

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Reloj biológico y diabetes.
pág. 129

Artículos Originales

Experiencia con insulina degludec en pacientes diabéticos Tipo 1 del Hospital San Juan de Dios Santiago.
pág. 131

Dislipidemia en niños y adolescentes con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz.
pág. 137

Artículo de Revisión

Implicancias del polimorfismo de repeticiones de glutamina del receptor de andrógenos en la presentación de eventos peripuberales.
pág. 142

Casos Clínicos

Hipercortisolismo cíclico por adenoma hipofisario.
pág. 150

Masa pancreática: una presentación inhabitual de nesidioblastosis en el adulto.
pág. 154

Compromiso de seno cavernoso como presentación de cáncer anaplásico de tiroides.
pág. 157

Summary

Editorial

Biological clock and diabetes.
pp. 129

Original Articles

Experience with degludec Insulin in Type 1 diabetic patients at the San Juan de Dios Hospital.
pp. 131

Dyslipidemia in children and adolescents with a family history of early cardiovascular disease.
pp. 137

Review Article

Implications of androgen receptor gene glutamine repeat polymorphism in the presentation of peripubertal events.
pp. 142

Clinical Cases

Cyclic hypercortisolism due to pituitary adenoma.
pp. 150

Pancreatic mass: an unusual presentation of nesidioblastosis in adults.
pp. 154

Cavernous sinus involvement as presentation of anaplastic thyroid cancer.
pp. 157

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.

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^{er} 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^{er} piso, Providencia, Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 2223 0386

(56) - 02 - 2753 5555

Fax: (56) - 02 - 2753 5556

E-mail: 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

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

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

Dr. Fernando Cassorla G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Ethel Codner D.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de La Frontera.
Dr. Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología y Obstetricia. Clínica Las Condes.
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. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica 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 Noé 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 2016 - 2018

Presidente

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Past Presidente

Dr. Jorge Sapunar Z.

Vicepresidente

Dr. Pedro Pineda B.

Secretaria General

Dra. Erika Díaz V.

Tesorero

Dr. José Miguel Domínguez R-T.

Directores

Dra. María Soledad Báez P.	(Representante Provincia No GES)
Dra. María Eugenia Bruzzzone V.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. María Victoria Figueroa F.	(Representante Área Oriente)
Dra. Amanda Ladrón de Guevara H.	(Representante Área Occidente)
Dr. Rodolfo Lahsen M.	(Representante Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dra. Alejandra Martínez G.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Virginia Pérez F.	(Representante Pediatría)
Dr. Rafael Ríos S.	(Representante Área Centro-Sur)
Dr. Patricio Salman M.	(Representante GES)
Dra. Cecilia Vargas R.	(Representante Área Norte)

Invitada

Dra. Jocelyn Cortés R. (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

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile.

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Reloj biológico y diabetes.
Francisco Pérez B.

129

Artículos Originales

Experiencia con insulina degludec en pacientes diabéticos Tipo 1 del Hospital San Juan de Dios Santiago.
Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A.,
Guillermo Santibañez G., Elizabeth Toro T.,
Juan Pablo Miranda O. y Manuel García de los Ríos A.

131

Dislipidemia en niños y adolescentes con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz.
Paulina Bustos A., Claudia Radojkovic N., Luis Pérez P.,
Katia Sáez C., Carol Cleveland P., Carolina Friz A.,
María Eugenia Castro M., Esteban Arévalo C.,
Andrea Sánchez R. y Sylvia M. Asenjo M.

137

Artículo de Revisión

Implicancias del polimorfismo de repeticiones de glutamina del receptor de andrógenos en la presentación de eventos peripuberales.
María Cecilia Lardone y María Verónica Mericq.

142

Casos Clínicos

Hipercortisolismo cíclico por adenoma hipofisario.
Sara Gómez R., Isabel Pavón de P., Naiara Modroño M.,
Carmen Pérez B. y Pablo Carrasco L.

150

Masa pancreática: una presentación inusual de nesidioblastosis en el adulto.
Fady Hananias R. e Iván Quevedo L.

154

Compromiso de seno cavernoso como presentación de cáncer anaplásico de tiroides.
Francisca Gajardo, Vjeročka Inostroza, Pamela Invernizzi,
Cristóbal Campos, Marcelo Mardones, Félix Vásquez,
Nicolás Crisosto, Cecilia Pereira, Paola Hernández, Erika Díaz,
Amanda Ladrón De Guevara, Miguel Domínguez, Jaime Morán,
Andrés Rodríguez, Patricia Arroyo y G. Donoso.

157

Ética, Humanismo y Sociedad

Un sentimiento tabú: la vergüenza.
José Carlos Bermejo

160

Comentarios de Literatura Destacada

Paulina Villaseca D. y Gabriel Cavada Ch.

162

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

164

Instrucciones a los Autores

165

Content

Editorial

Biological clock and diabetes.
Francisco Pérez B.

129

Original Articles

Experience with degludec Insulin in Type 1 diabetic patients at the San Juan de Dios Hospital.
Lilian Sanhueza M., Pilar Durruty A.,
Guillermo Santibañez G., Elizabeth Toro T.,
Juan Pablo Miranda O. and Manuel García de los Ríos A.

131

Dyslipidemia in children and adolescents with a family history of early cardiovascular disease.
Paulina Bustos A., Claudia Radojkovic N., Luis Pérez P.,
Katia Sáez C., Carol Cleveland P., Carolina Friz A.,
María Eugenia Castro M., Esteban Arévalo C.,
Andrea Sánchez R. and Sylvia M. Asenjo M.

137

Review Article

Implications of androgen receptor gene glutamine repeat polymorphism in the presentation of peripubertal events.
María Cecilia Lardone and María Verónica Mericq.

142

Casos Clínicos

Cyclic hypercortisolism due to pituitary adenoma.
Sara Gómez R., Isabel Pavón de P., Naiara Modroño M.,
Carmen Pérez B. and Pablo Carrasco L.

150

Pancreatic mass: an unusual presentation of nesidioblastosis in adults.
Fady Hananias R. and Iván Quevedo L.

154

Cavernous sinus involvement as presentation of anaplastic thyroid cancer.
Francisca Gajardo, Vjeročka Inostroza, Pamela Invernizzi,
Cristóbal Campos, Marcelo Mardones, Félix Vásquez,
Nicolás Crisosto, Cecilia Pereira, Paola Hernández, Erika Díaz,
Amanda Ladrón De Guevara, Miguel Domínguez, Jaime Morán,
Andrés Rodríguez, Patricia Arroyo and G. Donoso.

157

Ethics, Humanism and Society

A taboo feeling: shame.
José Carlos Bermejo

160

Comments Outstanding Literature

Paulina Villaseca D. and Gabriel Cavada Ch.

162

Calendar of courses, Symposia and Meetings

164

Instructions to Authors

165

Reloj biológico y diabetes

Biological clock and diabetes

Recientemente los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young recibieron el premio Nobel de Medicina 2017, por sus “descubrimientos de los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano”.

Sus investigaciones en distintos sistemas (plantas, animales y humanos) han mostrado cómo estas especies han adaptado su “ritmo biológico” para sincronizarlo con las rotaciones de la tierra (ciclos de luz y oscuridad), lo que se ha dado a conocer como “reloj biológico”.

Este reloj adapta nuestra fisiología de forma rápida y marcada a diferentes fases del día, (ciclo circadiano), regulando desde componentes conductuales, niveles hormonales hasta el metabolismo energético.

Los ganadores del premio Nobel 2017 aislaron el gen que controla el ritmo biológico diario al codificar una proteína que se acumula en las células durante la noche y que se degrada durante el día.

Los relojes circadianos son osciladores biológicos presentes en todas las especies fotosensibles que producen ciclos de 24 h en la transcripción de las enzimas metabólicas que interactúan con los ciclos de luz-oscuridad. En los mamíferos, el reloj impulsa ciclos energéticos para mantener la constancia fisiológica durante el cambio diario en los estados de comportamiento (sueño/vigilia) y nutricional (ayuno/alimentación).

La conexión molecular entre los relojes circadianos y el metabolismo se estableció por primera vez con el descubrimiento de que los ritmos transcripcionales de 24 horas son autónomos y autosostenibles en cultivo de fibroblastos, y que los relojes están presentes en la mayoría de los tejidos configurando una sólida red temporal en todo el organismo.

La mayoría de los organismos, incluidos los humanos, han desarrollado un sistema intrínseco de osciladores circadianos. El sistema de cronometraje circadiano de mamíferos orquesta casi todos los aspectos de la fisiología y el comportamiento.

Junto con las señales sistémicas, que emanan del reloj central que reside en el hipotálamo, los osciladores periféricos orquestan las fluctuaciones específicas de cada tejido impactando en el perfil de expresión génica, síntesis de proteínas y modificaciones postraduccionales.

Cada vez hay más evidencia sobre los roles esenciales de los osciladores periféricos, que funcionan en órganos metabólicamente activos en la regulación de la homeostasis de la glucosa y distribución de grasa corporal.

Desde la descripción de los relojes biológicos han surgido múltiples enfoques que intentan comprender cómo los programas transcripcionales circadianos integran los sistemas fisiológicos en la célula y cómo el conjunto de relojes se alinea y coordina armónicamente con el ambiente.

Un aspecto importante evidenciado por diversos estudios que interrumpen el reloj circadiano, han mostrado que este fenómeno también depende de los nutrientes, por lo que la conexión con patologías como diabetes, obesidad y síndrome metabólico son bastantes frecuentes. De hecho los trabajos actuales, muestran importantes modificaciones epigenéticas (metilaciones) en estos llamados genes sincronizadores circadianos que están claramente alterados en diabetes y otras patologías metabólicas.

Dr. Francisco Pérez
Editor

Experiencia con insulina degludec en pacientes diabéticos Tipo 1 del Hospital San Juan de Dios Santiago

Lilian Sanhueza M.^{1,3}, Pilar Durruty A.^{1,2,a}, Guillermo Santibáñez G.^{1,b}, Elizabeth Toro T.^{1,c}, Juan Pablo Miranda O.² y Manuel García de los Ríos A.¹

Experience with degludec Insulin in Type 1 diabetic patients at the San Juan de Dios Hospital

Objective: To study the efficacy and safety of degludec insulin in Type 1 diabetic patients. **Patients and Method:** In a prospective study, 230 type 1 diabetics patients, average aged 34 years age and 14 years of diagnosis of diabetes and treated with two doses of insulin glargine U-100, were changed to degludec. Patients had glycosylated hemoglobins (HbA1c) greater than 10%. Results were recorded at 3 and 6 months with parameters clinical, biochemical, insulin requirements per kilogram of weight (U/kg/wt) and hypoglycemia. Capillary glycemia was evaluated three times a day and the dose of insulin degludec every two weeks. The statistical analysis used was average and rank, standard deviation, normal Swilk test, categorical Chi2 and continuous ANOVA or Kwallis, and $p < 0.05$. A psychological survey was conducted to evaluate satisfaction with the new treatment. **Results:** Fasting blood glucose decreased from 253 (range 243-270) at 180 mg/dl (172-240) at 3 months and at 156 (137-180) at 6 months after the change insulin ($p < 0.05$). HbA1c, initially 10.6% (10.4-12.2) decreased to 8.7% (9.3-10.1) and 8.3% (8.7-9.7) at 3 and 6 months, respectively ($p < 0.05$). There was a decrease in basal insulin requirements from 0.7 to 0.4 U/kg/60% reduction in hypoglycaemia; both mild and moderate and severe. Isolated nocturnal hypoglycaemias were recorded in only 4 patients in this group. **Conclusion:** Six months of treatment with degludec insulin reduces fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and hypoglycemia, both mild and moderate severe and nocturnal, which makes this new ultra-long acting basal insulin a safe and effective tool for the management of type 1 diabetics patients.

Key words: Glargine insulin, degludec insulin, Type 1 diabetes.

¹Unidad de Diabetes, Hospital San Juan de Dios, Servicio y Departamento de Medicina Occidente. Profesor Asociado de la Universidad de Santiago de Chile.

²Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

^aBioquímico.

^bPsicólogo.

^cEnfermera.

Correspondencia:

Lilian Sanhueza
Fray Camilo Henríquez 175
Depto. 404 Santiago.
ilianlay@yahoo.es

Recibido: 05-06-2017

Aceptado: 04-08-2017

Introducción

Desde el descubrimiento y posterior uso clínico de la insulina en 1921, la industria farmacéutica ha desarrollado diferentes tipos de insulinas.

En los últimos diez años aparecen los análogos de insulina por modificaciones en la estructura química de la hormona, obteniéndose insulinas de acción ultrarrápida y ultralenta; a objeto de mantener un control más estable de las glicemias y replicando la secreción fisiológica de la hormona^{1,2}. Las primeras insulinas basales glargina y detemir superiores a la NPH, no cubren en su actividad las 24 h y en muchos casos deben emplearse en dosis fraccionadas cada 12 h².

Los cambios realizados a la insulina humana son: remoción del aminoácido treonina en posición B30 y

adición de un ácido graso de 16 carbonos unido al aminoácido lisina en posición B29 por medio del ácido glutámico. Esta modificación confiere a la insulina degludec propiedades que le permiten formar un depósito soluble de multihéxmeros tras su administración subcutánea. Se produce una liberación paulatina de iones de zinc y disociación gradual de los monómeros de insulina, que pasan a la circulación de forma lenta y sostenida⁴. Su perfil farmacocinético es plano y estable, su vida media es de aproximadamente 25 h y su variabilidad glicémica reducida con respecto a glargina U-100⁵⁻⁷. Una completa revisión respecto a insulina degludec es la realizada por Cahn et al. en el 2015⁸; quienes confirman por los ensayos clínicos disponibles, los beneficios de degludec frente a los demás análogos de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2). Yamamoto et al.⁹, confirmaron recientemente los

Artículo Original

hallazgos de otros autores en DM1 tratados con degludec. Birkeland et al.¹⁰ en un estudio multicéntrico comparó la eficacia y seguridad de degludec vs glargina en DM1, con una inyección diaria y el agregado de insulina aspártica ultrarrápida en bolos precomidas. Los autores concluyen que la insulina degludec tiene una eficacia similar a la glargina, pero con menor frecuencia de hipoglicemias. Es sabido que cuanto más estricto es el control glicémico, mayor es la frecuencia de hipoglicemias, tanto para diabéticos tipo 1 (DM1) como DM2.

A igual conclusión llegaron Dzygalo et al., agregando que el uso de degludec se asoció, además, a menores requerimientos de insulina¹¹.

Desde hace un año (2016) el comité de farmacia del Hospital San Juan de Dios, aprobó la incorporación de degludec a nuestro arsenal terapéutico.

Pacientes y Método

Participaron 230 DM1, 120 hombres y 110 mujeres, edad promedio 34 años (rango 15-58), antigüedad de la diabetes 14 años (rango 3-46), en control en la Unidad de Diabetes del Hospital San Juan de Dios, Santiago.

Todos los pacientes estaban en tratamiento con glargina (U-100) en dos dosis al día como insulina basal, y ultrarrápida precomidas, a dosis fija, y ajustes de acuerdo a los requerimientos preestablecidos de cada paciente y el conteo de carbohidratos. Todos ellos con HbA1c superiores a 10%. Del total de pacientes cambiados a degludec, algunos presentaban comorbilidades tales como cardiopatía coronaria un 30%, nefropatía diabética un 35%, hipertrigliceridemia 53% e hipertensión arterial un 45%.

La insulina glargina se cambió por degludec iniciándose esta última con 0,3 U/kg/peso y ajustes quincenales según los registros individuales de tres glicemias capilares al día realizados por los propios pacientes; en horario de ayunas, prealmuerzo y precena. La degludec se inyectó en una dosis diaria matinal respetando un horario fijo. La insulina ultrarrápida se mantuvo igual. Los controles por enfermería se realizaron cada 15 días y el control de nutrición mensualmente.

Los pacientes fueron evaluados al inicio, a los 3 y 6 meses de iniciada degludec, considerándose los siguientes parámetros: índice de masa corporal (IMC kg/m²), presión arterial sistólica y diastólica (mm Hg), colesterol total (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), creatinina (mg/dl) y las variaciones en las dosis de insulina (U/kg/peso). Las glicemias, el col-HDL y los TG se midieron con métodos enzimáticos colorimétricos en un equipo automatizado Architec 8.000, con coeficientes de variación (CV) < 5%. Para las glicemias se usó hexoquinasa/6, para el col-HDL

y TG un detergente acelerador selectivo. Las HbA1c se determinaron en columnas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un CV < 5%, utilizando un equipo HPLC Variant 2000. La presión arterial se midió en dos oportunidades con un esfigmomanómetro de Hg, estando los pacientes sentados en dos repeticiones y sin haber fumado ni recibido alimentos recientemente. El peso y la talla se midieron en una balanza marca Seca con cartabon. Se calculó el IMC expresado como kg/m².

Respecto a las hipoglicemias (glicemia capilar < 70 mg/dl) se registraron los episodios diurnos y nocturnos y el grado de severidad calificado como leve, moderado y grave. Se consideró hipoglicemia leve aquella que no tenía compromiso neurológico y era manejada por el propio paciente; moderada cuando presentaba alteración de conciencia, pero la persona tenía un estado de alerta suficiente como para tratarla por sí mismo, y grave cuando necesitó la atención de terceros.

En este estudio se aplicó una encuesta psicológica denominada "Escala de satisfacción con el tratamiento recibido", utilizada para evaluar el impacto del tratamiento en la salud mental de los individuos, en este caso, con el nuevo tipo de insulina. Se utilizó la escala de Feixas et al.¹² adaptada por el psicólogo clínico de la unidad y que consiste en cuatro preguntas, cada una con una calificación de 0 a 4 y que los pacientes debieron responder al final del tratamiento. El grado de satisfacción se mide con la pregunta A. La B, permite conocer la percepción de mejoría. La pregunta C evalúa el estado emocional cuando empezó la terapia y la D al finalizarla (Tabla 1).

Las variables clínicas, antropométricas y de laboratorio se expresaron como promedio y rango. A los pacientes se les citó cada 15 días para revisión de glicemias capilares y vigilancia de eventuales hipoglicemias, con reeducación constante en el manejo de estas.

