

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

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

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

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

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

Los trabajos enviados son sometidos al sistema de revisión de pares; esta evaluación está a cargo del Comité Editorial Asesor y de los Editores.

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección: Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia, Santiago.

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

### **Suscripciones:**

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

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

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

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

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

(56) - 02 - 2753 5555

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

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

### **Producción**

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.

Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 2212 63 84

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

### Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

### Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

### Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

### Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

### Secretaria

Srta. Katterine Aravena Hernández

### Comité Editorial Asesor

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

### Comité Editorial Asesor Regional

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Dr. Domingo Montalvo V. | Hospital Regional Juan Noé de Arica.              |
| Dra. Vinka Giadosik R.  | Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso.   |
| Dra. Verónica Mujica E. | Facultad de Medicina. Universidad de Talca.       |
| Dra. Sylvia Asenjo M.   | Facultad de Medicina. Universidad de Concepción.  |
| Dr. Jorge Sapunar Z.    | Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera. |

### Comité Editorial Asesor Internacional

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



Fundada el 4 de junio de 1958.

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

## **Directorio 2015 - 2016**

### **Presidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

### **Past Presidente**

Dr. Gilberto González V.

### **Vicepresidente**

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

### **Secretario General**

Dr. Iván Solís O.

### **Tesorera**

Dra. Paula Rojas G.

### **Directores**

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

### **Invitado**

Dr. Francisco Guarda V. (Representante Becados)

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

### **Comité Científico**

### **Comité de Investigación**

### **Comité de Ética**

### **Comité de Socios**

### **Comité de Docencia**

### **Comité de Página Web**

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

Secretaría de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

## Contenido

### Editorial

Autofagia y diabetes mellitus.  
Francisco Pérez B.

119

### Artículos Originales

Prevalencia, control metabólico y relación con estadía hospitalaria de pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Quilpué.  
Diego Toledo R., Nicolás Zurita M., Alexandra Volosky F., Ariel Bechan A. y Victoria Novik A.

121

### Artículo de Revisión

microRNAs y diabetes tipo 1.  
Diego F. García-Díaz y Francisco Pérez B.

125

### Caso Clínico

Tormenta tiroidea: una urgencia endocrinológica.  
Antonio Zapata, Michell Galleguillos, Marcela Olguín, Víctor García, José Luis Valenzuela, Manuel Loo y Jeannette Linares

130

### Ética, Humanismo y Sociedad

¿Resignarse o reinventarse?  
José Carlos Bermejo

134

### Historia de la Endocrinología

George Zuelzer (1870-1949)  
Francisco Pérez B.

136

### Comentarios de Literatura Destacada

Germán Iñiguez Vila y Gabriel Cavada Ch.

137

### Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

139

### Instrucciones a los Autores

140

## Content

### Editorial

Autophagy and diabetes mellitus.  
Francisco Pérez B.

119

### Original Articles

Prevalence, metabolic control and relationship with hospital stay in diabetic patients hospitalized in Hospital de Quilpué.  
Diego Toledo R., Nicolás Zurita M., Alexandra Volosky F., Ariel Bechan A. and Victoria Novik A.

121

### Review Article

microRNAs and type 1 diabetes.  
Diego F. García-Díaz and Francisco Pérez B.

125

### Clinical Case

Thyroid Storm: An Endocrinological Urgency.  
Antonio Zapata, Michell Galleguillos, Marcela Olguín, Víctor García, José Luis Valenzuela, Manuel Loo and Jeannette Linares

130

### Ethics, Humanism and Society

Resign or reinvent?  
José Carlos Bermejo

134

### History of Endocrinology

George Zuelzer (1870-1949)  
Francisco Pérez B.

136

### Comments Outstanding Literature

Germán Iñiguez Vila and Gabriel Cavada Ch.

137

### Calendar of courses, Symposia and Meetings

139

### Instructions to Authors

140

## Autofagia y diabetes mellitus

### *Autophagy and diabetes mellitus*

Recientemente la Real Academia de las Ciencias de Suecia premió a Yoshinori Ohsumi, descubridor de los mecanismos de la autofagia (palabra que proviene del griego y significa “comerse a sí mismo”), con el Premio Nobel de Medicina 2016 por su aporte en la descripción de la autofagia como un proceso básico de degradación y reciclaje de componentes celulares y de gran importancia en muchos fenómenos fisiológicos.

