	Michaud Patricio	116	Salas Paulina	146
Cid M. Pía	102	Modroño Naiara	108	Sanhueza Liliana	57
Contreras Javiera	146	Muñoz Sergio	14	Salman Patricio	151
				Santos J. Luis	8, 70
<b>D</b>		<b>N</b>		Sapunar Jorge	5, 14
Devoto Enzo	25, 116, 167	Novik Victoria	146		
Duarte Joanny	108			<b>T</b>	
Durruty Pilar	57	<b>O</b>		Torán Clara	108
		Olmedo Valentina	146		
<b>F</b>		Ortíz Angel	112	<b>U</b>	
Fuentes Marcela	70			Ulloa Natalia	14
		<b>P</b>			
<b>G</b>		Parada Javier	8	<b>V</b>	
García Hernán	98	Pavon Isabel	108	Valenzuela Rodrigo	154
García de los Ríos Manuel	57	Peña Carolina	151	Vásquez Karla	52
Garrido Maritza	102	Pérez Francisco	34, 51, 52, 80, 97, 123, 145, 154	Villalobos Rodrigo	112
Gleisner Andrea	14				
Gómez Juan Carlos	108	Pérez M. Javiera	151	<b>W</b>	
Gómez Sara	108	Pérez Virginia	116	Weisstaub Gerardo	8