En el análisis estadístico, se utilizó promedio y rango, se evaluó la normalidad de las variables con el test Swilk; para las categóricas se utilizó χ^2 o Fisher y para continuas se empleó ANOVA o Kwallis, según correspondía. Se realizó análisis en Stata 12.0, considerándose estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Los pacientes presentaron una disminución significativa de la glicemia de ayunas, de 253 (rango 243-270) mg/dl al inicio del tratamiento, a los 3 meses de 180 (172-240) ($p < 0,05$) y a los 6 meses de 156 (137-180) ($p < 0,05$). Cabe mencionar que durante los primeros 10 días, la glicemia no desciende, más bien se eleva, probablemente secundario al aumento de los anticuerpos antiinsulina. Es recomendable advertir de esta situación al paciente. En relación a los

Tabla 1. Escala de satisfacción con el tratamiento recibido

A. En general ¿Qué tan satisfecho (a) está con su nuevo tratamiento de insulina?
1. Completamente insatisfecho
2. Muy insatisfecho
3. Algo insatisfecho
4. Bastante satisfecho
5. Muy satisfecho
6. Completamente satisfecho
B. ¿En qué medida le ha ayudado el nuevo tratamiento con su control de las glicemias?
0. No estoy seguro
1. Hizo que las cosas empeorasen bastante
2. Hizo que las cosas empeorasen un poco
3. No ha habido cambios
4. Hizo que las cosas mejorasen algo
5. Hizo que las cosas mejorasen mucho
C. ¿Cuál era su estado emocional general cuando empezó el nuevo tratamiento?
0. Estaba muy mal, apenas lograba hacer frente a las cosas
1. Estaba bastante mal, la vida me resultaba a menudo muy dura
2. Regular, tenía mis altibajos
3. Estaba bastante bien, no tenía problemas graves
4. Estaba muy bien, me gustaba mucho la vida que llevaba
D. ¿Cuál es su estado emocional general en este momento?
0. Estoy muy mal, apenas logro hacer frente a las cosas
1. Estoy bastante mal, la vida es por lo general muy dura para mí
2. Regular, tengo mis altibajos
3. Estoy bastante bien, no tengo problemas graves
4. Estoy muy bien, me gusta mucho la vida que llevo

niveles de HbA1c se observó un comportamiento similar; el valor basal estando con insulina glargina fue de 10,6% (rango 10,3-12,2), a los tres meses bajó a 8,7% (8,2-11,1) y a 8,3% (8,0-9,6) a los seis meses, ambas estadísticamente significativas respecto a la basal ($p < 0,05$). En la Tabla 2 se presentan las características antropométricas, clínicas y metabólicas de los 230 pacientes DM1. Se aprecia que no hubo cambios importantes en el IMC en toda la observación a pesar de ser estadísticamente significativo ($p < 0,05$), como tampoco modificaciones significativas en el colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y creatinina. Los triglicéridos, si bien bajaron en promedio de 182 a 151 mg/dl, no alcanzaron significancia estadística. La dosis de insulina glargina que se administraba a los pacientes antes de cambiar a degludec era de 0,7 U/kg/peso (rango 0,6-0,8). El tratamiento con insulina degludec se inició con 0,3 U/kg/peso, se mantuvo a los tres meses y a los seis meses subió a 0,4 U/kg/peso (0,3-0,5).

La dosis de insulina ultrarrápida se mantuvo igual; solo en 3 casos no hubo necesidad de seguir inyectándola. No se registraron modificaciones en la presión arterial. Las pruebas hepáticas se mantuvieron en rangos normales. No hubo manifestaciones de lipodistrofia ni alergia en el sitio de punción.

En relación a las hipoglicemias, durante los tres primeros meses de tratamiento, se registraron en cada paciente un promedio mensual de 19 hipoglicemias: 14 leves, 4 moderadas y una grave, a los seis meses se presentaron 8 leves y 2 moderadas. Se registraron hipoglicemias nocturnas solo en 4 pacientes de este grupo (Figura 1).

Respecto a la encuesta de satisfacción con insulina degludec, el 84% expresó una alta satisfacción y el 94% manifestó una percepción de mejoría (Figura 2).

Tabla 2. Características antropométricas, clínicas y metabólicas de 230 pacientes DM1 al inicio, a los 3 y 6 meses de seguimiento expresadas como promedio y rango

	Basal	3 meses	6 meses	p
IMC (kg/m ²)	24 (23-26)	25 (24-26)	24 (22-26)	$p < 0,05$
HbA1c (%)	10,6 (10,3-12,2)	8,7 (8,2-11,1)	8,3 (8,0-9,6)	$p < 0,05$
Glicemia de ayunas (mg/dl)	253 (243-270)	180 (172-240)	156 (137-180)	$p < 0,05$
Dosis de insulina (U/kg/peso)	0,3	0,3	0,4	(-)
P. A sistólica (mmHg)	123 (112-144)	130 (113-145)	127 (110-150)	NS
P. A. diastólica (mm Hg)	63 (60-75)	68 (63-80)	60 (57-70)	NS
Colesterol total (mg/dl)	192 (179-206)	186 (177-196)	193 (182-205)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	53 (46-61)	51 (45-57)	53 (47-59)	NS
Colesterol LDL (mg/dl)	113 (99-126)	111 (98-123)	116 (102-129)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	182 (104-259)	184 (132-237)	151 (115-186)	NS
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,6-1,8)	0,8 (0,7-1,8)	0,8 (0,6-1,8)	NS

Artículo Original

Figura 1. Episodios de hipoglucemia con insulina degludec a los 3 y 6 meses de tratamiento.

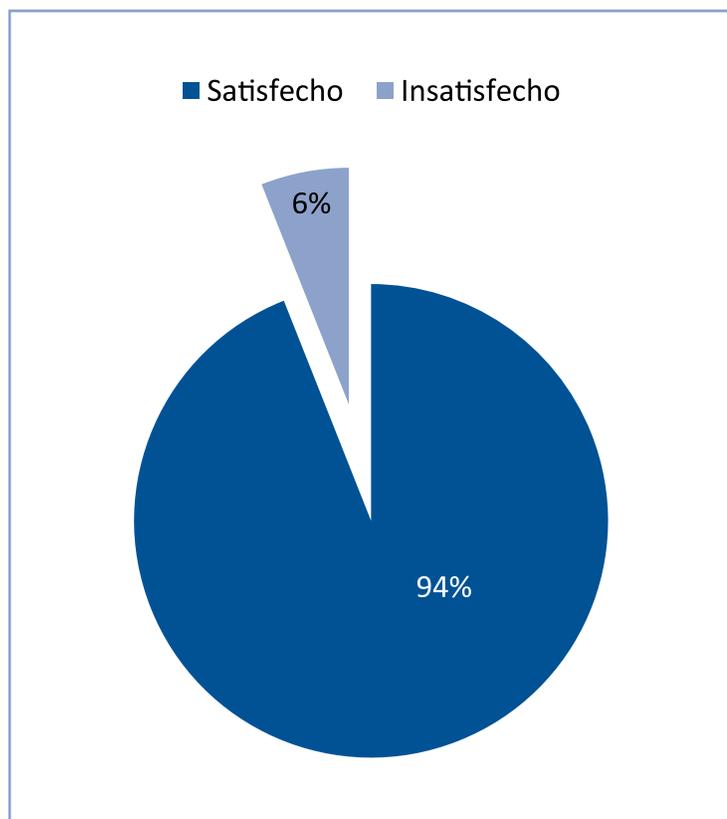
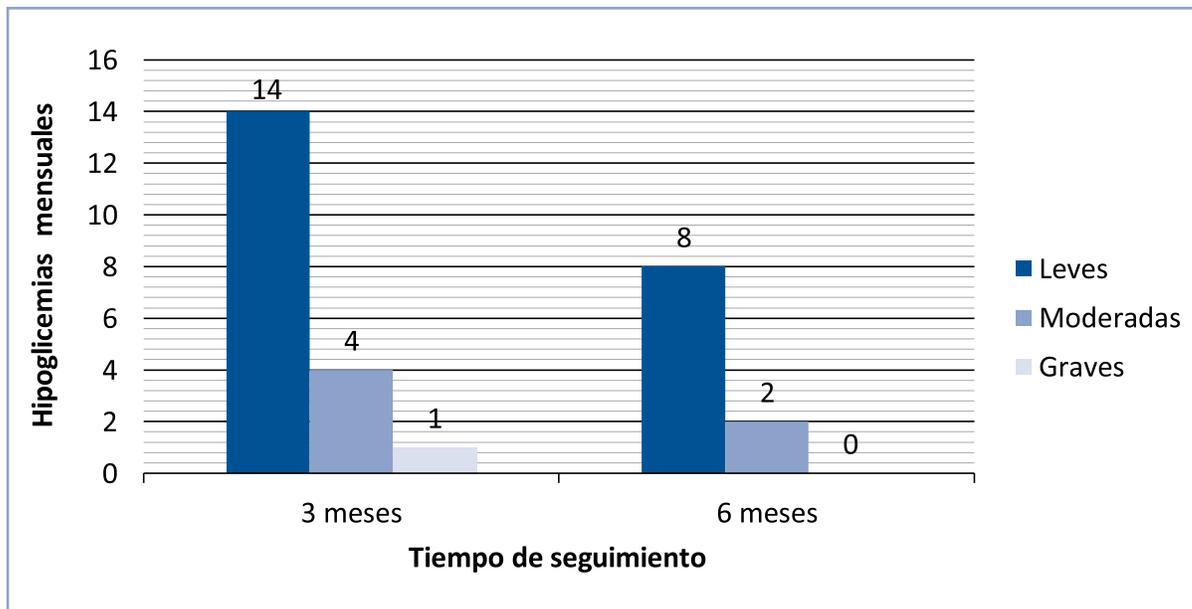


Figura 2. Percepción de mejoría del nuevo tratamiento.

Discusión

El análisis de los resultados a los 6 meses de iniciada la insulina degludec, es un período de observación muy corto para ser concluyente acerca de los resultados. Además, tiene la desventaja de carecer de grupo control. No se descarta la posibilidad de sesgo en los resultados por la vigilancia y seguimiento muy estrecho de los pacientes. El estudio BEGIN¹³, que tuvo 52 semanas de duración, demostró que degludec no era superior a la glargina en la reducción de las glicemias de ayunas ni en la HbA1c. En nuestra experiencia hubo reducción de la glicemia de ayunas y HbA1c, a los tres meses de iniciada degludec; sin embargo, a los 6 meses la reducción no es tan significativa. Birkeland et al. no concuerdan con nuestros hallazgos¹⁰. No se realizó examen de monitoreo continuo de glucosa lo que habría aportado mayor objetividad a los resultados. Tampoco se midieron los niveles de anticuerpos antiinsulina y no hubo reducción de peso, a pesar de la disminución de la dosis de insulina. Las edades de los pacientes fluctuaban en un rango muy amplio de 18 a 58 años, con motivaciones y situaciones metabólicas distintas, hecho que pudiese haber influido en los resultados.

Sin embargo, cabe destacar el importante grupo de pacientes tratados en esta experiencia que replica los resultados de estudios internacionales¹⁴.

Se contó con apoyo psicológico y de enfermería, lográndose una mayor estabilidad emocional que se tradujo

en una mejoría del control glicémico. Estos resultados son concordantes con lo informado por otros autores^{15,16}, quienes encuentran una mejor calidad de vida medida como salud mental y función social en los pacientes que usaron insulina degludec.

En nuestro análisis se observó una reducción de 30% la dosis de insulina a los 6 meses. Estos resultados son apoyados por Nakae et al¹⁴, quienes encontraron que la dosis de insulina disminuyó de 0,71 U/kg/peso a 0,67 U/kg/peso ($p < 0,02$) a los seis meses de iniciada degludec. Dzygalo et al.¹¹ en un metaanálisis también confirma la reducción de dosis de insulina comparado con otros análogos de acción lenta. Yamamoto⁹ refiere que la dosis de insulina al usar degludec se redujo en un 25%, pero que la variabilidad glicémica en 24 h no fue diferente a glargina; el autor concluye que las dos dosis de esta insulina pueden ser reemplazadas por una inyección diaria de degludec. Estos hallazgos concuerdan plenamente con lo publicado por casi todos los autores^{10,11,15-17}. Sólo Nakae¹⁴ informa que no hubo diferencias en cuanto a frecuencia y severidad de hipoglicemias con degludec comparado con glargina en las 24 semanas de observación, sugiriendo que con este nuevo análogo se deben usar menores dosis de insulina, tal como fueron nuestros propios resultados.

Gold et al.¹⁶ planteó que los episodios severos de hipoglicemia son menos frecuentes en los pacientes en estado alerta y que, aquellos que están en riesgo de estos eventos se debería a una falta de glucagón y a una respuesta reducida de las hormonas de contrarregulación. El trabajo publicado por Koehler et al¹⁷, quienes en 38 DM1 randomizados a degludec o glargina estudiaron la respuesta fisiológica aguda frente a una hipoglicemia inducida por estas insulinas, no registró diferencias en los síntomas ni en la función cognitiva; sin embargo, los pacientes con degludec tenían niveles moderadamente superiores de hormona de crecimiento, cortisol, adrenalina y noradrenalina, pero similares en glucagón; frente a iguales tiempos de recuperación de las glicemias plasmáticas.

En otros estudios sobre el uso clínico de degludec¹⁸⁻²⁰ los autores concluyen que esta insulina minimiza el riesgo de hipoglicemias nocturnas como fuera comprobado en nuestra experiencia.

Referencias bibliográficas

- Rhodes C, Shoelzon S, Halban P. 2007. Biosíntesis, procesamiento y química de la insulina. En: Kahn CR, King G, Moses A, Weir G, Jacobson A, Smith R. Joslin's Diabetes Mellitus 14th ed. Barcelona: Editorial WoltersKluwer; 65-84.
- Durruty P, Pérez-Bravo F. 2014. Patogénesis de la Diabetes Mellitus. En: García de los Ríos M, Durruty P. Diabetes Mellitus 3^{ra} ed. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo; 25-39.
- Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. 2005. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-955.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntu M, Walhaust W. 2005. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patient with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 7: 56-64.
- Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund DO, Ribell U. 2012. Design of the novel protraction mechanism of insulin Degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 29: 2104-2114.
- Jonassen I, Havelund S, Ribell H, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Johansen T, et al. 2010. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multi-hexamer formation (Abstract) *Diabetes* 59 (Suppl 1): A11.
- Simó R. 2013. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol* 29 (1): 4-11.
- Cahn A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S. 2015. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3: 638-642.
- Yamamoto Ch, Miyoshi H, Fujiwara Y, Kameda R, Ichillama M, Nomoto H, et al. 2016. Degludec is superior to glargine in terms of daily glycemic variability in people with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine Journal* 63: 53-60.
- Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner KE, Johansen T, Endahl L, et al. 2011. A randomized control trial of a new-generation ultralongacting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* 34: 661-665.
- Dzygalo K, Gollick D, Kowalska A, Szypowska A. 2015. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Acta Diabetol* 52: 231-238.
- Feixas G, Pucurrul D, Roca C, Paz C, García-Grau E, Bados A. 2012. Escala de Satisfacción con el Tratamiento Recibido (Cres-4). *Revista de Psicoterapia* 23: 52.
- Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. 2012. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with meal time insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal Bolus Type 1: A phase 3, randomised, open-label, treat to target, non inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1489-1497.
- Nakae R, Kusunoki Y, Katsuno T, Tokuda M, Akagami T, Murai K, et al. 2014. Medium-Term Effects of Insulin degludec on Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs* 14: 133-138.
- Ratner RE, Gough SCL, Mathien C, Del Prato S, Bode B, Mercebach H, et al. 2013. Hypoglycemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obesity and Metabolism* 15: 175-184.

Artículo Original

16. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. 1994. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17: 697-703.
17. Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstorff C, Rasmussen S, Haahr H, et al. 2014. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomized crossover study. *Diabetologia* 47: 40-49.
18. Muñoz M. 2014. Degludec, una nueva insulina basal de acción ultralenta para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y 2: avances en investigación clínica. *Endocrinol Nutr* 61 (3): 153-159.
19. Home PD, Meneghini L, Wendish U, Ratner RE, Johansen T, Christensen TE, et al. 2009. Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in Woodward A, Weston P, Casson IF, Gil GV. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: frequency and predictive factors. *QJM* 102: 603-607.
20. Kalra S, Barvah MP, Nizzi AR. 2012. Degludec: A Novel Basal Insulin. *Endocr Metab Immune drug discov* 6: 18-23.

Dislipidemia en niños y adolescentes con historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz

Paulina Bustos A.^{1,a}, Claudia Radojkovic N.^{1,b}, Luis Pérez P.², Katia Sáez C.^{3,c}, Carol Cleveland P.⁴, Carolina Friz A.⁴, María Eugenia Castro M.⁴, Esteban Arévalo C.⁴, Andrea Sánchez R.^{1,b} y Sylvia M. Asenjo M.⁴

Dyslipidemia in children and adolescents with a family history of early cardiovascular disease

Introduction: In Chile, cardiovascular diseases (CVD) represent the first cause of mortality. The risk of CVD is greater if other factors are associated, among which the family history of CVD acquires special relevance due it represents an independent risk factor of atherogenesis. **Aim:** To evaluate cardiovascular risk markers: lipid profile, hsCRP and nutritional status in children and adolescents with positive family history of early cardiovascular disease. **Subjects and Materials:** Descriptive-transversal study. 138 children and adolescents with a mean age of $13,1 \pm 5,4$ years were studied. Anthropometric measurements, blood pressure, lipid profile and hsCRP were evaluated. **Results:** Dyslipidemia was found in 55,1% of the studied population, that was mainly characterized by hypertryglyceridemia and decreased levels of HDL-cholesterol (39,1%). In the total of dyslipidemic subjects, 10,5% showed 3 altered lipid parameters (total cholesterol, tryglicerides and HDL-cholesterol), 22,4% presented 2 parameters that were out the reference range (tryglicerides and HDL-cholesterol) and the 34,2% had only one lipid parameter altered (low levels of HDL-cholesterol or hypertryglyceridemia). Dyslipidemia was observed in 69,1%, of the overweight and obese population and it was 40,6% in the normal weight subjects. hsCRP concentrations were higher in dyslipidemic and overweight and obese individuals.

Conclusions: Dyslipidemia was highly frequent in children and adolescents with positive family history of early CVD and even higher in those overweight and obese subjects. These findings support the screening of dyslipidemia in children and adolescents with positive family history of early CVD.

Key words: Dyslipidemia, infant and juvenile population, family history of early CVD.

¹Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia, Universidad de Concepción.

²Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

³Departamento Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

⁴Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

^aQuímico Farmacéutico.

^bBioquímico.

^cIngeniero Matemático.

Correspondencia:

Paulina Bustos Araya
Dpto. Bioquímica Clínica e Inmunología.
Facultad de Farmacia, Casilla 237.
Universidad de Concepción.
Teléfonos: 56 41 2203022 /
56 41 2204439
Fax: 56 41 2207086
pbustos@udec.cl

Recibido: 17-07-2017

Aceptado: 04-09-2017

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) lideran la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. En Chile constituyen la primera causa de mortalidad y representan aproximadamente dos tercios de todas las causas de muerte. Los principales componentes de la mortalidad por ECVs son las enfermedades isquémicas del corazón y las cerebrovasculares^{1,2}.