La autofagia es un mecanismo esencial adaptativo a la agresión ambiental o en las respuestas a diversas infecciones. La alteración de este mecanismo ha sido vinculado a diabetes tipo 2, parkinson y diversos tipos de cáncer. El proceso autofágico estuvo relacionado en sus inicios al cáncer y las enfermedades neurológicas.

La Autofagia es un mecanismo en que la célula va digiriendo partes de su propia estructura que va desde agregados proteicos hasta organelos dañados. En la diabetes, se ha relacionado fuertemente al proceso autofágico con el estrés oxidativo, ambos coexisten en diversas situaciones patológicas y varían desde procesos infecciosos hasta el envejecimiento, pero actualmente aún no se ha podido discriminar si el inicio de estos procesos de supervivencia/muerte celular programada son una causa o una consecuencia del estrés oxidativo.

Hasta la fecha se han descrito tres mecanismos de autofagia; la macroautofagia como una ruta degradante de lisosomas que involucra la formación inicial *de novo* de un fagoforo, que luego agrega membranas adicionales a través de mecanismos aún en estudio. La microautofagia que involucra sólo la membrana lisosomal y una tercera forma de autofagia denominada CMA (chaperone mediated autophagy), altamente específica, reservado para un 30% de las proteínas solubles del citosol. En CMA, las proteínas que contienen una plantilla de reconocimiento (motivo KFERQ), son reconocidas por una proteína chaperona hsc70 y dirigidas al lisosoma, esto hace que este mecanismo sea altamente específico para la eliminación de proteínas desgastadas previamente identificadas.

El proceso de autofagia es de vital importancia para la célula ya que, si ésta no es capaz de eliminar productos de desecho, limitará sus funciones de crecimiento y buen desarrollo. Esta característica vinculó en sus inicios a la autofagia sólo con enfermedades neurodegenerativas, sin embargo, hoy sabemos que podría ser muy relevante en patologías tales como obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares. En la mayoría de estas enfermedades, la autofagia debe ser estimulada, como en las enfermedades neurodegenerativas, para eliminar los agregados de proteínas que se acumulan en las células con mal funcionamiento. En el caso de la diabetes y en especial de la célula beta, la autofagia es fundamental para una célula con alta actividad biológica donde las proteínas desgastadas o mal construidas, deben ser eliminadas de inmediato para evitar pérdida de función.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
Editor

### Referencias recomendadas

- 1.- Masini M, Bugliani M, Lupi R, del Guerra S, Boggi U, Filipponi F, Marselli L, Masiello P, Marchetti P. Autophagy in human type 2 diabetes pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2009; 52 (6): 1083-6.
- 2.- Stienstra R, Haim Y, Riahi Y, Netea M, Rudich A, Leibowitz G. Autophagy in adipose tissue and the beta cell: implications for obesity and diabetes. *Diabetologia* 2014; 57 (8): 1505-16.
- 3.- Riahi Y, Wikstrom JD, Bachar-Wikstrom E, Polin N, Zucker H, Lee MS, Quan W, Haataja L, Liu M, Arvan P, Cerasi E, Leibowitz G. Autophagy is a major regulator of beta cell insulin homeostasis. *Diabetologia* 2016; 59 (7): 1480-91.



## Prevalencia, control metabólico y relación con estadía hospitalaria de pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Quilpué

Diego Toledo R.<sup>1</sup>, Nicolás Zurita M.<sup>1</sup>, Alexandra Volosky F.<sup>1</sup>, Ariel Bechan A.<sup>1</sup> y Victoria Novik A.<sup>2</sup>

### Prevalence, metabolic control and relationship with hospital stay in diabetic patients hospitalized in Hospital de Quilpué