La aterosclerosis es el proceso patológico subyacente de la ECV. Diferentes factores contribuyen a su desarrollo, siendo las dislipidemias de gran relevancia en el

inicio y desarrollo de este proceso. Si bien la aterosclerosis se manifiesta clínicamente en la vida adulta, diversos estudios anatomopatológicos, epidemiológicos y clínicos han puesto en evidencia que este proceso comienza en la niñez y progresa en forma gradual y silenciosa hasta expresarse en la edad adulta³. Además, se ha demostrado que la aterosclerosis en edades tempranas está determinada por los mismos factores de riesgo presentes en los adultos como son: sobrepeso y obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, entre otros⁴.

El riesgo de desarrollar ECV es mayor cuando múltiples factores de riesgo están presentes, ya que contribu-

Artículo Original

yen a una rápida progresión del proceso aterosclerótico. En este contexto, adquiere importancia el antecedente de historia familiar de ECV precoz, la que representa la combinación de factores genéticos, bioquímicos y ambientales. Se considera ECV precoz, aquella que ocurre en hombres menores de 55 años y mujeres menores de 60 años, y constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente para su descendencia.

Desde el año 2002, el *National Cholesterol Education Program* (NCEP) estableció la pesquisa de dislipidemia en población pediátrica con antecedente de ECV precoz⁵, lo que fue ratificado por el *Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents*⁶, donde además, propone la pesquisa universal de dislipidemia a los 11 y 20 años de edad. La identificación de dislipidemias en niños y adolescentes permite establecer medidas oportunas de manejo nutricional, promoción de la actividad física e intervención farmacológica, en los casos que lo requieran.

El objetivo del presente estudio fue evaluar marcadores de riesgo cardiovascular: perfil lipídico, proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y estado nutricional en niños y adolescentes con historia familiar de ECV precoz demostrada.

Sujetos y Métodos

Sujetos

Estudio descriptivo de corte transversal, en el cual se evaluó un total de 138 niños y adolescentes de edad promedio de $13,1 \pm 5,4$ años (77 sexo femenino y 61 sexo masculino), con historia familiar de ECV precoz demostrada, cuyos padres y parientes de primer grado se controlaron en el Centro Cardiovascular (CCV) del Hospital Regional Guillermo Grant Benavente de Concepción. La ECV precoz demostrada se define como infarto agudo al miocardio y/o revascularización coronaria percutánea o quirúrgica en hombres menores de 55 años y mujeres menores de 60 años.

Se invitó a participar a los pacientes atendidos en el CCV, entre los años 2014 y 2016, lográndose contactar el 40%. De este grupo, un 70% aproximadamente de los pacientes que tenían hijos o nietos aceptó participar. Además, esta convocatoria se difundió a través de afiches, trípticos y medios de comunicación como radio y televisión. Los interesados se contactaron vía correo electrónico o telefónicamente con nuestro equipo y, una vez verificados los criterios de inclusión, participaron en el estudio, previo consentimiento informado firmado por padres o tutores. Además, los mayores de 10 años firmaron el asentimiento y los mayores de 18 años firmaron el consentimiento informado.

Este estudio respetó las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki y cuenta con la aprobación del Comité Ético-Científico del Servicio de Salud Concepción y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Mediciones de parámetros antropométricos

Los escolares participantes fueron medidos en posición vertical con estadiómetro de precisión 0,1 cm y pesados en balanza TANITA. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2), su percentil de acuerdo a tablas del CDC⁷ y el z-score. Se midió la circunferencia de cintura con cinta métrica inextensible con precisión de 0,1 cm. La presión arterial se determinó con equipo digital (WelchAllynConnex® ProBPTM 3400), en posición sentado, en tres oportunidades y se obtuvo el promedio de las presiones sistólicas y diastólicas. Se consideró hipertensión arterial sistólica o diastólica cuando era superior al percentil 95⁸.

Análisis del perfil lipídico y PCRus

Para la determinación de los parámetros bioquímicos, se colectó 12 mL de sangre por punción venosa en ayunas. Las muestras de suero y plasma fueron alicuotadas y almacenadas a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. El colesterol total (col-total), colesterol HDL (col-HDL) y triglicéridos (TG) se midieron utilizando métodos espectrofotométricos en equipo automatizado (*Respons 920, Diasys Diagnostic Systems International*). El colesterol-LDL (col-LDL) se calculó por fórmula de Friedewald y el colesterol no-HDL (col-no-HDL) correspondió a la diferencia entre col-total y col-HDL. Los valores de referencia son: col-total < 200 mg/dL, col-HDL ≥ 40 mg/dL, col-LDL < 130 mg/dL, col-no-HDL < 145 mg/dL y TG < 100 mg/dL para niños menores de 10 años y < 130 mg/dL para niños mayores de 10 años⁶.

El estado inflamatorio se evaluó a través de la cuantificación de PCRus, considerando riesgo cardiovascular alto concentraciones mayores a 3 mg/L, moderado riesgo de 1 a 3 mg/L y valores inferiores a 1 mg/L como bajo riesgo⁹.

Análisis estadístico

Se utilizó el software SPSS versión 24. Las variables numéricas fueron representadas por sus medidas de tendencia central y de dispersión, y las categóricas por su frecuencia y porcentaje. Se utilizó el test t de Student para grupos independientes (test U de Mann-Whitney) para comparar los grupos. Se verificó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En todos los casos, se utilizó un nivel de significancia de 0,05.

Resultados

Los parámetros clínicos, antropométricos y bioquímicos del total de la población de 138 niños y adolescentes con antecedente de ECV precoz demostrada, se presentan en la Tabla 1. Al comparar los resultados obtenidos entre ambos sexos, sólo se encontraron diferencias significativas en el col-total, col-LDL, TG y col-no-HDL, siendo todos estos valores mayores en la población femenina. La presión arterial sistólica promedio fue significativamente mayor en los hombres.

Del total de la población, el 55,1% presentó dislipidemia, caracterizada preferentemente por niveles elevados de TG y disminuidos de col-HDL, que alcanzan el 39,1% en ambos casos (Figura 1). Valores elevados de col-total y de col-no-HDL mostraron una prevalencia del 13,8%; la menor prevalencia, que correspondió a un 6,5%, se observó en niveles de col-LDL ≥ 130 mg/dL.

El porcentaje de dislipidemia fue de 58,4% para la población femenina y de 50,8% para la población masculina ($p = 0,394$). Se observó que las alteraciones predominantes fueron la concentración de col-HDL < 40 mg/dL, siendo significativamente más frecuente en los niños ($p = 0,001$), y niveles elevados de TG particularmente en las niñas ($p = 0,164$) (Figura 1). En relación al col-total, se encontró una mayor prevalencia de niveles elevados en la población femenina respecto a la masculina ($p = 0,043$). Un mayor número de niñas presentó valores de col-no-HDL ≥ 145 mg/dL sin mostrar diferencia significativa.

Al considerar a los sujetos dislipidémicos, se observó que el 10,5% presentó 3 parámetros lipídicos alterados (col-total, TG y col-HDL) y en el 22,4% se encontraron 2 de ellos fuera del rango normal (TG y col-HDL). El mayor porcentaje presentó alteración de solo un parámetro lipídico, correspondiente a la disminución de col-HDL en un 34,2% y a la presencia de hipertrigliceridemia en un 18,4% de esta población.

De acuerdo al estado nutricional en el total de la población, se observó que un 46,4% correspondió a sujetos normopeso, de los cuales el 40,6% presentó dislipidemia. El 49,3% presentó malnutrición por exceso y se encontró dislipidemia en el 69,1%. Del total de la población, sólo el 4,3% fue categorizado como bajo peso.

En relación a la concentración promedio de PCRus, ésta fue de $0,41 \pm 1,15$ mg/L en los niños que no presentaron dislipidemia y de $1,01 \pm 1,85$ mg/L ($p = 0,163$) en aquellos portadores de dislipidemia. Al considerar el estado nutricional se encontró que la concentración promedio de PCRus, en los escolares normopeso con dislipidemia, mostró un aumento en relación a los no portadores de dislipidemia, pero se mantuvo en valores menores a 1 mg/L, es decir, bajo riesgo cardiovascular (Tabla 2). En los niños y adolescentes con sobrepeso y dislipidemia los valores de PCRus alcanzaron una concentración promedio relacionada a riesgo cardiovascular moderado, en comparación a igual condición nutricional, pero no portadora de dislipidemia. En los escolares obesos con o

Tabla 1. Parámetros clínicos, antropométricos y valores del perfil lipídico de la población reclutada

Variable	Población total		Población femenina		Población masculina		Valor p
	Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	Media (DE)	Mediana (Q1-Q3)	
Edad (años)*	13,1 (5,4)	13,0 (10,0-18,0)	13,3 (5,3)	13,0 (10,9-18,0)	12,8 (5,6)	13,0 (9,0-16,0)	0,647
IMC (kg/m ²) [§]	22,7 (5,2)	22,2 (18,8-25,4)	23,4 (5,0)	22,7 (19,6-25,5)	21,9 (5,3)	20,7 (18,0-25,0)	0,090
IMC z-score [§]	0,90 (1,14)	1,01 (0,28-1,74)	1,04 (0,89)	1,12 (0,44-1,77)	0,74 (1,37)	0,94 (0,18-1,74)	0,143
Circunf. cintura (cm) [§]	76,5 (16,3)	74,8 (66,0-86,5)	77,6 (15,0)	76,0 (69,0-88,0)	75,2 (17,8)	74,0 (63,5-85,0)	0,403
PAS (mmHg) [§]	111 (12)	109 (103-120)	109 (11)	108 (103-116)	113 (14)	112 (102-121)	0,040
PAD (mmHg)*	69 (8)	68 (63-73)	68 (7)	68 (63-73)	69 (9)	69 (63-73)	0,421
Col. total (mg/dL)*	156 (48)	149 (126-176)	163 (45)	161 (130-183)	148 (50)	145 (123-163)	0,013
Col-LDL (mg/dL) [§]	86 (38)	81 (62-101)	90 (34)	90 (64-103)	81 (42)	72 (61-93)	0,022
Col-HDL (mg/dL)*	47 (12)	48 (38-55)	48 (12)	48 (41-55)	46 (13)	47 (36-55)	0,378
TG (mg/dL)*	115 (66)	102 (74-135)	125 (66)	110 (80-150)	102 (64)	92 (65-123)	0,011
Col-no-HDL (mg/dL)*	109 (43)	102 (81-126)	115 (38)	108 (90-133)	102 (47)	93 (76-110)	0,004

IMC = índice de masa corporal, col-total = colesterol total, col-LDL = colesterol LDL, col-HDL = colesterol HDL, TG = triglicéridos, col-no-HDL = colesterol no HDL. Valores de p corresponden a análisis estadísticos realizados por el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos* y test t de Student para datos paramétricos[§].

Artículo Original

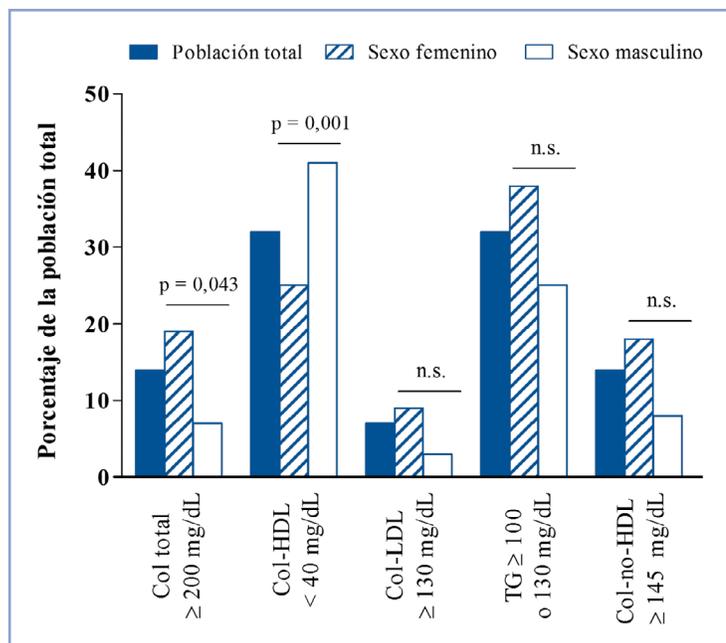


Figura 1. Prevalencia de alteraciones en los parámetros del perfil lipídico en la población en estudio. Col-total = colesterol total, col-LDL = colesterol LDL, col-HDL = colesterol HDL, TG = triglicéridos, col-no-HDL = colesterol no HDL. Valores de p corresponden a análisis estadísticos realizados por el test de Mann-Whitney para datos no paramétricos* y test t de Student para datos paramétricos*.

Tabla 2. Concentración promedio de PCRus, según estado nutricional y presencia de dislipidemia

Categoría nutricional	n	Presencia de dislipidemia	PCRus (mg/L)
Bajo peso	3	No	0,30 \pm 0,36
	3	Sí	0,27 \pm 0,46
Normopeso	38	No	0,20 \pm 0,36
	26	Sí	0,79 \pm 2,13
Sobrepeso	10	No	0,47 \pm 1,22
	16	Sí	1,39 \pm 2,34
Obeso	11	No	1,14 \pm 2,34
	30	Sí	1,06 \pm 1,33

sin dislipidemia, no se encontró diferencias en los valores de PCRus y ambos grupos presentaron concentraciones asociadas a riesgo cardiovascular moderado. En aquellos de bajo peso, los valores de PCRus se asociaron a bajo riesgo cardiovascular, independiente de la presencia de dislipidemia.

Discusión

La dislipidemia en niños y adolescentes no se considera una enfermedad, pero representa un factor de riesgo de aterosclerosis y puede contribuir a la enfermedad coronaria en la edad adulta¹⁰. En la población de niños y adolescentes con antecedente de historia familiar de ECV precoz demostrada participante en este estudio, se encontraron valores promedios normales de los parámetros del perfil lipídico, tanto en mujeres como en hombres. Si bien estos valores fueron significativamente mayores en el sexo femenino, no corresponden a concentraciones asociadas a riesgo cardiovascular. En general, los valores promedios encontrados son similares a los reportados en un estudio transversal de 3.325 escolares de 10 a 14 años de edad, realizado en una comuna de Santiago, excepto en la concentración de TG que fue de 93 ± 60 mg/dL en esa población y de 115 ± 66 mg/dL en nuestro estudio¹¹. En ambas poblaciones existe coincidencia en las concentraciones significativamente más altas de TG en la población femenina.

En este estudio, la dislipidemia estuvo presente en más de la mitad de la población, predominando aquella caracterizada por valores elevados de TG y disminuidos de col-HDL. Esta asociación, definida como dislipidemia aterogénica, presente desde edades tempranas ha demostrado ser predictora de manifestaciones clínicas de aterosclerosis en el adulto^{3,12}. La prevalencia de dislipidemia aterogénica del 22,4% en la población en estudio fue mayor a la cifra del 15% encontrada en una población de niños referidos a una clínica de atención pediátrica especializada en lípidos¹². Es importante señalar que en dicha publicación los autores indican que la cifra descrita no es representativa de la prevalencia de dislipidemia aterogénica en población general infantil, y sugieren que en niños con perfil lipídico alterado el fenotipo de dislipidemia aterogénica es más frecuente que el de hipercolesterolemia. La dislipidemia aterogénica se caracteriza también por la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, las que no fueron motivo de análisis en este estudio.

En la población de niños y adolescentes estudiada, se encontró un alto porcentaje con malnutrición por exceso (49,3%), situación epidemiológica descrita en los últimos años y coincidente con datos aportados por agencias como la OCDE (*Organisation for Economic Cooperation and Development*) que sitúa a Chile, junto a Brasil y México, entre los países con mayor sobrepeso y obesidad infantil. En este grupo, la prevalencia de dislipidemia alcanzó un 69,1%, cifra que puede estar influenciada por la patología de base. Sin embargo, cabe destacar que en la población normopeso de niños y adolescentes con historia familiar de ECV precoz, un alto porcentaje también presentó dislipidemia (40,6%). Es importante señalar que los

factores de riesgo cardiometabólicos son más frecuentes en los niños con sobrepeso y obesidad que en aquellos normopeso¹³. En una población de 8.579 niños y adolescentes, se encontró un mayor riesgo cardiometabólico a mayor severidad de la obesidad, tanto en hombres como mujeres, siendo mayores los riesgos asociados a niveles bajos de col-HDL, hipertensión arterial y elevados niveles de TG¹³.

La inflamación es un proceso requerido para el inicio y desarrollo de la aterosclerosis y la PCRus representa un marcador inflamatorio que se relaciona con su patogénesis y, por ende, con la ECV¹⁴. Numerosos estudios han demostrado la asociación entre la concentración de PCRus, niveles de lípidos como col-LDL y riesgo cardiovascular elevado en población adulta, tanto en prevención primaria como secundaria^{15,16}. En el presente estudio, se observó que el total de niños y adolescentes dislipidémicos presentó mayores niveles promedio de PCRus que los no portadores de dislipidemia. Al considerar el estado nutricional, se encontró que en los niños y adolescentes obesos los valores promedios de PCRus se asociaron a riesgo cardiovascular moderado, independiente de la presencia de dislipidemia. Este resultado concuerda con lo reportado en estudios en población infantil, que han demostrado que la obesidad incluso sin complicaciones metabólicas se asocia con un aumento del marcador inflamatorio PCRus¹⁷.

En conclusión, la presencia de dislipidemia es altamente frecuente en niños y adolescentes con historia familiar de ECV precoz demostrada, siendo aún mayor en aquellos con malnutrición por exceso, ambas condiciones asociadas a un estado inflamatorio subclínico.