**Introduction:** Diabetes Mellitus (DM) is a prevalent pathology. It has been noticed that patients tend to have longer stays in the hospital and one of the factors that causes it corresponds to bad metabolic control. **Aim:** To assess prevalence and different variables related to an erroneous metabolic control and a longer hospital stay. **Patients and Methods:** It is a cross-sectional study on diabetic patients hospitalized at the Internal Medicine service in the Hospital of city of Quilpué, for a period of two months, quantifying epidemiologic data, days of hospital stay and metabolic control. A statistical multivariate correlative study was carried. **Results:** Patient prevalence with DM was 13.15% (n = 35/266), all of them were type 2 (DM), being the 91.4% (n = 32) hypertensive, 97.1% (n = 34) older than 40 years old, 62.9% (n = 22) with HbA1c  $\geq$  7%, 17.1% (n = 6) had a bad metabolic control and an average of 22,8 (rank = 6-136) days of hospital stay versus 12,1 days without DM. An association was observed between inadequate previous metabolic control and "bad metabolic hospital control" (p < 0.05). **Discussion:** Prevalence of DM patients in the hospital was lower than other centers of the region. A statistical association between bad metabolic chronic control with bad metabolic hospital control was found. No associations between bad hospital control and long stays were observed, a possible reason might be the biased values of glycemia's records and different handling of these patients.

**Key words:** Diabetes Mellitus, hospitalization, glycemic value.

<sup>1</sup>Interno Medicina Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar, Chile.

<sup>2</sup>Endocrinología y Diabetes. Profesor Asociado, Universidad Andrés Bello sede Viña del Mar y Profesor Adjunto Universidad de Valparaíso, Chile.

Correspondencia a:  
Victoria Novik  
14 norte 571 of. 507, Viña del Mar, Chile.  
Teléfono: +56995378547  
victorianovik@gmail.com

Recibido: 29-08-2016  
Aceptado: 14-10-2016

### Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad prevalente, se describen cifras aproximadas de alrededor de 173 millones el año 2002, proyectando a 366 millones el año 2030<sup>1</sup>. En Chile, la prevalencia alcanza un 9,4% y en la V región 9,7% siendo una de las cifras más elevadas dentro del país. Destaca además una tasa de 8,4% en hombres y 10,4% en mujeres<sup>2</sup>. En relación a la prevalencia según grupos de edad, se observa un aumento significativo después de los 44 años, alcanzando un 12,2% en el grupo entre 45-64 años y un 15,8% en edades posteriores<sup>3</sup>.

Estudios regionales, uno realizado en el Hospital Dr. Gustavo Fricke y otro en el Hospital San Martín de Qui-

lota, muestran que la prevalencia de DM en pacientes hospitalizados fue de 26,1% y 15,6% respectivamente<sup>4,5</sup>.

En una serie publicada, del total de pacientes diabéticos de una población, 25% era hospitalizado al menos una vez por año comparado con un 12% de hospitalizaciones para la población no diabética, asociándose además que el tiempo de estadía hospitalaria en pacientes no diabéticos era más prolongada<sup>4</sup>. En Chile, durante el año 2008, se registraron 18.763 egresos hospitalarios en el Servicio Público, de pacientes con DM de 20 o más años, teniendo 11 días promedio de hospitalización. La principal causa de hospitalización fue de origen cardiovascular<sup>6</sup>. En un estudio realizado en el Hospital Dr. Gustavo Fricke el 2009, se muestra que pacientes diabéticos de 10 o más años desde su diagnóstico se relacionaban con mayor can-

## Artículo Original

tividad de complicaciones durante la hospitalización, y a la vez se observó que pacientes diabéticos con buen control metabólico se relacionaban con menor tiempo de estadía hospitalaria, menor número de complicaciones y menor tasa de re-hospitalizaciones<sup>5</sup>.

El control metabólico de los pacientes diabéticos a nivel intrahospitalario siempre ha sido un desafío, existiendo diversos protocolos de manejo para distintas poblaciones<sup>3,8-11</sup>.

Si bien existen estudios nacionales que hacen referencia a la epidemiología y características de cada región, se ha visto según trabajos locales que la prevalencia de pacientes diabéticos, tanto de forma ambulatoria como hospitalizados, es mayor que lo registrado en la estadística nacional<sup>2,4,5</sup>. No existe información respecto a pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Quilpué, por lo que se realizó este estudio para evaluar la prevalencia y variables que se relacionen con un mal control metabólico y con mayor estadía hospitalaria.

### Materiales y Métodos

Estudio de corte transversal de pacientes diabéticos ingresados al Servicio de Medicina Interna del Hospital de Quilpué, centro de “alta complejidad”, a 15 kilómetros de distancia del hospital Dr. Gustavo Fricke, lugar de referencia del Servicio de Salud Viña del Mar-Quillota, el cual es centro de derivación de pacientes complejos. Se obtuvo autorización del Jefe de Servicio de Medicina Interna. La recolección de información fue mediante encuesta y revisión de ficha previamente consentida. Se recolectaron datos 2 días semanales de forma presencial durante el período comprendido entre el 01 de marzo de 2016 al 9 de mayo de 2016. Para la encuesta se utilizó un formulario estableciendo las siguientes variables:

- Edad: según “años” cumplidos hasta la fecha.
- Sexo: “masculino” o “femenino”.
- Comorbilidades: se agruparon respecto a patologías más frecuentes pesquisadas, las cuales se clasificaron en “hipertensión arterial”, “dislipidemia”, “cardiopatía coronaria”, “enfermedad renal crónica”, “hipotiroidismo” y “otras”.
- Tipo de diabetes: “tipo 1” o “tipo 2”.
- Tiempo desde el diagnóstico: según “< 10 años” y “≥ 10 años” relacionadas a que esta última categoría se asocia a mal control metabólico<sup>1</sup> y mayor cantidad de complicaciones intrahospitalarias<sup>5</sup>.
- Tratamiento ambulatorio de diabetes: “dieta”, “hipoglicemiantes orales”, “insulina”, “combinación de las anteriores” o “ninguno”.
- Adherencia al tratamiento: definiendo “adherencia a tratamiento” ante la pregunta dirigida si el *paciente*

*accede a su tratamiento según indicación médica y acude a sus controles de forma permanente*, y “falta de adherencia” ante el no cumplimiento de lo anterior.

- Complicaciones crónicas: se definieron como “sin complicaciones crónicas” y “con complicaciones crónicas” ante el antecedente conocido por el paciente de retinopatía, nefropatía, neuropatía, accidente cerebrovascular, evento coronario, claudicación intermitente o pie diabético, en contexto de enfermedad de DM diagnosticada sin otra causa aparente.
- Control metabólico crónico: se estableció según valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c), considerando válida un valor hasta 120 días previos, definiendo “buen control metabólico crónico” a aquellos pacientes con valores de HbA1c < 7% y “mal control metabólico crónico” para valores de HbA1c ≥ 7%<sup>1,8</sup>.
- Diagnóstico de ingreso: se clasificaron según grupo de enfermedad en relación a los hallazgos más frecuentes de ingreso de hospitalización, los cuales se establecieron como “cardiovasculares”, “gastrointestinales”, “nefrológicas”, “metabólicas”, “respiratorias” y “otras”. La causa metabólica, se definió para pacientes con DM descompensada.
- Manejo de diabetes intrahospitalario: “esquema de insulina rápida” según glicemia capilar, “fórmula de insulina rápida” aplicándose como (Glicemia capilar-140: 50) para pacientes con diabetes compensada y (Glicemia capilar-180: 50) para pacientes con diabetes descompensada o “ninguno”.
- Mal control metabólico intrahospitalario: se definió como “Sí” o “No”, según valores de glicemia capilar. Se constató un mal control al existir al menos una medición de glicemia < 70 mg/dl cuya cifra define el concepto de hipoglicemia y/o ≥ 400 mg/dl por existir mayor riesgo de generar complicaciones agudas hiperglicémicas<sup>9-11</sup>.
- Estadía hospitalaria: definiéndose según la “cantidad de días de hospitalización” de cada paciente.

Se accedió al sistema estadístico intrahospitalario para definir la cantidad total de pacientes hospitalizados y el promedio de estadía hospitalaria. Se realizó análisis estadístico utilizando tablas Excel para almacenar datos obtenidos en conjunto con software estadístico SPSS versión 15.0 para generar tablas de frecuencias de cada variable y análisis de correlación multivariable entre ellas. Se realizaron pruebas de diferencia de medias para muestras independientes relacionando estadía hospitalaria con control metabólico crónico y mal control metabólico intrahospitalario. Para la relación entre las variables de tiempo del diagnóstico, complicaciones crónicas, control metabólico crónico y control metabólico intrahospitalario se realizaron tablas de contingencia con pruebas de  $\chi^2$  de



Pearson para establecer asociación estadística de variables dependientes, definiéndose con  $p < 0,05$ . Se excluyeron del análisis de asociación las variables edad, sexo, tipo de diabetes y adherencia al tratamiento.