Estos hallazgos avalan la pesquisa de dislipidemia en población infanto-juvenil de alto riesgo cardiovascular y la prevención temprana de la ECV.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible en <http://epi.minsal.cl/informes-encuesta-ens/> [consultado en junio de 2017].
2. De Ferranti SD. 2012. Childhood Cholesterol Disorders: The Iceberg Base or Nondisease? *Med Clin N Am* 96: 141-154.
3. Magnussen CG, Venn A, Thomson R, Juonala M, Srinivasan SR, Viikari JS, et al. 2009. The association of pediatric low- and high-density lipoprotein cholesterol dyslipidemia classifications and change in dyslipidemia status with carotid intima-media thickness in adulthood evidence from the cardiovascular risk in Young Finns study, the Bogalusa Heart study, and the CDAH (Childhood Determinants of Adult Health) study. *J Am Coll Cardiol* 10: 860-869.
4. Pires A, Sena C, Seica R. 2016. Dyslipidemia and cardiovascular changes in children. *Curr Opin Cardiol* 31: 95-100.
5. Nicklas TA, von Duvillard SP, Berenson GS. 2002. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to dyslipidemia in adults: the Bogalusa Heart Study. *Int J Sports Med* 23 (Suppl 1): 39-43.
6. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. 2011. *Pediatrics* 128; Suppl 5: S213-256.
7. Centers for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. Disponible en http://www.cdc.gov/growthcharts/data_tables.htm (2009) [consultado en junio de 2017].
8. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. 2004. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114 (2 suppl 4th report): 555-576.
9. Yeh ET, Willerson JT. 2003. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation* 107 (3): 370-372.
10. Lozano P, Henrikson NB, Morrison CC, Dunn J, Nguyen M, Blasi PR, et al. 2016. Lipid screening in childhood and adolescence for detection of multifactorial dyslipidemia: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 316 (6): 634-644.
11. Barja S, Cordero ML, Baeza C, Hodgson MI. 2014. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes. *Rev Chil Pediatr* 85 (3): 367-377.
12. Montali A, Truglio G, Martino F, Ceci F, Ferraguti G, Ciociola E, et al. 2015. Atherogenic dyslipidemia in children: evaluation of clinical, biochemical and genetic aspects. *PLoS One* 10 (4): e0120099.
13. Skinner AC, Perrin EM, Moss LA, Skelton JA. 2015. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med* 373 (14): 1307-1317.
14. Chang CJ, Jian DY, Lin MW, Zhao JZ, Ho LT, Juan CC. 2015. Evidence in obese children: contribution of hyperlipidemia, obesity-inflammation, and insulin sensitivity. *PLoS One* 10 (5): e0125935.
15. Ridker PM. 2016. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 67 (6): 712-723.
16. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. 2013. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *J Am Coll Cardiol* 62 (5): 397-408.
17. Hursh BE, Fazeli MS, Wang S, Marchant EA, Woo P, Elango R, et al. 2016. Cardiac autonomic function at baseline and under stress and its relationship to circulatory markers of inflammation in obese compared to nonobese children: a pilot study. *Horm Res Paediatr* 85 (5): 339-346.

Artículo de Revisión

Implicancias del polimorfismo de repeticiones de glutamina del receptor de andrógenos en la presentación de eventos peripuberales

María Cecilia Lardone^{1,a} y María Verónica Mericq¹

Implications of androgen receptor gene glutamine repeat polymorphism in the presentation of peripubertal events

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
^aBioquímica, PhD en Ciencias Biomédicas.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses
Esta publicación es parte del proyecto SOCHED 2015-05 (IR María Cecilia Lardone).

Correspondencia:

María Cecilia Lardone
Av. Santa Rosa 1234, 2° piso, Hospital San Borja Arriarán
Teléfono: +56 229770850
Fax: +56 224247240
mlardone@med.uchile.cl

Recibido: 08-06-2017
Aceptado: 02-09-2017

Puberty is a period of transition during which girls and boys acquire secondary sexual characteristics and reproductive capacity. The order of appearance of the pubertal traits accounts for a correct or otherwise incorrect activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The growth of the pubic hair before 8 years in girls and 9 years in boys (precocious pubarche, PP) without any other apparent cause has been largely attributed to the early increase of adrenal androgen levels. Also, premature adrenarche (PA) was traditionally considered an extreme within the normal range, however emerging evidence links early androgen excess with the metabolic syndrome. In this context, it has been suggested that an exacerbated clinical manifestation of androgens may be related to greater sensitivity of the androgen receptor (AR). The purpose of this review is to summarize the current knowledge of the contribution of the CAG repeats polymorphisms of AR in the peripubertal manifestations of androgens with special emphasis on precocious pubarche and body composition.

Key words: androgen receptor, CAG repeat polymorphism, pubarche, body composition.

Introducción

La pubertad es el período de transición durante el cual el individuo adquiere sus caracteres sexuales secundarios y su capacidad reproductiva. Este período normal del desarrollo es el resultado de la activación de las neuronas de GnRH del hipotálamo, que a su vez activan los gonadotropos resultando en el aumento de la amplitud y frecuencia de la secreción de LH y FSH que activan la gónada. El orden en que aparecen los caracteres sexuales puede orientar a definir si la pubertad está ocurriendo en forma normal o patológica. El evento más frecuente del inicio puberal es la aparición de botón mamario (telarquia) en las niñas y el aumento del volumen testicular en los niños. En niñas, los datos más actuales en Chile indican que la media de edad de inicio de desarrollo mamario (estadio de Tanner 2) es a los $8,8 \pm 0,8$ años; y

la pubarquia, definida como la aparición de vello púbico, inicia a los $10,3 \pm 0,3$ años¹. Estos rangos de edad son similares a lo reportado por Herman-Giddens para telarquia en niñas afroamericanas y pubarquia en niñas caucásicas en EE. UU.².

El crecimiento del vello púbico es dependiente de los andrógenos suprarrenales y gonadales, y es por eso que en aproximadamente un 90% de los casos es precedido por la telarquia en niñas y el aumento de volumen testicular de niños. La pubarquia precoz (PP) se define como la aparición de vello púbico antes de los 8 años en niñas y 9 años en varones. A su vez, cuando se han descartado condiciones patológicas que lo originen, se le denomina pubarquia precoz idiopática (PPi). En la etiopatogenia de la PP, se ha atribuido un rol importante al aumento precoz de los niveles de andrógenos suprarrenales³.

La zona reticular (ZR) de la corteza suprarrenal, sufre

Artículo de Revisión

un proceso madurativo progresivo denominado adrenarquia, que se manifiesta por el aumento de la secreción del andrógeno suprarrenal dehidroepiandrosterona (DHEA) y de su éster sulfato (DHEAS)^{4,5}. Actualmente, no se conoce claramente el factor que inicia este proceso, pero se reconocen señales tanto endocrinas, paracrinas y autocrinas⁶⁻⁹. A nivel molecular, el aumento de actividad liasa de P450c17 debido a un aumento de la expresión del cofactor citocromo b5, la expresión de la enzima SULT1A2, que cataliza la sulfonación de DHEA, y la baja expresión de 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3BHSD2) marcan la actividad funcional de esta zona^{10,11}.

Los andrógenos suprarrenales DHEA o DHEAS no son andrógenos bioactivos, sino que actúan como precursores en los tejidos periféricos para la producción de andrógenos más potentes como testosterona y dihidrotestosterona (DHT) que actúan sobre su receptor en las células diana. La transformación de los esteroides precursores adrenales DHEAS y DHEA en andrógenos y/o estrógenos en los tejidos periféricos diana depende del nivel de expresión de las diversas enzimas esteroidogénicas y metabolizadoras en cada uno de estos tejidos¹². Esta característica proporciona a los tejidos diana de otro nivel de control para la formación y el metabolismo de los esteroides ajustando a los requerimientos locales¹³.

La maduración temprana de la ZR, denominado adrenarquia prematura (AP), se define como la aparición de signos de acción androgénica antes de los 8 años en niñas y 9 años en niños en ausencia de pubertad central, u otras patologías secretoras de andrógenos como tumores o hiperplasia suprarrenal congénita. Simultáneamente se observa un aumento de los niveles de andrógenos adrenales (> 40 μ g/dl o 1 μ mol/L) para la edad y sexo⁴, pero en concentraciones similares a las observadas durante la pubertad. En este contexto, la AP explicaría un porcentaje

de los casos de PP. Sin embargo, en los casos de PP idiopática, donde por definición los niveles de andrógenos están normales para la edad¹⁴, se ha sugerido que esta mayor manifestación clínica de los andrógenos podría deberse a una mayor sensibilidad del receptor de andrógenos (RA).

Inicialmente, tanto la aparición de PP como de AP, fueron consideradas como variantes normales del desarrollo, pero actualmente reciben más atención a medida que aumenta la evidencia que las vincula con el riesgo de sufrir distintas enfermedades metabólicas^{4,5}.

Aspectos generales del gen y de la proteína del receptor de andrógenos

El gen que codifica el RA se localiza en la porción proximal del brazo largo del cromosoma X, posición Xq11-12, y corresponde al miembro NR3C4 de la superfamilia de receptores nucleares. El RA es una proteína de 920 aminoácidos codificada por 8 exones, la cual comparte con los demás miembros de la familia de receptores nucleares una estructura modular de tres grandes dominios: un gran dominio N-terminal variable (NTD) que precede al dominio central de unión al DNA (DBD), el cual se conecta por una región bisagra corta al tercer dominio de unión de ligando (LBD) en el extremo C-terminal. El NTD está codificado en el exón 1 y tiene función de transactivación (AF1) al interactuar con factores basales de transcripción^{15,16}. El dominio alberga una repetición variable de 9 a 36 residuos de glutamina (codificado por el codón CAG) y de 10 a 27 residuos de glicina (codificado por el codón GGN). Estas extensiones de repetición son polimórficas, dado que su tamaño varía entre los individuos de la población normal^{17,18} (Figura 1).

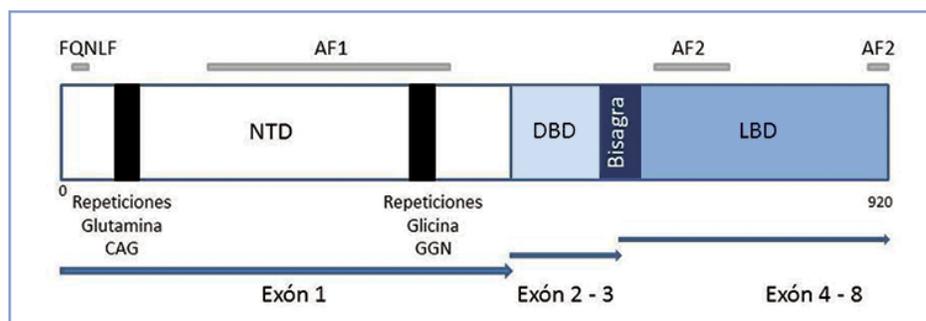


Figura 1. Representación esquemática de los dominios funcionales del receptor de andrógenos. NTD: dominio aminoterminal (del inglés: N terminal domain). DBD: dominio de unión al DNA (del inglés: DNA binding domain). LBD: dominio de unión al ligando (del inglés: ligand binding domain); región bisagra y la ubicación de las repeticiones de glutaminas y glicinas codificadas por CAG y GGN, respectivamente. El dominio aminoterminal está codificado en el exón 1 y contiene una región amplia con función de transactivación (AF-1) independiente de ligando. La unión al ligando en el dominio LBD forma una hendidura o surco hidrofóbico denominado función de activación 2 (AF-2) el cual interactúa con proteínas coactivadoras y con el motivo FQNLF en el NTD (Interacción N/C). Modificado de Hughes et al¹⁶.

Artículo de Revisión

El principal mecanismo de acción del RA es la regulación directa de la transcripción génica. Después de la unión de la testosterona, o su metabolito DHT, se produce un cambio conformacional que causa la disociación de proteínas de choque térmico, seguido de dimerización y translocación del complejo al núcleo. El RA dimerizado se une a una secuencia específica del DNA, conocida como elemento de respuesta a andrógenos, provocando la activación o represión de la transcripción del gen diana¹⁹.

Polimorfismo del número de repeticiones de CAG y función del receptor de andrógenos

En 1991 La Spada et al.²⁰, demostraron que la enfermedad neurodegenerativa ligada al cromosoma X llamada atrofia bulbar muscular o enfermedad de Kennedy, está causada por una extensión anormal de poliglutaminas en la proteína del RA, codificadas por más de 40 repeticiones CAG. Interesantemente, estos pacientes presentan también rasgos hipoandrogénicos, como ginecomastia, atrofia testicular e infertilidad, lo cual planteó la relación entre el largo de las repeticiones CAG y la actividad transcripcional del RA. Si bien, el deterioro de las neuronas motoras característico de la enfermedad de Kennedy se debe a la acumulación progresiva de la proteína mutada en el núcleo de estas neuronas, el polimorfismo afectaría también la capacidad de unión al DNA, la función de transactivación y el reclutamiento de coactivadores del RA²¹.

En este sentido, estudios *in vitro*, han mostrado que la variabilidad en las longitudes de la repetición de glutamina puede afectar la actividad transcripcional del receptor²²⁻²⁴. Los autores Chamberlein et al.²³, usando construcciones del gen del RA humano con distintos números de repeticiones CAG, en un rango desde repeticiones normales hasta largas repeticiones de 77 CAG, observaron una correlación inversa con la capacidad transcripcional de este receptor sobre dos genes reporteros. Así mismo, la delección de la secuencia codificante de poliglutamina de 22 repeticiones resultó en la exacerbación de la actividad del RA murino y humano comparado con la actividad de la versión silvestre del receptor. Por lo tanto, y teniendo en cuenta la proximidad de esta región con el dominio AF-1, estos resultados llevaron a pensar que la extensión de poliglutaminas tendría un efecto indirecto sobre la función del RA, por ejemplo causando perturbaciones estructurales dentro del dominio de transactivación. Adicionalmente, los residuos de glutamina podrían unir proteínas represoras o inhibir las interacciones del dominio de activación con

su(s) proteína(s) diana por competición o impedimento estérico.

Así mismo, otros estudios advierten sobre el efecto de extensiones de poliglutamina dentro del rango normal. Buchanan et al.²², observaron una disminución en la actividad de transactivación del RA de aproximadamente 1,7% por cada repetición adicional de glutamina en un rango de 16 a 35 repeticiones. Sin embargo, esta relación lineal se perdió al analizar la acción de un constructo del RA con 9 residuos de glutamina, el cual mostró una actividad de transactivación menor a la de uno con 16 residuos debido a una menor interacción de los dominios N y C terminales. En concordancia con estos hallazgos, estudios en células humanas de cáncer de próstata muestran un aumento moderado de la actividad de transactivación de RA con una extensión de 17 repeticiones CAG, respecto de constructos con 21 repeticiones CAG, lo cual explicaría la mayor frecuencia de alelos de 17 repeticiones CAG en hombres que desarrollan cáncer de próstata agresivo²⁵.

Dada la evidencia experimental, es posible que estos polimorfismos normales causen un efecto moderado en la función del RA y sólo se manifiesten más fuertemente cuando los niveles de andrógenos o de factores correguladores estén alterados *in vivo*.

Polimorfismos de repeticiones CAG del receptor de andrógenos y su relación con la pubarquía y adrenarquía precoz

Teniendo en cuenta estos antecedentes, se ha estudiado la influencia del polimorfismo del número de repeticiones CAG en la función transcripcional del RA en patologías de aparición más frecuente y sensibles a andrógenos (Revisado en referencias 26 a 30)²⁶⁻³⁰. Se ha reportado la existencia de correlación entre el largo de las repeticiones CAG y el riesgo de sufrir cáncer prostático³¹, cáncer mamario³², síndrome de ovario poliquístico³³ y deterioro de la espermatogénesis^{34,35}.

Específicamente en el plano del desarrollo prepuberal, un corto número de repeticiones CAG se ha asociado con pubarquía y adrenarquía precoz. Dos estudios han reportado que en niñas de origen mediterráneo (Italia y España) con PP y niveles de DHEAS elevados, la media del número de repeticiones CAG corresponde a polimorfismos más cortos que los controles sanos^{14,36}. Si bien, los estudios no aclaran si son los polimorfismos más cortos de repeticiones CAG o el ambiente hiperandrogénico lo que favorece la aparición del vello púbico, la presencia de menor número de repeticiones junto con la aparente mayor expresión del AR en las niñas con PP puede conducir a hipersensibilidad de los

Artículo de Revisión

foliculos pilosos y, por tanto, al desarrollo prematuro del vello púbico¹⁴. Respondiendo a la hipótesis de una retroalimentación positiva por parte del RA en la secreción de andrógenos suprarrenales, son interesantes los hallazgos que sugieren que repeticiones CAG más cortas producen un aumento de la actividad del RA en el ovario y que éste tiene un efecto estimulador en la producción de andrógenos ováricos con un subsecuente mayor riesgo de hiperandrogenismo en niñas que habían sufrido PP³⁶.

Asimismo, Lappalainen et al.³⁷, encontraron que niños de ambos sexos con signos clínicos de AP presentaban polimorfismos de repeticiones CAG significativamente más cortos respecto de niños sanos, y la media del número de repeticiones de CAG fue aún menor teniendo en cuenta el cromosoma X inactivo (alelo inactivado). Los autores proponen que si bien el polimorfismo de CAG no tiene ningún papel en la retroalimentación de la secreción de andrógenos suprarrenales, la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la AP podría ser modulada por los polimorfismos de repeticiones CAG del RA. Por otra parte destacan la importancia de considerar la inactivación del cromosoma X en los análisis de genes de este cromosoma, si bien en este estudio no se encontró una diferencia significativa en la frecuencia de inactivación no aleatoria del cromosoma X entre casos y controles. En congruencia con estos hallazgos, resultados no publicados de nuestro laboratorio en niñas con DHEAS elevado para su edad pertenecientes a una cohorte chilena de niños sanos, muestran una mayor frecuencia de polimorfismos de repeticiones CAG cortos (< 20 repeticiones ponderada por la inactivación del cromosoma X), sumado a una tendencia de mayor frecuencia de repeticiones CAG cortas en aquellas niñas con edad de pubarquia antes que telarquia. Desafortunadamente, en el estudio finlandés, no se hizo un seguimiento de los sujetos con el fin de observar el efecto del polimorfismo CAG en el desarrollo puberal posterior.

Contrariamente, un estudio realizado en niñas de origen asiático (Corea), mostró que el número de repeticiones CAG no está asociado a la aparición de PP³⁸. Si bien el número de sujetos estudiados es reducido, el trabajo representa un resultado válido dado la diversidad étnica en la distribución de este polimorfismo. En este sentido, se ha reportado que la distribución y la media del número de repeticiones CAG del RA son similares en poblaciones de distintos orígenes étnicos aunque no iguales. Así, se ha observado una mediana de 21-22 repeticiones en blancos caucásicos, 22-23 repeticiones en asiáticos y de 23 repeticiones en población hispana, y 19-20 repeticiones, en población afroamericana y africana^{22,39}.

Por otra parte, el grado de metilación del promotor o regiones regulatorias cercanas del gen del RA se correla-

ción inversamente con la transcripción del gen⁴⁰. En el estudio italiano antes mencionado¹⁴, se reportó una menor metilación de regiones regulatorias del gen del RA en las niñas con PP que en las niñas prepúberes de la misma edad con similares niveles de andrógenos en sangre. Además, el nivel de metilación del RA en niñas con PP, fue similar al de niños de mayor edad con el mismo grado de desarrollo del vello púbico y con mayores niveles de andrógenos adrenales¹⁴. En este sentido, la variación en la inactivación del cromosoma X por metilación dependiente de la edad, parece ser un mecanismo normal de la regulación de la expresión de este gen⁴¹. Finalmente, estos hallazgos apoyan que la presencia de un receptor más activo podría ser fundamental en la aparición del vello púbico a edades tempranas. En consecuencia, es razonable pensar que en algunas patologías los mecanismos que llevan a la normal expresión del gen del RA para la edad (ambiente hormonal, factores presentes en los centros de metilación del DNA, factores ambientales) estén desregulados, y pudieran acelerar el proceso de expresión génica y la consecuente actividad del RA.