## Resultados

En el período analizado, hubo 266 egresos del Servicio de Medicina, de los cuales 43 fueron pacientes diabéticos, y 8 de ellos fueron excluidos por no contar con datos completos, resultando un  $n = 35$ . Todos fueron diabéticos tipo 2 (DM tipo 2). La prevalencia de los pacientes diabéticos en este período comprendió el 13,15% ( $n = 35/266$ ) de los cuales un 97,1% ( $n = 34$ ) fueron mayores de 40 años y un 54,3% ( $n = 19$ ) mujeres.

Se evidenció que el 57,1% ( $n = 20$ ) de los pacientes eran diabéticos insulino-requ coastantes, un 34,3% ( $n = 12$ ) no tenía adherencia al tratamiento y que un 65,7% ( $n = 23$ ) poseía 10 años o más en relación al tiempo establecido desde el diagnóstico.

Los diagnósticos de ingreso según tipo de enfermedad se expresan en la Tabla 1. Respecto a las comorbilidades, un 91,4% ( $n = 32$ ) fueron hipertensos. El 62,9% ( $n = 22$ ) poseía mal control metabólico crónico ( $HbA1c \geq 7\%$ ) y lo mismo para la cantidad de pacientes con alguna complicación crónica pesquisada (62,9%,  $n = 22$ ). El promedio de  $HbA1c$  fue de 7,7%, mediana = 7,3%, con un rango entre 5,2% a 13,2%.

El 60% ( $n = 21$ ) fue manejado con esquema de insulina rápida y un 17,1% ( $n = 6$ ) presentó mal control metabólico intrahospitalario. El promedio de estadía hospitalaria de los pacientes no diabéticos fue de 12,1 días y 22,8 días para pacientes diabéticos (rango de 6 a 136 días), de los cuales 2 pacientes poseían más de 50 días de hospitalización (110 y 136 días.). El promedio de estadía hospitalaria sin considerar estos 2 pacientes fue de 16,7 días.

En el análisis multivariable entre el promedio de días de estadía hospitalaria con el mal control metabólico

crónico y mal control intrahospitalario, no se observó diferencia estadísticamente significativa. Tampoco lo hubo para la relación entre el control metabólico intrahospitalario y el manejo de DM durante la hospitalización ni tiempo desde el diagnóstico de esta. La presencia de complicaciones crónicas y el tiempo desde el diagnóstico de la DM se presentaron de igual forma como variables independientes ( $p = 0,061$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el mal control metabólico crónico y mal control metabólico intrahospitalario con  $p = 0,039$ , mostrándose como variables dependientes.

## Discusión

Los datos encontrados en este estudio en relación a variables edad, sexo y motivo de ingreso hospitalario, son comparables a datos encontrados en la literatura nacional<sup>1-3</sup>. La prevalencia de pacientes hospitalizados con DM fue menor en comparación a otros estudios de carácter local<sup>4,5</sup>. Si bien no tenemos una explicación clara, pudiera deberse al hecho de que sólo se consideró a los pacientes dentro del Servicio de Medicina Interna y no a los hospitalizados en otros servicios, los cuales no fueron evaluados en este estudio. Otra explicación probable es considerar el grado de complejidad del centro hospitalario y la necesidad de derivación en casos más graves, ya que al comparar la prevalencia con un hospital de mayor complejidad existe una mayor diferencia respecto a otro centro de similares características<sup>3-5</sup>.

Si bien existió una gran prevalencia de pacientes con complicaciones crónicas y falta de adherencia al tratamiento, es necesario considerar la subjetividad del paciente en la pesquisa de estas variables pudiendo estar sujetas a sesgo.

Destaca que gran cantidad de los pacientes diabéticos ingresados son insulino-requ coastantes y que poseen un mal control metabólico previo. Además, la mayoría son hipertensos y el principal motivo de ingreso fue por causa cardiovascular; ante esto podemos observar que el perfil de los pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Quilpué en este período posee un considerable riesgo cardiovascular en contexto de patología no compensada. Lo anterior podría explicar en parte el mal control metabólico previo y la alta estadía hospitalaria.