En la mujer, uno de los dos cromosomas X se inactiva en forma aleatoria en cada célula. La inactivación convierte a uno de los dos cromosomas en transcripcionalmente inactivo a través de una serie de eventos que llevan a la condensación de la cromatina (revestimiento del cromosoma X por XistRNA, metilación del DNA, y modificación de las histonas). La inactivación del cromosoma X se produce poco después de la implantación de embriones femeninos o durante la inducción de la diferenciación celular, y el mantenimiento estable de la inactivación requiere acciones sinérgicas de varios mecanismos epigenéticos⁴². La metilación de sitios de restricción con *HpaII*, cercanos a la región de las repeticiones CAG en el gen del RA, se correlaciona con la inactivación del cromosoma X⁴³. En esta dirección de pensamiento, los autores Vottero et al.⁴⁴, estudiaron un grupo de mujeres con hirsutismo idiopático (no hiperandrogénico), concluyendo que existe una inactivación sesgada (no aleatoria) hacia el cromosoma con el alelo de repeticiones más largo en estos sujetos, dejando activo el alelo de repeticiones más corto y probablemente más sensible frente los andrógenos, lo cual explicaría su fenotipo. Los autores teorizan que la inactivación preferencial de un alelo podría ocurrir por mecanismos similares a como ocurre con la inactivación preferencial de un gen deletéreo. Sin embargo, los resultados de Calvo et al.⁴⁵, no validan esta hipótesis al estudiar una cohorte más grande de mujeres con hirsutismo hiperandrogénico, no hiperandrogénico respecto de mujeres controles. No obstante, no descartan que diferencias metodológicas o de las etnias estudiadas pudiera haber influenciado en la discrepancia de los resultados.

Artículo de Revisión

Polimorfismos de repeticiones CAG del receptor de andrógenos y su relación con la composición corporal

Durante la pubertad se producen cambios notorios en la composición de masa corporal grasa y masa magra, así como en la adquisición de masa ósea del hueso. Estos cambios dependen principalmente de la actividad de la hormona del crecimiento y de los esteroides sexuales. En la mujer, la presencia de los estrógenos secretados por el ovario determina la adquisición de mayor masa grasa que en los hombres durante esta etapa⁴⁶.

En situaciones patológicas de exceso de andrógenos, se ha reportado que niños de ambos sexos con AP presentan mayor masa grasa total y central, y que además, son más altos en estadios prepuberales comparado con controles sanos^{47,48}. Sorprendentemente, aquellos niños con AP pero con índice de masa corporal (IMC) comparable a controles sanos, tenían polimorfismos de CAG más cortos³⁷, lo cual hace pensar en una mayor sensibilidad del RA en la modulación de la composición corporal frente a niños con AP y polimorfismos CAG medios. En relación a la PP, Ibáñez et al.⁴⁹, describe un aumento de la obesidad central (abdominal y troncal) en estas niñas a lo largo de todo el desarrollo puberal (estadios de Tanner I a IV-V), que si bien se relaciona con un aumento de los andrógenos y de la insulina, esta relación se establece en forma similar en tanto en PP como en controles. Estos resultados dejan el interrogante de cuál será la contribución de la hiperandrogenemia en la aparición de obesidad central. En otro estudio, del mismo grupo catalán, con niñas posmenárrquicas que habían presentado PP, si bien no se evaluó la composición corporal, se mostró que a menor número de repeticiones CAG del RA se producían mayores niveles de andrógenos ováricos, así como la presencia de hirsutismo e irregularidad menstrual, sugiriendo que una mayor actividad del RA tendría un efecto estimulador en la producción de andrógenos ováricos y que esta retroalimentación positiva podría exacerbar la gravedad de las manifestaciones del hiperandrogenismo como podría ser la distribución de la masa grasa de tipo central o androide en la posmenarquia³⁶.

En este mismo sentido, en un estudio longitudinal en una cohorte de niños daneses sanos se encontró una tendencia a una mayor acumulación de grasa corporal en varones prepúberes con repeticiones CAG largas (24-30 repeticiones CAG) comparado con varones con un número de repeticiones medio (21-23 repeticiones CAG) de la misma edad⁵⁰. Al entrar a la pubertad estos niños normalizaron sus índices de acumulación de grasa corporal, sugiriendo que el polimorfismo de repeticiones CAG afectaría positivamente la regulación de la composición corporal mediada por andrógenos antes de la pubertad, y

que luego del desarrollo puberal, el considerable ambiente androgénico tendría un rol preponderante en este mecanismo. Por otra parte resulta interesante, que los niños con repeticiones cortas (17-20) presentan menor grosor de los pliegues cutáneos comparado con niños con repeticiones medias al inicio de la pubertad, lo cual apoya también el rol de los andrógenos en la distribución de la grasa corporal y el efecto modulador del polimorfismo de repeticiones CAG.

Es bien conocido que los andrógenos, mediante su receptor, tienen un efecto de estimulación de la lipólisis a diferentes niveles de esta cascada, y de inhibición de la lipogénesis⁵¹. Más controvertida es la participación de los andrógenos en la adipogénesis. Diversos estudios *in vitro* muestran un efecto inhibitorio de la testosterona o DHT en la diferenciación de los adipocitos⁵¹. En humanos, este efecto ha sido observado en pre adipocitos de hombres⁵², pero no se ha confirmado en mujeres⁵³.

En otro aspecto del desarrollo puberal, se ha sugerido que la altura se correlaciona inversamente con el número de repeticiones CAG en varones antes del inicio de la pubertad y que esta correlación desaparece luego del inicio de la pubertad⁵⁴. Así, los polimorfismos de repeticiones CAG cumplirían una función moduladora de la acción del RA mientras los niveles de andrógenos se mantienen en niveles prepuberales. Por el contrario, estos autores no encontraron una relación con índices de composición corporal. Asimismo, no se encontraron tendencias o asociaciones significativas para ninguno de los parámetros investigados en las niñas, posiblemente por el bajo número de casos estudiados.

En relación a la variabilidad en la presentación de estas manifestaciones en ambos sexos, se ha postulado que las niñas prepúberes muestran más fácilmente que los varones signos de acción androgénica, lo cual podría ser explicado por un dimorfismo sexual en la expresión de enzimas del metabolismo tisular de los andrógenos o en la activación del RA⁵⁵. Así mismo el desarrollo de AP es más frecuente en niñas⁵⁵.

Conclusiones

En la Tabla 1 se resumen los principales resultados de los estudios que investigan el polimorfismo de repeticiones CAG en relación a la aparición de eventos peripuberales. Si bien se destaca el escaso número de trabajos publicados, la evidencia apunta hacia un rol modulador del polimorfismo de repeticiones CAG del RA en la regulación de la acción de los andrógenos en el período peripuberal, donde todavía no se ajustan los niveles hormonales a lo que será en el adulto. La variabilidad intrínseca de la actividad de RA provocada por la presencia de co-

Artículo de Revisión

Tabla 1. Estudios que investigan el polimorfismo de repeticiones CAG del RA en relación a la adrenarquia precoz, pubarquia precoz y composición corporal

Referencia	Sujetos	Controles	Población	Mediciones y principales resultados
Ibáñez, 2003 ³⁶	181 niñas con PP (10,9; 4 a 19 años) y DHEAS > 40 µg/dl al momento del diagnóstico	124 niñas sanas (baja estatura, percentiles 10-25)	España (Catalana)	Menor número de repeticiones CAG (21,3; 7-31 repeticiones vs 22; 15-32) y mayor proporción de alelos ≤ 20 en niñas con PP vs controles. En niñas PP posmenárquicas un menor número de repeticiones CAG se asoció a hiperandrogenismo ovárico
Vottero, 2006 ¹⁴	25 niñas con PP (6,4 ± 2,4 años)	23 niños ambos sexos prepúberes (6,1 ± 3,4); 10 niñas en estadio de Tanner II (11,7 ± 1,5)	Caucásica (Italia)	Menor número de repeticiones CAG (20,5 ± 2,1 vs 21,4 ± 2,0) y mayor proporción de alelos ≤ 20 en niñas con PP vs niños sanos (prepúberes y Tanner II). Niveles de DHEAS similares entre casos y controles
Lappalainen, 2008 ³⁷	71 niños (61 F y 10 M) con AP clínica (7,4 años; 7,2-7,7 IC95%).	85 (67 F y 18 M) sanos (7,6 años; 7,4-7,7 IC95%).	Finlandia	Menor número de repeticiones mw(CAG)n en casos vs controles (20,7 ± 1,7 vs 21,4 ± 2,3). mw(CAG)n se correlaciona positivamente con IMC en niños con AP. Niños con AP y IMC similar al de niños sanos, presentan menor mw(CAG)n comparado con controles
Kang, 2017 ³⁸	16 niñas con PP (7,7; 7,1-8,3 años)	16 niñas con P normal (9,1; 8,5-9,7); 16 niños (8 F y 8 M) prepúberes (7,8; 7,2-8,4).	Corea	No se observan diferencias en mw(CAG)n entre los grupos. DHEAS elevado en niñas con PP vs niñas prepúberes
Mouritsen, 2013 ⁵⁰	Estudio longitudinal de 78 niños sanos (6,2-12,4 años de edad)	---	Caucásicos (COPENHAGEN Puberty Study)	Varones con repeticiones CAG cortas (CAG 17-20) presentaron una media menor del grosor de los pliegues cutáneos a los 12 años de edad (inicio puberal) comparado con niños de la misma y repeticiones medias (21-23)
Voorhoev, 2011 ⁵⁴	Estudio longitudinal de dos cohortes de sujetos sanos (n = 226, 13-36 años de edad; n = 244, 8-14 años de edad).	---	Caucásicos (Cohorte AGAHL y Cohorte Bonestaak)	Asociación inversa entre la altura y el número de repeticiones CAG en varones a edades tempranas
Lardone, datos no publicados	58 niñas con DHEAS > 42 µg/dl a edad de 7 años	107 niñas misma edad con DHEAS normal	Chile (Estudio Chileno de Crecimiento y Obesidad, ECO)	La media mw(CAG)n fue similar entre casos y controles. La edad de pubarquia se correlacionó positivamente con mw(CAG)n. IMC (SDS), % de masa grasa y la circunferencia de cintura (CC) se correlacionaron positivamente con DHEAS a 7 años. Casos con mw(CAG)n < 20 tuvieron menor IMC (SDS), % de masa grasa, CC en comparación con los casos con ≥ 20 < 25 mw(CAG)n a los 7 años de edad. Los indicadores de adiposidad no mostraron asociación con mw(CAG)n a la edad de telarquia

PP: Pubarquia precoz. AP: Adrenarquia precoz. mw(CAG)n: número de repeticiones CAG ponderado por porcentaje de inactivación del cromosoma X.

reguladores tejido-específicos, así como el metabolismo y disponibilidad tisular de los andrógenos hacen que el acercamiento a un resultado concluyente sea complejo. Teniendo en cuenta estos elementos, se ha sugerido que una mejor aproximación sería el análisis entre fenotipos y los alelos CAG como una variable discreta, y no continua la cual supone un efecto proporcional en la función del RA.

Por otra parte y dada la sorprendente falta de claridad en las bases genéticas de la adrenarquia prematura idiopática, el polimorfismo de repeticiones CAG aparece como

una variabilidad genética que conlleve un factor de riesgo de sufrir AP y sus manifestaciones.

Referencias bibliográficas

1. Codner E, Unanue N, Gaete X, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes R, et al. 2004. [Age of pubertal events in Chilean school age girls and its relationship with socioeconomic status and body mass index]. Rev Med Chile 132: 801-808.
2. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony

Artículo de Revisión

- CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. 1997. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics* 99: 505-512.
- Voutilainen R, Perheentupa J, Apter D. 1983. Benign premature adrenarche: clinical features and serum steroid levels. *Acta Paediatr Scand* 72: 707-711.
 - Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, et al. 2011. Premature adrenarche: novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol* 165: 189-207.
 - Voutilainen R, Jaaskelainen J. 2015. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol* 145: 226-236.
 - Dickerman Z, Grant DR, Faiman C, Winter JS. 1984. Intraadrenal steroid concentrations in man: zonal differences and developmental changes. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 1031-1036.
 - Couch RM, Muller J, Winter JS. 1986. Regulation of the activities of 17-hydroxylase and 17,20-desmolase in the human adrenal cortex: kinetic analysis and inhibition by endogenous steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 613-618.
 - Biason-Lauber A, Zachmann M, Schoenle EJ. 2000. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche. *Endocrinology* 141: 1446-1454.
 - Lin D, Black SM, Nagahama Y, Miller WL. 1993. Steroid 17 alpha-hydroxylase and 17,20-lyase activities of P450c17: contributions of serine106 and P450 reductase. *Endocrinology* 132: 2498-2506.
 - Bird IM. 2012. In the zone: understanding zona reticularis function and its transformation by adrenarche. *J Endocrinol* 214: 109-111.
 - Havelock JC, Auchus RJ, Rainey WE. 2004. The rise in adrenal androgen biosynthesis: adrenarche. *Semin Reprod Med* 22: 337-347.
 - Labrie F. 1991. Intracrinology. *Mol Cell Endocrinol* 78: C113-C118.
 - Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. 2001. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 22: 185-212.
 - Vottero A, Capelletti M, Giuliadori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM, et al. 2006. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism? *J Clin Endocrinol Metab* 91: 968-972.
 - Chamberlain NL, Whitacre DC, Miesfeld RL. 1996. Delineation of two distinct type 1 activation functions in the androgen receptor amino-terminal domain. *J Biol Chem* 271: 26772-26778.
 - Hughes IA, Werner R, Bunch T, Hiort O. 2012. Androgen insensitivity syndrome. *Semin Reprod Med* 30: 432-442.
 - Lundin KB, Giwercman A, Richthoff J, Abrahamsson PA, Giwercman YL. 2003. No association between mutations in the human androgen receptor GGN repeat and inter-sex conditions. *Mol Hum Reprod* 9: 375-379.
 - Palazzolo I, Gliozzi A, Rusmini P, Sau D, Crippa V, Simonini F, et al. 2008. The role of the polyglutamine tract in androgen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 108: 245-253.
 - Palvimo JJ. 2012. The androgen receptor. *Mol Cell Endocrinol* 352: 1-3.
 - La Spada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischback KH. 1991. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 352: 77-79.
 - Katsuno M, Tanaka F, Adachi H, Banno H, Suzuki K, Watanabe H, et al. 2012. Pathogenesis and therapy of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Prog Neurobiol* 99: 246-256.
 - Buchanan G. 2004. Structural and functional consequences of glutamine tract variation in the androgen receptor. *Human Molecular Genetics* 13: 1677-1692.
 - Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. 1994. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 22: 3181-3186.
 - Werner R, Holterhus PM, Binder G, Schwarz HP, Morlot M, Struve D, et al. 2006. The A645D mutation in the hinge region of the human androgen receptor (AR) gene modulates AR activity, depending on the context of the polymorphic glutamine and glycine repeats. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3515-3520.
 - Ding D, Xu L, Menon M, Reddy GP, Barrack ER. 2004. Effect of a short CAG (glutamine) repeat on human androgen receptor function. *Prostate* 58: 23-32.
 - Zitzmann M, Nieschlag E. 2003. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl* 26: 76-83.
 - Tirabassi G, Cignarelli A, Perrini S, Delli Muti N, Furlani G, Gallo M, et al. 2015. Influence of CAG Repeat Polymorphism on the Targets of Testosterone Action. *Int J Endocrinol* 2015: 298107.
 - Xiao F, Lan A, Lin Z, Song J, Zhang Y, Li J, et al. 2016. Impact of CAG repeat length in the androgen receptor gene on male infertility - a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 33: 39-49.
 - Mao Q, Qiu M, Dong G, Xia W, Zhang S, Xu Y, et al. 2015. CAG repeat polymorphisms in the androgen receptor and breast cancer risk in women: a meta-analysis of 17 studies. *Onco Targets Ther* 8: 2111-2120.
 - Zhang T, Liang W, Fang M, Yu J, Ni Y, Li Z. 2013. Association of the CAG repeat polymorphisms in androgen receptor gene with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gene* 524: 161-167.
 - Hardy DO, Scher HI, Bogenreider T, Sabbatini P, Zhang ZF, Nanus DM, et al. 1996. Androgen receptor CAG repeat lengths in prostate cancer: correlation with age of onset. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4400-4405.
 - Yu H, Bharaj B, Vassilikos EJ, Giai M, Diamandis EP. 2000. Shorter CAG repeat length in the androgen receptor gene is associated with more aggressive forms of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 59: 153-161.
 - Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. 2000. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3484-3488.

Artículo de Revisión

34. Davis-Dao CA, Tuazon ED, Sokol RZ, Cortessis VK. 2007. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4319-4326.
35. Castro-Nallar E, Bacallao K, Parada-Bustamante A, Lardone MC, López PV, Madariaga M, et al. 2010. Androgen receptor gene CAG and GGN repeat polymorphisms in Chilean men with primary severe spermatogenic failure. *J Androl* 31: 552-559.
36. Ibáñez L, Ong KK, Mongan N, Jaaskelainen J, Marcos MV, Hughes IA, et al. 2003. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3333-3338.
37. Lappalainen S, Utriainen P, Kuulasmaa T, Voutilainen R, Jääskeläinen J. 2008. Androgen Receptor Gene CAG Repeat Polymorphism and X-Chromosome Inactivation in Children with Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93: 1304-1309.
38. Kang MJ, Lee JS, Kim HY, Jung HW, Lee YA, Lee SH, et al. 2017. Contributions of CAG repeat length in the androgen receptor gene and androgen profiles to premature pubarche in Korean girls. *Endocr J* 64: 91-102.
39. Esteban E, Rodon N, Via M, González-Pérez E, Santamaría J, Dugoujon JM, et al. 2006. Androgen receptor CAG and GGC polymorphisms in Mediterraneans: repeat dynamics and population relationships. *J Hum Genet* 51: 129-136.
40. Kumar RC, Thakur MK. 2004. Androgen receptor mRNA is inversely regulated by testosterone and estradiol in adult mouse brain. *Neurobiol Aging* 25: 925-933.
41. Sharp A, Robinson D, Jacobs P. 2000. Age- and tissue-specific variation of X chromosome inactivation ratios in normal women. *Hum Genet* 107: 343-349.
42. Zeng SM, Yankowitz J. 2003. X-Inactivation Patterns in Human Embryonic and Extra-embryonic Tissues. *Placenta* 24: 270-275.
43. Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Rosenblatt HM, Belmont JW. 1992. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet* 51: 1229-1239.
44. Vottero A, Stratakis CA, Ghizzoni L, Longui CA, Karl M, Chrousos GP. 1999. Androgen receptor-mediated hypersensitivity to androgens in women with nonhyperandrogenic hirsutism: skewing of X-chromosome inactivation. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1091-1095.
45. Calvo RM, Asuncion M, Sancho J, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. 2000. The role of the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and of skewed X-chromosome inactivation, in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1735-1740.
46. Loomba-Albrecht LA, Styne DM. 2009. Effect of puberty on body composition. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16: 10-15.
47. Utriainen P, Laakso S, Liimatta J, Jaaskelainen J, Voutilainen R. 2015. Premature adrenarche-a common condition with variable presentation. *Horm Res Paediatr* 83: 221-231.
48. Mericq V, Pereira A, Uauy R, Corvalán C. 2017. Early BMI Gain and Later Height Growth Predicts Higher DHEAS Concentrations in 7-Year-Old Chilean Children. *Horm Res Paediatr* 87: 15-22.
49. Ibáñez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Río L, Dunger DB. 2003. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 372-379.
50. Mouritsen A, Hagen CP, Sorensen K, Aksglaede L, Mieritz MG, Main KM, et al. 2013. Androgen receptor CAG repeat length is associated with body fat and serum SHBG in boys: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E605-609.
51. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. 2009. Androgen metabolism in adipose tissue: recent advances. *Mol Cell Endocrinol* 301: 97-103.
52. Gupta V, Bhasin S, Guo W, Singh R, Miki R, Chauhan P, et al. 2008. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 296: 32-40.
53. Newell-Fugate AE. 2017. The role of sex steroids in white adipose tissue adipocyte function. *Reproduction* 153: R133-R149.
54. Voorhoeve PG, van Mechelen W, Uitterlinden AG, Delemarre-van de Waal HA, Lamberts SW. 2011. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in longitudinal height and body composition in children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74: 732-735.
55. Mantyselka A, Jaaskelainen J, Lindi V, Viitasalo A, Tompuri T, Voutilainen R, et al. 2014. The presentation of adrenarche is sexually dimorphic and modified by body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 3889-3894.

Caso Clínico

Hipercortisolismo cíclico por adenoma hipofisario

Sara Gómez R.¹, Isabel Pavón de P.¹, Naiara Modroño M.¹,
Carmen Pérez B.¹ y Pablo Carrasco L.¹

Cyclic hypercortisolism due to pituitary adenoma

¹Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Getafe, Madrid. España.

Conflicto de intereses:
Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Correspondencia:
Carretera de Toledo, Km 12,500, 28905 Getafe, Madrid
Teléfono: 916 83 93 60
sgomezr88@gmail.com

Recibido: 04-04-2017
Aceptado: 08-08-2017

A case study of a 41 years old woman with cyclic hypercortisolism is explained. At the beginning, its management was shrinking the tumor; however afterward she needs medical treatment during cycles. The fluctuating clinical and discrepant biochemical findings make it hard to diagnose. A review of this rare disorder is explained.

Key words: Cyclic hypercortisolism; cyclic Cushing syndrome; pituitary adenoma.

Caso clínico

Mujer de 41 años con IMC 24 kg/m², que en un estudio por glucemia basal alterada e hipertensión arterial se detectó cifras compatibles con hipercortisolismo. En el interrogatorio dirigido refería alteraciones menstruales, hirsutismo, aumento de tejido adiposo a nivel abdominal y debilidad proximal en miembros inferiores. Presentaba cortisol libre urinario (CLU) 387 µg/24 h (4,30-176,00 µg/24 h); Cortisol tras 1 mg de dexametasona 16 mcg/dL; Cortisol nocturno 16,7 mcg/dL (< 1,8 mcg/dl) (Cortisol 8 h: 20,9 mcg/dl). Para el diagnóstico etiológico realizamos ACTH 158 pg/ml; Cortisol tras 8 mg de dexametasona 4,4 mcg/dl; Estimulación con Vasopresina con la que se constató una elevación de la ACTH de 150% y cortisol 50%. Todo ello orientaba a un origen hipofisario por lo que se realizó una resonancia magnética de hipófisis que mostraba una lesión hipointensa cercana al seno cavernoso izquierdo de 5 mm que podría corresponder a un adenoma hipofisario con mínima lateralización contralateral del tallo (Figura 1).

Con el diagnóstico altamente probable de Síndrome de Cushing ACTH dependiente de origen hipofisario, fue intervenida por vía transesfenoidal para resección del adenoma. El informe anatomopatológico de la muestra fue de adenoma hipofisario con inmunohistoquímica negativa para todas las hormonas. A pesar del resultado anatomopatológico no concluyente con la sospecha clínica, la paciente presentó remisión clínica y analítica del hiper-

cortisolismo durante 2 años. Tras suspender hidroaltesona pautado en la cirugía, presentaba cortisol basal: 10,5 mcg/dl, ACTH: 43 pg/ml, CLU: 76 µg/24 h.

Tras este período comenzó con un episodio superponible al anterior, en este momento presentaba cortisol basal 35 µg/dl; CLU 378 µg/24 h; ACTH de 113 pg/ml; Cortisol tras 1 mg dexametasona 2,23 mcg/dl; Cortisol tras 8 mg dexametasona: 1,69 mcg/dl. Se realizó un TC torácico-abdomino-pélvico y un Octreoscan para descartar un origen ectópico, todo ello normal. La resonancia magnética de hipófisis mostró una imagen de 3 mm hipointensa en lado izquierdo. Antes de realizar más estudios la paciente suspendió el ketoconazol que recibía tras el inicio del brote y presentó remisión espontánea del hipercortisolismo. Desde entonces ha presentado 2 nuevos episodios de hipercortisolismo de dos meses de duración y que han remitido espontáneamente (Figura 2). En uno de ellos se logró realizar un cateterismo de senos petrosos, confirmando el origen hipofisario del cuadro.

Por el curso clínico irregular que muestra podemos concluir que nos encontramos ante un caso de Síndrome de Cushing cíclico de origen hipofisario.

La definición clásica del Cushing cíclico consiste en presentar 3 picos de hipercortisolismo junto con 2 descensos. Es frecuente encontrar períodos de hipocortisolismo que requieren tratamiento corticoideo sustitutivo, que en nuestro caso no se han producido¹.

Su prevalencia es mayor de lo que pudiera parecer a priori. Evaluando más estrechamente pacientes con sín-

Caso Clínico

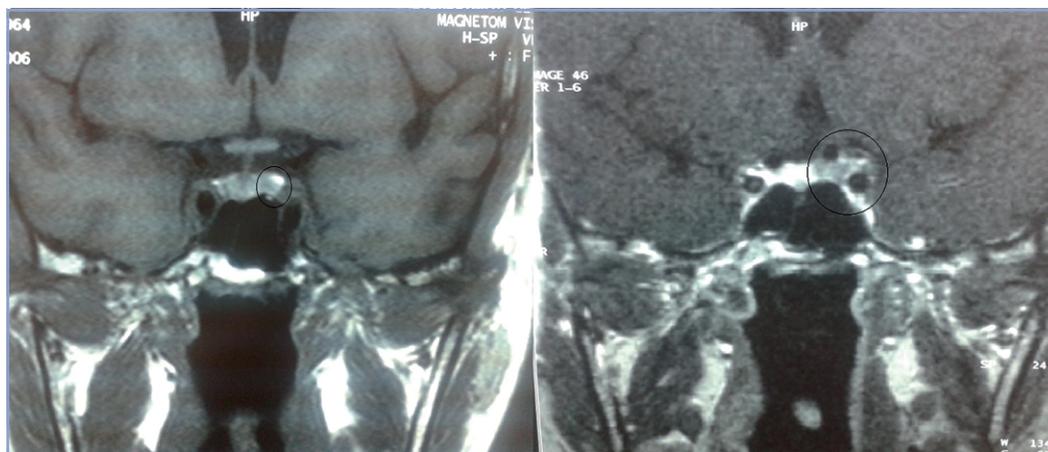


Figura 1. Resonancia magnética de hipófisis. Corte coronal. Lesión hipointensa cercana al seno cavernoso izquierdo de 5 mm que confiere clara asimetría a la hipófisis. Mínima lateralización del tallo.

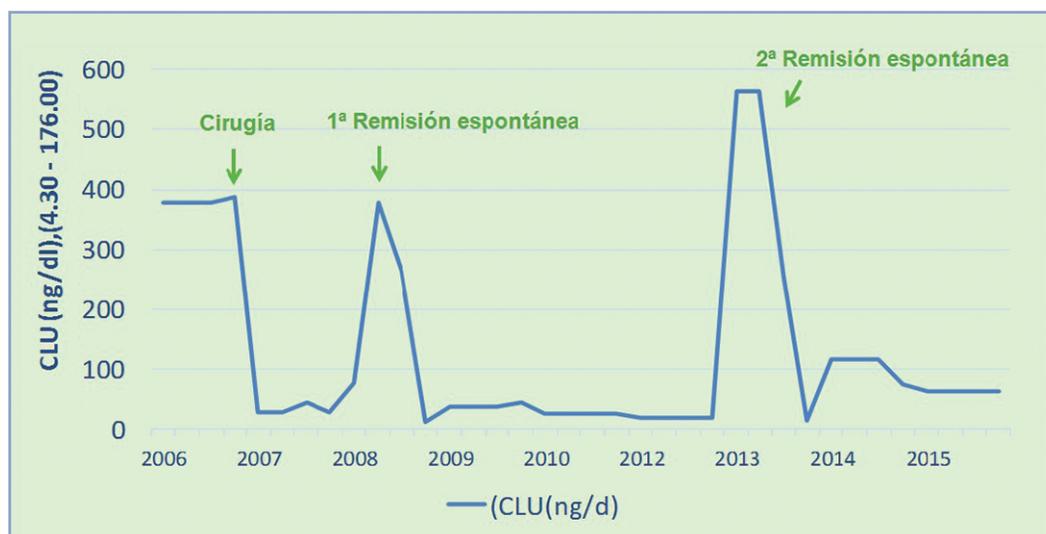


Figura 2. Evolución cronológica de la hormonogénesis cíclica expresados en CLU.

drome de Cushing previamente a la realización de un tratamiento definitivo podemos hallar 17-36% de cursos cíclicos².

Alexandraki et al³ y Meinardi et al², recogen dos de las series más extensas de pacientes con hipercortisolismo cíclico (Tablas 1 y 2). Es importante destacar que la probabilidad de descubrir el adenoma y la curación es menor en el hipercortisolismo cíclico, lo cual traduce su dificultad en su manejo.

La causa más frecuente es el adenoma hipofisario 54-80%, seguido del tumor productor de ACTH ectópico sobre todo los carcinoides. El origen adrenal supone un 10% aproximadamente². En nuestro caso, la paciente presentaba un adenoma hipofisario con inmunohistoquí-

mica negativa y, sin embargo, los resultados del cateterismo de senos petrosos resultaron ser diagnósticos de un origen hipofisario. Es posible que en el adenoma de nuestra paciente coexistan dos estirpes celulares: la primera de ellas, sin expresión hormonal que se extirpó; y la segunda ellas con sobreproducción hormonal cíclica, no extirpada.

Tiene una mayor afinidad por el sexo femenino (3:1) y la edad de presentación es normalmente 40-50 años. La duración de los ciclos de hipercortisolismo es muy variable, comprende un período de días a meses, sin embargo, en un mismo paciente suele ser constante; en nuestro caso 2 meses aproximadamente. Las fases intercíclicas suelen ser irregulares en un mismo individuo².

Caso Clínico

Tabla 1. Resumen de los casos expuestos en la revisión de Meinardi et al.

Casos descritos en la literatura		Características clínicas de los 65 casos reportados en la literatura	
Causas	Número de casos		
ACTH dependiente	35 (54%)	Sexo femenino	47 (72%)
Ectópico	17 (26%)	Edad al diagnóstico (mediana,años)	41 (0-72)
Adrenal	7 (11%)	Clínica S. Cushing	61 (94%)
No clasificado	6 (9%)	Tiempo ciclos (mediana, días)	212 (3-510)
		Tiempo interciclos (mediana, días)	30 (1-2.160)
		Supervivencia	94% (58/62)

Adaptada de: Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF. 2007. Cyclic Cushing's Syndrome: a clinical challenge. *European Journal of Endocrinology* 157: 245-254 (2).

Tabla 2. Resumen de los casos expuestos en la revisión de Alexandraki et al.

Prevalencia de casos cíclicos	30/201	(14,9%)
Sexo femenino 26/30(86%)		
Casos en niños	1/17	(5,58%)
Número de ciclos mediana)	2	(1-4)
Tiempo ciclos (mediana, años)	3,8 ± 0,6	(0,2-26)
Tipo de ciclos		
Ciclos con clínica	8	(14,8%)
Ciclos con clínica y bioquímica	39	(72%)
Ciclos con bioquímica	7	(13%)
Edad (media, años)	42,3 ± 2	(17-72)
Presencia macroadenoma	2	(6,67)
Adrenalectomía bilateral	8	(26%)
Síndrome de Nelson	2/8	(25%)
Terapia Block and replace	2	(6,67%)
Neurocirugía	n = 19	
Curados	6	(31%)
Recurrencia	4	(21%)
No curados	9	(47%)
Identificación adenoma en pieza quirúrgica	9/19	(47%)

Existen varias hipótesis que justifican el origen del cuadro, ninguna de ellas demostrada. La alternancia entre muerte y crecimiento celular en el contexto de una necrosis hemorrágica del tumor o un desequilibrio en las señales hipotalámicas son algunas de las teorías existentes².

El diagnóstico del Cushing cíclico es un reto para el clínico y requieren un seguimiento estrecho en el tiempo. Las técnicas más recomendadas para la detección de los

brotos son el CLU y el cortisol salivar⁴. La medición de cortisol en el pelo podría ser de utilidad en esta entidad ya que el análisis de los niveles se correlacionan adecuadamente con el tiempo de evolución, detectándose visiblemente los brotes. La limitación de esta técnica radica en la amplia variación en situaciones de estrés, obesidad, diabetes, etc.^{5,6}. Otro método diagnóstico útil es el cociente cortisol/creatinina en la primera micción del día. Este ratio es altamente sensible a situaciones de hipercortisolismo, sin embargo, requiere una monitorización urinaria diaria⁷.

El tratamiento es el de la causa subyacente, en nuestro caso un adenoma hipofisario. Como particularidad se ha descrito la terapia "block and replace" que consiste en bloquear el sistema corticoadrenal y sustituir mediante tratamiento corticoideo; así evitamos las manifestaciones fluctuantes de los brotes, manteniendo constante el nivel corticoideo⁸.

Debemos sospechar esta entidad en casos con un hipercortisolismo clínico manifiesto y bioquímicamente negativo o viceversa. En estos casos se recomienda realizar un seguimiento estrecho con el fin de llegar al diagnóstico sindrómico.

Referencias bibliográficas

1. Brown RD, Van Loon GR, Orth DN, et al. 1973. Cushing's disease with periodic hormonogenesis: one explanation for paradoxical response to dexamethasone. *JCEM* 36: 445-51.
2. Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF. 2007. Cyclic Cushing's Syndrome: a clinical challenge. *European Journal of Endocrinology* 157: 245-54.
3. Alexandraki KI, Kaltsas GA, Isidori AM, Akker SA, Drake WM, Chew SL, et al. 2009. The prevalence and characteristic features of cyclicality and variability in Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology* 160: 1011-8.
4. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. 2008. The Diagnosis

- of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. JCEM (5): 1526-40.
5. Manenschiijn L, Koper JW, van den Akker ELT, de Heide LJM, et al. 2012. A Novel Tool in the Diagnosis and Follow-Up of (Cyclic) Cushing's Syndrome: Measurement of Long-Term Cortisol in Scalp Hair. JCEM 97 (10): E1836-E1843.
 6. Wester VL, van Rossum EFC. 2015. Clinical applications of cortisol measurement in hair. European Journal of Endocrinology 173 (4): M1-M10.
 7. Graham UM, Hunter SJ, McDonnell M, et al. 2013. A Comparison of the Use of Urinary Cortisol to Creatinine Ratios and Nocturnal Salivary Cortisol in the Evaluation of Cyclicity in Patients with Cushing's Syndrome. JCEM 98 (1): E72-E76.
 8. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, et al. 2015. Treatment of Cushing Syndrome: An Endocrine Society Practice Guideline. JCEM 100 (8): 2807-31.

Caso Clínico

Masa pancreática: una presentación inhabitual de nesidioblastosis en el adulto

Fady Hananias R.¹ e Iván Quevedo L.²

Pancreatic mass: an unusual presentation of nesidioblastosis in adults

¹Interno medicina Universidad de Concepción.
²Endocrinólogo sección endocrinología, Departamento de Medicina Interna Universidad de Concepción.

Fuente de financiamiento: Propios.

Correspondencia:

Fady Elías Hananias Ramos
Interno de la carrera de Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad de Concepción
Dirección: Avenida Valle Blanco, casa 163, Lomas de San Sebastián, Concepción
Teléfono +569 65890766
fadyhananias@gmail.com

Recibido:07-07-2017
Aceptado:09-09-2017

A 41-year-old woman, multiparous of 4, with personal or familiar history of diabetes, with a history of Nissen fundoplication due to pathological gastro-oesophageal reflux, is refer to an endocrinologist during her post-operatiye follow up, 4 months after her surgery for a 14 kg weight loss in 10 months and symptomatic hypoglycemia to repetition. A positive prolonged fasting test for hypoglycemia was performed. In addition, abdominal computed axial tomography was performed, which resulted normal and endosonography, showing a lesion on the head of the pancreas. Octreoscan positive for pancreatic head focal lesion with positive somatostatin receptors compatible with insulinoma. Whipple surgery was performed where surgeon palpated pancreatic tumor, biopsy showed tissue compatible with diffuse nesidioblastosis. In the postoperative period, the patient decreased frequency and intensity of hypoglycemic episodes compared to their previous stage. Control prolonged fasting test and Octreoscan were within normal ranges. However, 4 months after surgery, the patient presented hypoglycemia of lower intensity and frequency than before surgery. Currently he remains in control with nutritionist and endocrinologist, mainly adjusting diet and with good control glycemias.

Key words: Pancreatic mass, nesidioblastosis, adult.