Se demostró asociación estadística entre pacientes con mal control metabólico previo y mal control metabólico intrahospitalario. Ante esto es importante destacar que para la inclusión al grupo de pacientes con "mal control intrahospitalario" se consideraron glicemias "extremas" ( $HGT < 70$  mg/dl y  $> 400$  mg/dl) lo que confiere mayor relevancia a esta asociación.

**Tabla 1. Diagnósticos de ingreso de pacientes diabéticos**

| Tipo de enfermedad | Frecuencia (%) Total = 35 |
|--------------------|---------------------------|
| Cardiovascular     | 9 (25,7%)                 |
| Gastrointestinal   | 8 (22,9%)                 |
| Nefrológica        | 6 (17,1%)                 |
| Metabólica         | 5 (14,3%)                 |
| Respiratoria       | 4 (11,4%)                 |
| Otra               | 3 (8,6%)                  |

## Artículo Original

La mayor cantidad de días de hospitalización, comparada con la de pacientes diabéticos a nivel nacional<sup>6</sup> y no diabéticos en el mismo Servicio, puede explicarse por la presencia de 2 pacientes en los cuales su estadía hospitalaria fue considerablemente mayor respecto al resto a la muestra, disminuyendo de forma importante el promedio de días de hospitalización al excluir a estos 2 individuos del análisis de esta variable, siendo sin embargo, igualmente superior al promedio del Servicio.

No se encontró asociación estadística entre el mal control metabólico crónico, mal control metabólico intrahospitalario y estadía hospitalaria, siendo esto diferente de la literatura existente<sup>5</sup>. Esto puede ser explicado porque no fue considerado tanto el tipo, ni la gravedad del diagnóstico de hospitalización que influyen directamente en la evolución y estadía hospitalaria.

En el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Quilpué no existen protocolos de manejo para pacientes diabéticos ingresados, lo cual puede explicar los diferentes esquemas de manejo observados. Lo anterior hace pensar en la necesidad eventual de protocolizar el manejo de estos pacientes, considerando su complejidad según lo observado en este estudio.

En conclusión, se observó una menor prevalencia de diabéticos hospitalizados en comparación a otros hospitales de la región. El perfil de estos pacientes incluye en su mayoría diabéticos insulino-requ coastantes, con diagnóstico de larga data, mal control metabólico crónico y en un contexto de riesgo cardiovascular elevado. Existió asociación entre pacientes con mal control metabólico crónico y mal control metabólico intrahospitalario. Se observó una mayor estadía hospitalaria en diabéticos en comparación a no diabéticos, sin embargo, no se logró establecer asociación si el control metabólico de pacientes diabéticos, por sí sólo, se relacione con una mayor estadía hospitalaria.

Sería interesante considerar protocolos de manejo para pacientes diabéticos hospitalizados, considerando el contexto actual de pacientes crónicos mal controlados en este centro hospitalario.

### Agradecimientos

Los autores agradecen la asesoría estadística del Sr. Alberto Caro, Profesor de la Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar.