Introducción

La hipoglicemia causada por secreción inapropiada de insulina en el adulto tiene pocas etiologías conocidas, siendo la más frecuente el insulinoma, en cambio una de las menos frecuentes es la nesidioblastosis, que consiste en una hipertrofia e hiperfunción de las células beta pancreáticas. Se cree que su causa reside en una o más mutaciones genéticas. La primera vez que se usó este término fue por Laidlaw en 1938 para describir la neoformación de islotes a partir de epitelio ductal de páncreas^{1,2}. Esta enfermedad inicialmente se consideraba exclusiva del recién nacido hasta el año 1975 cuando se publicó el primer caso de un adulto portador de esta condición¹. Un número de anomalías genéticas yace tras la enfermedad. Las más importantes son mutaciones en dos genes adyacentes en el cromosoma 11, SUR1 y Kir6.2, que codifican proteínas que comprenden el canal de potasio ATP-sensible en la membrana celular de la célula beta pancreática¹

La mayoría de los pacientes con nesidioblastosis no presentan anomalías en ningún tipo de estudio imagenológico, lo que dificulta mucho su diagnóstico preoperatorio. Se han descrito histológicamente un tipo focal y otro difuso, que puede ser identificadas previo al tratamiento con estimulación arterial y posterior muestreo venoso en donde se observaría una respuesta anormal de insulina en alguna región pancreática en la cual posiblemente exista tejido compatible con nesidioblastosis^{1,2}.

Presentaremos el caso de una paciente con diagnóstico preoperatorio de masa pancreática compatible con insulinoma que resultó ser nesidioblastosis difusa.

Presentación del Caso

Mujer de 41 años de edad múltipara de 4, sin antecedentes de diabetes gestacional ni historia familiar de diabetes mellitus. Se le realizó funduplicatura de Nissen en 2013 por reflujo gastroesofágico patológico. Fue derivada

Caso Clínico

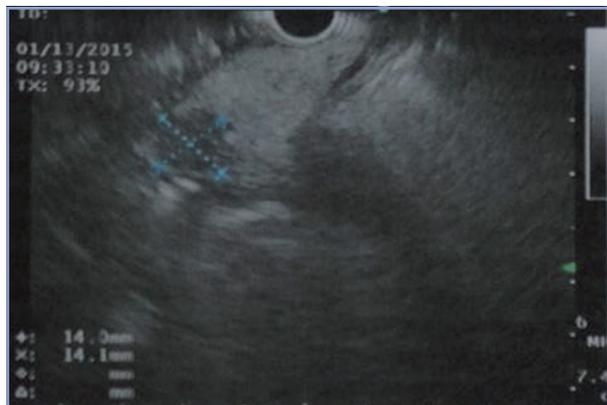


Figura 1. Endosonografía de páncreas que muestra imagen ovalada e hipodensa de lesión de 11 x 9,4 mm en cabeza de páncreas.

durante sus controles postoperatorios, 4 meses después de su cirugía a endocrinólogo por cuadro de baja de peso de 14 kilogramos en 10 meses, hipoglicemias a repetición, visión borrosa, cefalea holocraneana y sudoración. Exámenes bioquímicos incluyeron hemograma, función renal, hepática, cortisol AM, hormonas tiroideas que resultaron dentro de parámetros normales.

La paciente fue sometida a un test de ayuno prolongado que resultó positivo para hipoglicemia con niveles de hasta 48 mg/dL a las 6 h con niveles de insulina de 1,9 uUI/mL (valor normal < 3 uUI/mL). Se solicitó tomografía axial computarizada de abdomen con contraste que resultó normal,

Se le realizó endosonografía para complementar estudio, la cual mostró una lesión de 11 x 9,4 mm en la cabeza del páncreas (Figura 1). Se indicó Octreoscan para completar estudio, en donde se identificó lesión focal en cabeza pancreática con presencia de receptores de somatostatina, compatible con insulinoma (Figura 2).

Se le realizó cirugía de Whipple extirpándose masas de la cabeza de páncreas que fue informada como tejido pancreático endocrino aumentado levemente de tamaño y número, con células de citoplasma amplio y núcleos levemente irregulares, células neuroendocrinas aisladas y en grupos, entremezclándose con los acinos y en la periferia de los conductos formando unidades ductolobulillares, compatible con nesidioblastosis difusa (Figura 3).

Posterior a la cirugía la paciente continuó con episodios de hipoglicemia, pero disminuyó significativamente la frecuencia e intensidad. Se realizó nuevo test de ayuno prolongado de control que resultó negativo y un nuevo Octreoscan sin evidencia de sobreexpresión de receptores de somatostatina que sugieran recidiva de tumor neuroendocrino.

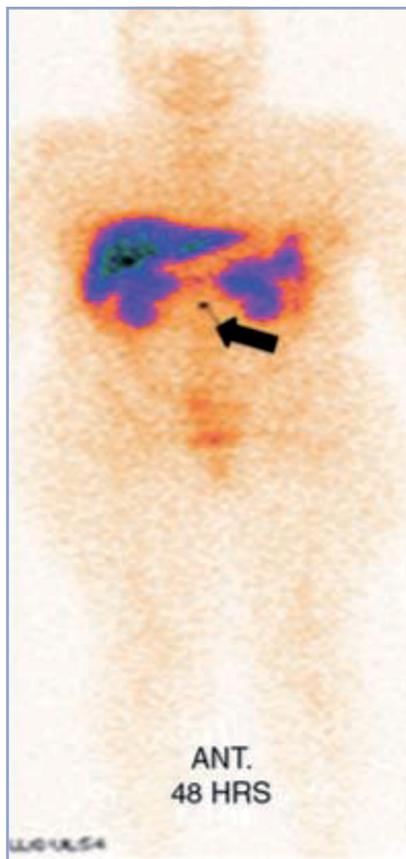


Figura 2. Octreoscan foco de captación en cabeza de páncreas, positivo para receptores de somatostatina.

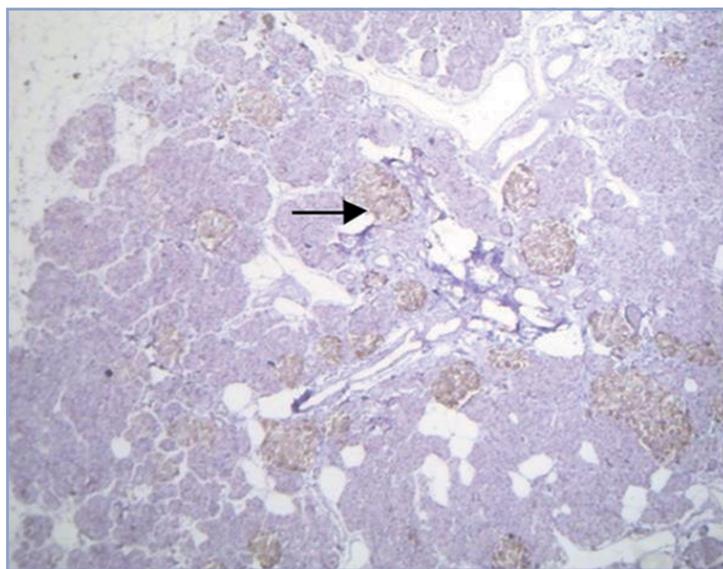


Figura 3. Biopsia pancreática con células aumentadas de citoplasma amplio y núcleos levemente irregulares, células neuroendocrinas aisladas y en grupos, entremezclándose con los acinos y en la periferia de los conductos formando unidades ductolobulillares.

Caso Clínico

Actualmente la paciente permanece en controles con nutricionista y endocrinólogo, con suplementación alimentaria. Se debe alimentar cada 2 h para evitar presentar hipoglicemia. En controles mantiene normoglicemias.

Discusión

La nesidioblastosis es una rara causa de hipoglicemia hiperinsulínica en el adulto, siendo alrededor de 0,5 a 7% de todos los casos de hipoglicemia hiperinsulínica persistente. En el año 2005 se describieron criterios diagnósticos, los cuatro criterios mayores son: 1) exclusión de insulinoma (macroscópica, microscópica y por examen de inmunohistoquímica); 2) múltiples células beta pancreáticas con núcleos hiper cromáticas aumentadas de tamaño y con citoplasma abundante y claro; 3) islotes con distribución espacial normal de los diferentes tipos celulares; 4) sin actividad proliferativa de las células endocrinas. Todos los criterios deben cumplirse para certificar el diagnóstico. Además, desde 1989, cuando se clasificó en focal y difusa dependiendo del patrón de distribución de los complejos ductulo insulares, estos mismos se han vuelto una característica esencial para el diagnóstico de nesidioblastosis en algunos reportes de casos^{1,2}.

Otra herramienta diagnóstica útil es la estimulación arterial y posterior muestreo venoso, en donde se utiliza gluconato de calcio inyectado en la arteria esplénica para luego tomar una muestra venosa de sangre y medir la respuesta de las células endocrinas, más aun de identificar su ubicación (si existe focalidad o no de la enfermedad)².

En el caso presentado esta opción no se consideró, ya que la endosonografía y el Octreoscan sugirieron la presencia de una masa en la cabeza del páncreas por lo que se indicó resolución quirúrgica.

Luego del diagnóstico el 90-95% de los pacientes son tratados con pancreatectomía mientras que otros con pequeñas resecciones distales. Según algunos estudios, el 40% de los pacientes luego de una pancreatectomía casi total desarrollaron diabetes y una pancreatectomía parcial del 60 al 80% del páncreas resultó curativa en la mitad de los pacientes, sin necesidad de medicación adicional⁶.

En nuestro reporte, la paciente presentó islotes aumentados de tamaño y número, con núcleos irregulares y

células neuroendocrinas formando unidades ductolobulilares, sin evidencia de neoplasia, lo que se condice con los criterios diagnósticos. Sin embargo, en el páncreas se encontró una masa en la cabeza, lo que no es característico de esta patología según la literatura.

Para tratar a nuestra paciente se decidió realizar cirugía de Whipple, en la cual el cirujano identificó la masa pancreática y posteriormente removió la cabeza del páncreas, lo que tuvo un efecto considerable en la sintomatología de la paciente, pero no totalmente curativo por la etiología difusa del cuadro.

En conclusión, es imposible diferenciar clínicamente la nesidioblastosis difusa en adulto de un insulinoma, por lo que su sospecha debe ser considerada en todo paciente adulto con hipoglicemias hiperinsulínicas sostenidas con estudio imagenológico negativo para masa pancreática el diagnóstico definitivo se obtendrá mediante estudio histopatológico, siempre excluyendo el diagnóstico de insulinoma y el tratamiento será quirúrgico, pero la extensión de la resección continua siendo tema de controversia.

Referencias bibliográficas

1. Raffel A, Krausch M, Anlauf M, Wieben D, Braunstein S, Klöppel G, et al. 2007. Diffuse nesidioblastosis as a cause of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults: a diagnostic and therapeutic challenge. *Surgery* 141 (2): 179-184.
2. Toyomasu Y, Fukuchi M, Yoshida T, Tajima K, Osawa H, Motegi M, et al. 2009. Treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia due to diffuse nesidioblastosis in adults: a case report. *Am Surg* 75 (4): 331-334.
3. Anlauf M, Wieben D, Perren A, Sipos B, Komminoth P, Raffel A, et al. 2005. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia in 15 adults with diffuse nesidioblastosis: diagnostic criteria, incidence, and characterization of beta-cell changes. *Am J Surg Pathol* 29 (4): 524-533.
4. Walmsley L, Matheson N, Ewen S, Himsforth R, Bevan J. 1995. Nesidioblastosis in an elderly patient. *Diabet Med* 12 (6): 542-545.
5. Carlson T, Eckhauser M, DeBaz B, Khiyami A, Park C. 1987. Nesidioblastosis in an adult: an illustrative case and collective review. *Am J Gastroenterol* 82 (6): 566-571.
6. Wittles R, Straus F, Sugg S, Koka M, Costa E, Kaplan E. 2001. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia. *Arch Surg* 136: 656-663.

Compromiso de seno cavernoso como presentación de cáncer anaplásico de tiroides

Francisca Gajardo¹, Vjeročka Inostroza¹, Pamela Invernizzi², Cristóbal Campos², Marcelo Mardones², Félix Vásquez³, Nicolás Crisosto³, Cecilia Pereira³, Paola Hernández³, Erika Díaz³, Amanda Ladrón De Guevara³, Miguel Domínguez³, Jaime Morán³, Andrés Rodríguez⁴, Patricia Arroyo⁵ y G. Donoso⁶

Cavernous sinus involvement as presentation of anaplastic thyroid cancer

Anaplastic thyroid cancer is an uncommon malignant tumor, usually fatal, primarily affecting older adults and doesn't have effective systemic therapy. The median survival is less than 6 months from diagnosis. Brain metastases are low frequency and reach 18%. We present the case of a patient with papillary carcinoma of the thyroid who takes an aggressive form, becoming anaplastic carcinoma, with involvement of the central nervous system (CNS) manifested by paralysis of the cranial nerve IV, which is rare clinical condition.

Key words: Anaplastic thyroid cancer, Cavernous Sinus Thrombosis, Papillary thyroid cancer.

¹Becada de Medicina Interna, Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

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

³Cirugía cabeza y cuello, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

⁴Anatomía patológica, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

⁵Radiología, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

⁶Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

Autores no declaran ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Felix Vásquez Rojas

Fono: 56-2-25742338

felix.vasquez@yahoo.com

Recibido: 14-07-2017

Aceptado: 02-09-2017

Presentación del caso

Paciente de sexo femenino de 65 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y obesidad mórbida. Historia de 2 años de evolución de aumento progresivo de volumen cervical derecho. Ecotomografía tiroidea (realizada en octubre de 2014), describe lóbulo tiroideo derecho reemplazado por gran nódulo sólido, heterogéneo, sin calcificaciones y leve vascularización intralesional, sin adenopatías. No continúa estudio ni mantiene seguimiento.

En abril de 2016 consulta en servicio de urgencia por cuadro de diplopía y cefalea intensa. Se objetiva parálisis de VI par derecho e importante aumento de volumen cervical, de consistencia dura, asociada a eritema y lesión ulcerada a nivel supraclavicular derecho.

Se realiza angiogramografía craneal y cervical, que revela gran masa cervical derecha de origen tiroideo con realce heterogéneo de 95 x 67 x 82 mm, la cual compromete

músculos esternocleidomastoideo y platisma, desplazando la tráquea (Figura 1). Adenopatías cervicales GI y GIIa de hasta 11 mm, trombosis del seno transversal, sigmoideo (Figura 2a) y vena yugular derecha. Lesiones líticas en región pretróclival de 17 mm que contacta región posterior de seno cavernoso y canal medular (Figura 2b). Tomografía de tórax: 5 nódulos pulmonares indeterminados de 3-4 mm, adenopatías cervicales inferiores, retrotraqueales y masa tiroidea previamente descrita que se extiende hacia tórax. Estudio tiroideo: TSH 4,47 uIU/ml; T4 Libre 1,24 ng/dl, anticuerpo antitiroglobulina 25 UD OMS y tiroglobulina 763 ug/L.

La biopsia de lesión bajo visión ecográfica concluye cáncer papilar. Ingresa a cirugía, describiéndose gran masa con invasión de músculo esternocleidomastoideo, tejido pretiroideo, vía aérea, arteria carótida y con extensión a tórax. Se realiza resección ampliada de masa tiroidea derecha, esternocleidomastoideo, nervio espinal y vena yugular interna derecha, además de traqueostomía.

Caso Clínico



Figura 1. Corte axial TAC cervical. Masa cervical derecha de gran volumen que invade y desplaza órganos de línea media.

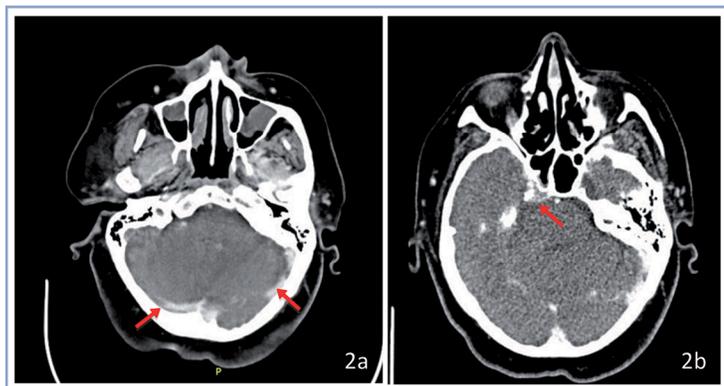


Figura 2. Corte axial de TAC de encéfalo; **a:** Trombosis del seno transversal y sigmoideo (indicado mediante flechas rojas); **b:** Compromiso osteolítico de región petroclival (indicado con flecha roja).

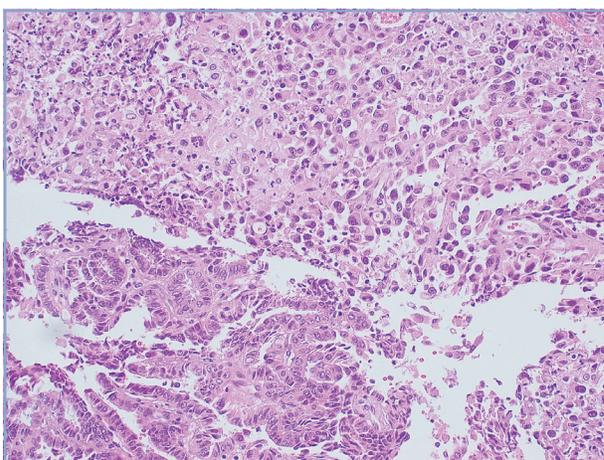


Figura 3. Corte histológico con zonas correspondientes a cáncer anaplásico de tiroides y carcinoma papilar de tiroides en la misma muestra.

Se conserva lóbulo izquierdo por considerarse irresecable.

La biopsia concluye carcinoma papilar con dediferenciación anaplásica (Figura 3), infiltrante en piel y tejidos blandos, con compromiso de márgenes quirúrgicos. Linfonodo de 12 mm con macrometástasis de carcinoma papilar.

En comité se plantea continuar tratamiento con radioterapia, sin embargo, la paciente evoluciona tórpidamente, falleciendo al mes post diagnóstico.

Discusión

El cáncer papilar es el carcinoma de tiroides más común, con pronóstico favorable y sobrevida en etapa 1 de aproximadamente 100%¹. La transformación a anaplásico es poco frecuente^{2,3}. Kitamura et al.¹⁵ describe una serie retrospectiva de 161 pacientes fallecidos por carcinoma de tiroides, de los cuales 99 tenían cáncer anaplásico. De estos, sólo 2/3 contaban con el diagnóstico anatomopatológico previo y aproximadamente la mitad de los pacientes tienen historia de haber presentado un cáncer bien diferenciado de tiroides, ya sea folicular o papilar.

La incidencia del cáncer anaplásico de tiroides ha disminuido de un 16% a un 8% durante los últimos años debido a un aumento en la detección precoz del cáncer papilar y folicular^{2,3}. La incidencia mundial anual descrita es de 1-2 casos por 1.000.000 habitantes⁴ y representa solo el 2 a 5% de todos los carcinomas de tiroides⁵. La sobrevida media es de 3 a 6 meses desde el momento del diagnóstico, con tasa de supervivencia al año de 10 al 20%^{2,5}. Afecta principalmente a mujeres entre la sexta y séptima décadas de la vida, correspondiendo éstas al 55 a 75% de los casos^{5,6}. El tamaño del tumor generalmente varía de 6 a 9 cm². En nuestro centro, observamos una incidencia de 9,9%, con una letalidad del 100% a los 2 meses, sin lograr demostrar efectividad a los tratamientos otorgados.

Es el más agresivo de los carcinomas de tiroides, invadiendo rápidamente estructuras adyacentes. Aproximadamente un 50% de los casos tiene metástasis a distancia y solo un 10% está confinado solo a la glándula tiroides⁵⁻⁷.

Las metástasis del sistema nervioso central son comunes en los pacientes con cáncer, ocurren entre un 20-30%⁸. A pesar de ello, las metástasis cerebrales derivadas del cáncer de tiroides son muy raras, solo ocurren en aproximadamente 0,9-1,5% de todos los cánceres diferenciados de tiroides y un 4,5-18% de todos los cánceres con otras metástasis a distancia⁹. El pronóstico de estos pacientes es malo y tienen baja sobrevida en relación a los pacientes que no la presentan.

Besic et al.¹⁰ describe en autopsias los sitios más frecuentes de metástasis a distancias del cáncer anaplásico

de tiroides: pulmón (78%), ganglios linfáticos intratorácicos (58%), ganglios linfáticos cervicales (51%), pleura (29%), glándulas suprarrenales (24%), hígado (20%), cerebro (18%) y ganglios linfáticos retroperitoneales (18%). Giuffrida et al.⁴ describe, además, metástasis en sitios mucho menos comunes, por ejemplo en corazón.

La terapia multimodal combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia, podría lograr mejores resultados en la supervivencia de algunos pacientes; sin embargo, el cáncer anaplásico de tiroides tiene una tasa de curación muy baja, incluso con los tratamientos extremadamente radicales^{2,4}.

Actualmente, la resección quirúrgica y los tratamientos adyuvantes de las metástasis intracraneales en casos de carcinomas de tiroides, parecen resultar en una mejor supervivencia en comparación con lo reportado en estudios pasados. Considerando el curso grave de las metástasis intracraneales, la detección precoz y el tratamiento agresivo de los pacientes con buen performance status, son cruciales para obtener buen rendimiento^{11,12}.

Actualmente, no hay enfoques terapéuticos verdaderamente eficaces para el cáncer anaplásico de tiroides que puedan mejorar la supervivencia de estos pacientes. Hasta la fecha no hay estudios publicados que cuenten con estándares de alta calidad para caracterizar la clínica, el comportamiento y los resultados de estos pacientes¹³.

Este caso recalca la importancia en la detección y tratamiento precoz del carcinoma de tiroides, evitando la posible transformación a anaplásico. Una vez frente a este tipo de desdiferenciación, debe descartarse dirigidamente la existencia de lesiones secundarias a nivel del SNC y tener presente las posibles manifestaciones clínicas secundarias a estas.

Referencias bibliográficas

1. American Cancer Society, Thyroid Cancer, 2016.
2. Are C, Shaha AR. 2006. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 13: 453-464.
3. Albores-Saavedra J, Henson DE, Glazer E, Schwartz AM. 2007. Changing patterns in the incidence and survival of thyroid cancer with follicular phenotype-papillary, follicular, and anaplastic: a morphological and epidemiological study. *Endocr Pathol* 18: 1-7.
4. Giuffrida D, Gharib H. 2000. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 11: 1083-1089.
5. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Piana S. 2014. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer. *International Journal of Endocrinology*, Article ID 790834, 13 pages.
6. Chiacchio S, Lorenzoni A, Boni G, Rubello D, Elisei R, Mariani G. 2008. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol* 33: 341-357.
7. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. 2011. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol* 2011: 542358.
8. Sul J, Posner JB. 2007. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *Cancer Treat Res* 136: 1-21.
9. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. 1995. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (7): 2041-2045.
10. Besic N, Gazic B. 2013. Sites of metastases of anaplastic thyroid carcinoma: autopsy findings in 45 cases from a single institution. *Thyroid* 23 (6): 709-713.
11. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. 1997. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (11): 3637-42.
12. Heui Seung Lee, Heon Yoo, Seung Hoon Lee, Ho Shin Gwak, Sang Hoon Shin. Clinical characteristics and follow-up of intracranial metastases from thyroid cancer, *Acta Neurochir DOI* 10.1007/s00701-015-2611-5.
13. Glaser SM, Mandish SF, Gill BS, Balasubramani GK, Clump DA, Beriwal S. 2016. Anaplastic thyroid cancer: Prognostic factors, patterns of care, and overall survival. *Head Neck* 38 Suppl 1: E2083-90.
14. Ryan L, Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. 2008. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 37: 525-538.
15. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. 1999. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4043-4049.

Ética, Humanismo y Sociedad

Un sentimiento tabú: la vergüenza

José Carlos Bermejo

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

A taboo feeling: shame

Verbalizar sentimientos, validarlos, no juzgarlos, favorecer su expresión, integrarlos... son claves que solemos tener presente en diferentes formas de relación de ayuda. Hablamos y evocamos con facilidad la tristeza, la rabia, el miedo... Ayudamos a trabajar la culpa... Pero quizás tengamos más descuidada la vergüenza. Compartimos el placer, expresamos la rabia, ocultamos la vergüenza. Quiere ser muda. Las palabras de la vergüenza son difíciles de decir porque tememos la reacción del otro.

Estudiando el tema de la culpa, me he encontrado con la vergüenza. Tienen relación, aun siendo distintas, y ha sido recientemente estudiada por el autor de *Los patitos feos*, sobre la resiliencia, Boris Cyrulnik, en su reciente obra *Morirse de vergüenza. El miedo a la mirada del otro*.

Culpa y vergüenza

Culpa y vergüenza tienen parecidos, pero son sentimientos distintos. El tema de la vergüenza ha suscitado menos reflexión por parte de los terapeutas en general que la cuestión de la culpabilidad. Ambas son emociones que evocan la dimensión relacional porque ambas nos indican que hay algo que está mal entre nosotros y el resto del mundo. Aunque la vergüenza es algo que le sucede preferentemente a uno con uno mismo.

Culpa y vergüenza nos reclaman hacer una revisión interna y promover quizás cambios en nuestras vidas. Se parecen también en que las dos son útiles cuando se experimentan en forma moderada, como todos los sentimientos, pero pueden resultar dañinas cuando son demasiado intensas.

La vergüenza no va asociada forzosamente a la culpabilidad. La primera, colmada de amargura, llena el mundo de la depreciación, mientras que la segunda, el mundo de la culpa, está colmada de sufrimientos. Estos mundos diversos organizan estilos relacionales distintos. El haber hecho daño (culpa) genera estrategias de redención, de

expiación o de autopunición; mientras que haberse rebajado (vergüenza) genera relaciones de evitación, de ocultamiento y de rabia desesperada. Se trate de vergüenza o de culpabilidad, nuestra disposición a la moral nos somete a un tribunal imaginario.

En el interior de un avergonzado habita un detractor obsesivo que murmura: “eres despreciable”. En cambio, en el mundo interior de un culpable hay un tribunal que grita constantemente: “eres culpable”. El avergonzado se esconde para sufrir menos. El culpable se castiga para expiar el mal generado. El avergonzado se cubre el rostro con las manos. El culpable se da golpes en el pecho.

Compartir la vergüenza

Confesar la causa de la vergüenza es difícil, porque es confiarse al otro, entregarse a su poder de juzgarnos. No es raro que un avergonzado que se confía provoque una reacción crítica por parte de los demás. Compartir este sentimiento con las personas con las que tenemos vínculo significativo puede ser agradable o angustioso.

La emoción compartida puede aliviar al herido, pero puede también provocar incomodidad porque arrastra al propio sufrimiento a las personas con las que se comparte. Cuando no se comparte, el silencio es protector en un contexto vivido como potencial agresor.

A la vergüenza uno se puede ir adaptando mediante estrategias de evitación y se puede ir apaciguando. Quizás es menos viva con los años, pero también se puede convertir en su contrario y adoptar aire de superioridad. En ocasiones, la vergüenza es como simpática, porque experimentarla nos ayuda a tomar conciencia de que no somos dominadores. La vergüenza que atribuye al otro el poder de una mirada severa, puede convertirse en una especie de masoquismo moral.

La vergüenza, ese sentimiento tóxico cuando es intenso, no es irremediable. Se puede pasar al orgullo cuando nuestra historia evoluciona o nos colocamos de una manera nueva en nuestro contexto.

Afrontar la vergüenza

La no inclusión de la vergüenza en el mundo del acompañamiento, como sentimiento primario, puede llevar o haber llevado a innumerables fracasos psicoterapéuticos en el acompañamiento de la culpa.

Sentir vergüenza de aspectos tan primarios como la propia existencia y sus limitaciones es algo devastador y sería de esperar que fuera tenido bien en cuenta en las relaciones de ayuda por tratarse de una emoción tan incómoda y movilizadora.

Muchas personas viven con mucho sufrimiento por experimentar vergüenza. Haber sufrido un trauma, una violación o abuso, una humillación, no sentirse capaz de hablar en público, pueden bloquear mucho a las personas. Nos solemos defender con estrategias de evitación y avergonzándonos de experimentar vergüenza.

Aunque parezca que la vergüenza no sirve para nada, en realidad, los sin-vergüenza nos presentan una forma de deshumanización. En efecto, hay personas que no manifiestan ninguna reacción ante la mirada del otro, ni la temen. No viven ninguna preocupación más allá de sí mismos, lo cual da paso a formas de perversión y desequilibrio, pudiendo generar un modo de vida sin moral. A veces, naturalmente, la ausencia de este sentimiento, puede ser debida a alguna forma de deterioro neurológico. Por eso, la vergüenza, como eco de una conciencia (puede que mal utilizada o traumatizada), en su dosis adecuada, cumple una sana función.

No faltan personas que sufren como consecuencia de dificultades a elaborar sanamente la dosis de pudor normal relacionado con la enfermedad y con los cuidados, particularmente en situaciones de exposición de la propia intimidad a la mirada del otro. Afrontar la vergüenza no es matar el pudor y el sano respeto por uno mismo y la propia identidad. Hay un tiempo para todo, también para el respeto a la propia intimidad y para exigir ser respetado.

El secreto está en no huir permanentemente de uno mismo y de los propios sentimientos, ni quedarse anclado en el juez devastador que nos impide ver la parte positiva de nosotros mismos, así como no matar la dosis de humor que podemos arbitrar en relación a lo que nos produce vergüenza.

El exceso de vergüenza y de autocrítica suelen tener sus raíces, como muchos otros problemas psicológicos, en abusos en la infancia, acoso en el colegio, relaciones familiares en las que se han expresado muy fuertemente el rechazo y la crítica. Cuando hemos pasado por esas experiencias, podemos haber generado una alta sensibilidad a las amenazas de rechazo o críticas. Pero no hace falta pasar por experiencias tan traumáticas; en ocasiones basta con que los padres sean un poco exigentes con su hijo.

Un desafío en contexto educativo, pero también en el contexto de las relaciones de ayuda y en las profesiones de cuidado, para humanizar el manejo de los sentimientos.

Comentarios de Literatura Destacada

Delay in estrogen commencement is associated with lower bone mineral density in Turner syndrome.

Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Jones G, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. Climacteric 2017; 20: 436-441

El hipogonadismo debido a insuficiencia ovárica primaria en el síndrome de Turner (ST) es precoz en la vida de las pacientes afectadas por esta patología: una alta proporción se presenta con amenorrea primaria; se ha descrito desarrollo sexual espontáneo en el 15-78% de ellas, en diferentes grupos de estudio, y apenas un 6% llegaría a tener menstruaciones regulares un tiempo. Aproximadamente un 50-80% de las pacientes con ST tienen densidad ósea disminuida y el riesgo relativo de fractura está aumentado: se ha descrito RR entre 1,16-2,16. Por tanto, el cuidado de la salud ósea y la prevención de fracturas es una preocupación médica a lo largo de la vida de estas pacientes.

Entre los mecanismos posibles para llegar a fragilidad ósea, estaría la osteoporosis adquirida, secundaria al hipogonadismo temprano, siendo éste un factor modificable con la intervención adecuada. También, otras comorbilidades prevalentes en las pacientes con ST pueden contribuir a fragilidad ósea, como enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias intestinales. Asimismo, estas pacientes son más vulnerables a presentar caídas debido a alteraciones visuales, auditivas, y de equilibrio, y a disfunción cognitiva visoespacial.

La prevalencia de la morbilidad involucrada en el ST es muy variable, incluidos los aspectos de salud ósea, debido a lo heterogéneo de las series publicadas. Es importante la edad de las pacientes, el tiempo de hipogonadismo transcurrido sin tratamiento, los tipos dosis-combinaciones de reemplazo hormonal así como la adherencia a éstos, las variables de comorbilidad, las diferencias según el tipo de alteración cromosómica: monosomía X parcial o completa. Por otro lado, puede existir escoliosis y otras anomalías óseas en este síndrome, que dificultan la medición de la densidad ósea. También la técnica de medición ósea es importante: la densidad ósea disminuida puede ser sobrediagnosticada debido a la talla baja en estas pacientes; la medición de DMO por DEXA debe ajustarse al tamaño corporal (transformación volumétrica de los datos) o se deben utilizar métodos como el QCT (quantitative computed tomography) que no dependen del tamaño del hueso, en pacientes con talla < 1,50 m.

En este estudio se investigó la prevalencia y los factores de riesgo para baja densidad ósea y fracturas, en una cohorte de pacientes con ST, en forma retrospectiva. Se incluyó a quienes habían sido evaluadas con DEXA entre los años 1998-2015, en control en el Policlínico

Multidisciplinario para pacientes ST adultas, y utilizando la base de datos del Departamento de Densidad Ósea, en Monash Medical Centre (Victoria, Australia), que es un hospital clínico de investigación y enseñanza. Las pacientes fueron mujeres sanas pareadas por edad.

Los objetivos fueron evaluar: 1) densidad ósea comparada con el grupo control: BMAD (densidad mineral ósea aparente, es una estimación de la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD) calculada desde la medición de densidad de área (aBMD), para mitigar el efecto tamaño óseo); 2) prevalencia de fracturas y 3) efecto de terapia estrogénica (ET), de terapia con hormona de crecimiento (GHT) y del cariotipo sobre la masa ósea.

El retraso en el inicio de TE resultó ser un factor independiente de riesgo de densidad ósea disminuida. Lo temprano de la inducción puberal y la adherencia al tratamiento con estrógenos serían importantes objetivos de optimizar una mejor densidad ósea.

Las guías clínicas para el cuidado de niñas y mujeres con síndrome de Turner publicadas el año 2016 por el *International Turner Syndrome Consensus Group* recomiendan iniciar la inducción del reemplazo estrogénico a los 11-12 años, aumentando las dosis progresivamente hasta llegar a dosis adultas en 2-3 años. Empíricamente, para prevenir la fragilidad ósea y fracturas por ello, es necesario alcanzar un buen pico de masa ósea y mantenerla en la vida adulta. Esto es avalado por los hallazgos de este estudio. Sería importante, entonces, iniciar la inducción puberal estrogénica tempranamente y mantener dosis adecuadas de estrógenos durante la vida adulta joven. Las pacientes deben ser educadas sobre la importancia de la sustitución con estrógenos para la salud ósea y, deben ocuparse también de la ingesta de calcio y el aporte de vitamina D, además de hacer ejercicio físico regular. Además, se deben considerar las comorbilidades de este síndrome que pueden favorecer fracturas: optimizar la audición y la visión, y realizar ejercicios de equilibrio, para evitar caídas y traumatismos.

Análisis Estadístico del Estudio

Las estadísticas descriptivas con que se resumen las variables estudiadas son adecuadas y satisfacen el objetivo del estudio.

Un detalle curioso, es que los autores parean los grupos por edad y luego testean si hay diferencias significativas de ésta por grupo, es obvio que esta diferencia saldrá no significativa, como se reporta en el artículo.

Cuando se realiza un estudio retrospectivo hay que tener sumo cuidado en expresar si los factores de riesgos son hallazgos o si constituyen hipótesis, aunque sea de trabajo. En este artículo no se menciona esta intención. Esto es de suma importancia, pues estos trabajos, en ge-

Comentarios de Literatura Destacada

neral, carecen de cálculo de tamaño de muestra, como lo es en este caso. Por ejemplo se resaltan como resultados relevantes, la diferencia significativa de aBMD y BMAD entre TS y controles ($p < 0,01$), una pregunta interesante es saber si con 76 casos y 76 controles, es posible asignar una buena potencia a la hipótesis alternativa que nos hace pensar en una diferencia entre los grupos. Es decir, la lectura crítica de este artículo, nos debiera introducir en el interés en los conceptos involucrados en la teoría de la decisión estadística, entender fundamentalmente conceptos como: Hipótesis nula e hipótesis alternativa, significación y potencia. Estos conceptos están ampliamente explicados y difundidos en libros de estadística, pero en

estos textos aparecen expuestos generalmente en forma árida y poco amigable. Sin embargo, resultaría muy interesante leerlos en textos tales como “Modern Epidemiology” Rothman ISBN-13: 978-1451190052; “Epidemiology” Leon Gordis ISBN-13: 978-1455737338, o ¿cómo no? “FUNDAMENTALS OF BIostatISTICS” Bernard Rosner ISBN-13: 978-1305268920.

Paulina Villaseca D.¹, Gabriel Cavada Ch.²

¹Departamento de Endocrinología.

Facultad de Medicina. Pontificia Universidad

Católica de Chile.

²Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.

Calendario Cursos y Congresos

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

Al 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 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.

Instrucciones a los autores

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

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

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

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 300 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen «estructurado». No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes 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/. 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, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

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 postiroidectomía. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 359-364.

- b) Para Capítulos de Libros.

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

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: *Rev Med Chile* 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, aténgase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas” del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

3.10 Figuras

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

Instrucciones a los autores

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 construidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

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 recomienda al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se 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 Conflict of Interest Reporting Form” disponible en la página Web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa 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

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 Foliculo 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 ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	\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

Abreviaturas

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.