### Referencias bibliográficas

1. Ministerio de salud. Guía clínica diabetes mellitus tipo 2 MINSAL 2010; <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398>.
2. Ministerio de salud. Encuesta nacional de salud ENS 2009-2010; <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23>.
3. Solís I, Hurtado N, Demangel D, Cortés C, Soto N. 2012. Control glicémico de pacientes diabéticos hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna. *Revista Médica de Chile*; 140: 66-72.
4. Novik V, Aninat F, Valderrama H, Cardemil F. 2009. Prevalencia de Diabetes Mellitus en un Servicio de Medicina Interna. Causas de hospitalización y factores asociados a morbimortalidad. *Revista Chilena Endocrinología y Diabetes*; 1: 19-23.
5. Novik V, Rozas G, Lagos A, Meza L. 2014. Pacientes diabéticos hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna: características, causas de hospitalización y control metabólico. *Bol Hosp Viña del Mar*; 70 (3).
6. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile: Ministerio de Salud Disponible en: [www.deis.minsal.cl/egresoshospitalarios](http://www.deis.minsal.cl/egresoshospitalarios) [citado el 27 de agosto de 2014].
7. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinuez R, Silva Aycaguer LC, et al. 2008. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*; 121 (1): 58-65.
8. Pérez A, Gutiérrez P, Diosdado M, Bertomeu V. 2009. Tratamiento de la Hiperglicemia en el Hospital; *Med Clin (Barc)*; 132 (12): 465-475.
9. The NICE-SUGAR Study Investigators. 2012. Hypoglycemia and Risk of Death in Critically Ill Patients. *NEJM*; 367 (9): 1108-18.
10. Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I, et al. 2009. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 32: 1119-31.
11. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard G, Montori, V, et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 16-38.
12. Donnan PT, Leese GP, Morris AD. 2000. Hospitalizations for People with Type 1 and Type 2 Diabetes compared with the Nondiabetic population of Tayside, Scotland: A retrospective cohort study of resource use. *Diabetic*, 23: 1774-1779.

## microRNAs y diabetes tipo 1

Diego F. García-Díaz<sup>1,a</sup> y Francisco Pérez B.<sup>1,b</sup>

### microRNAs and type 1 diabetes

*The worldwide increased incidence of type 1 diabetes (T1D) and the decreased genotypes that confer increased risk to T1D indicate a strong environmental impact on the disease. These mechanisms could occur through epigenetic modifications that operate on several gene expression patterns (methylation and acetylation, among others). An alternative mechanism of gene expression inhibition are the microRNAs families. These small noncoding RNAs bind the of mRNAs, downregulating and can down-regulate the expression of multiple genes. In this review we discussed the role of certain miRNAs in three characteristics observed in T1D, such as inflammation, autoimmunity and apoptosis.*

**Key words:** Type 1 diabetes, epigenetics, miRNAs.

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

<sup>a</sup>Biotecnólogo, PhD en Nutrición.  
<sup>b</sup>Bioquímico, PhD en Ciencias  
Biológicas.

Correspondencia a:  
Dr. Francisco Pérez Bravo  
Av. Independencia 1027, Santiago.  
Teléfono: + 56 2 2978 61 35  
fperez@med.uchile.cl

Recibido: 03-08-2016  
Aceptado: 22-09-2016

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es el resultado de la destrucción autoinmune de las células  $\beta$  pancreáticas en más del 90% de los casos nuevos. Antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, las personas susceptibles pueden o no presentar anticuerpos contra proteínas del islote pancreático (estado de pre-diabetes). A pesar de disponer de una diversidad de auto-anticuerpos como marcadores de la patología (GAD65, IA-2, IAA, ICA, y ZnT8) estos tienen un bajo poder predictivo. La mayoría de los casos se diagnostican en la infancia y adolescencia, y la terapia con insulina es hasta el momento el único tratamiento disponible<sup>1</sup>. Entre los factores ambientales que están relacionados como posibles iniciadores de la DM1 o aceleradores del proceso autoinmune se describen: a la dieta o la introducción temprana de leche de vaca, algunos agentes virales (enterovirus, rotavirus) y el exceso de higiene en edades tempranas (hipótesis de la higiene)<sup>2-4</sup>. Desde el punto de vista genético, los estudios familiares muestran una agregación del componente genético en familiares de primer grado. Los hermanos de un paciente con DM1 tienen hasta 15 veces mayor riesgo en comparación con la población general, y este riesgo se incrementa a 50 para gemelos monocigóticos. Esta agregación apoya la existencia de la susceptibilidad genética en la DM1 y en la

actualidad, se han identificado más de 20 loci que podrían estar participando<sup>5</sup>. El más importante de ellos continúa siendo la región del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC; cromosoma 6; locus llamado IDDM1) que aporta aproximadamente el 50% de la heredabilidad en la DM1. La asociación más fuerte con la enfermedad se encuentra en los genes MHC de clase II (DR y DQ) que participan en la presentación antigénica. En concreto, los haplotipos DRB1\*03-DQA1\*0501-DQB1\*0201 (DR3) y DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DR4) confieren el mayor riesgo, mientras que DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602 (DR2) otorgarían protección contra la enfermedad<sup>6-7</sup>. Alrededor de un 70% de los DM1 poseen la combinación DR3/DR4, sin embargo, esta combinación se encuentra en un 30-40% de la población sana, lo que demuestra que esa región genética otorga una importante susceptibilidad, pero que no es absoluta. La hipótesis más aceptada indica que, además de la región HLA, existe la contribución de un gran número de genes no-HLA que incrementan el riesgo para desarrollar DM1. Entre ellos se describe a los genes CTLA-4, PTPN22, PDCD1, VNTR-INS, entre otros<sup>8</sup>. Varios de estos genes están asociados a la inmuno-regulación negativa, es decir, colaboran frenando una respuesta inmune ya activada. Junto a la presentación de antígenos por medio del complejo HLA de clase II, parecen cumplir un papel esencial en los procesos de infiltración de células T en el islote  $\beta$  pancreático.

## Artículo de Revisión

### microRNAs y DM1

Como ya se ha descrito, la base genética de la DM1 no tiene un patrón de herencia mendeliana, por lo tanto, el mejor modelo para explicar la susceptibilidad implica un número diverso de genes que confieren pequeños efectos sobre el riesgo<sup>9</sup>. Además, debido a la heterogeneidad de estos genes, algunos loci pueden tener fuertes efectos sobre una población particular o un subconjunto de familias y no tener ningún efecto en otro grupo. De este modo se entiende que la DM1 se aproxima más a un modelo epigenético, donde existe un mayor nivel de complejidad a la observada considerando sólo las variaciones genéticas (polimorfismos). Dentro de los mecanismos epigenéticos se encuentran los miRNAs<sup>10</sup>. Los miRNAs son una clase de ARNs no codificantes de una sola hebra (21-25 nt) que se transcriben a partir de ADN, pero que no se traducen en proteínas, y que se cree que funcionan, al menos en animales, mediante la inhibición de la traducción del ARNm a través de apareamientos imperfectos en la región 3' no traducida (3' UTR) de estos<sup>11</sup>. El primer indicio de que los miRNAs podrían estar involucrados en la regulación de la función de las células  $\beta$  fue la identificación de dos miRNAs expresados específicamente en islotes pancreáticos humanos: miR-375 y miR-376<sup>12</sup>. El miR-375 regula negativamente la secreción de insulina estimulada por glucosa, controlando principalmente la expresión de miotrofina y también se encuentra relacionado con la regulación de la vía de señalización de PI3K. Desde entonces, se han descrito una serie de miRNAs que son capaces de regular la función  $\beta$  pancreática (miR-9, miR-410, miR-130a)<sup>13,14</sup>, desarrollo del páncreas<sup>15</sup> y regeneración de la célula  $\beta$  pancreática<sup>16</sup>. Si bien hay escasa evidencia al respecto, estos estudios presentan buena evidencia de cómo los miRNAs pueden presentar un papel importante en la serie de eventos moleculares que ocurren en el páncreas. Estudios bioinformáticos entre las regiones cromosómicas de 530 miRNAs con genes de susceptibilidad a DM1 mostró la existencia de 27 miRNAs que se encuentran en loci humanos asociados con DM1. Curiosamente, los blancos objetivos previstos para estos miRNAs incluyen genes relacionados con la autoinmunidad, con células  $\beta$ , moléculas co-estimuladoras de células T y CD28 (miR-16-2), INF $\gamma$  y FasL (miR-551b, miR-877) y secreción de insulina (miR-375). Como cada miRNA puede dirigirse a múltiples mRNAs, a menudo en combinación con otros miRNAs, estas moléculas crean complejas redes reguladoras de la expresión génica<sup>17</sup>. La exposición crónica a citoquinas pro-inflamatorias induce cambios en la expresión de los genes causando alteración en la vía de señalización de dichos genes<sup>18</sup>. Reportes recientes han demostrado que la exposición de células  $\beta$  a citoquinas pro-inflamatorias produce cambios en la ex-

presión de tres microRNAs: miR-21, miR-34 a y miR-146; produciendo alteraciones en la producción de insulina y en la apoptosis, encontrándose que los niveles de expresión de estos miRNAs están aumentados en islotes de ratones diabéticos<sup>19</sup>.

### microRNAs e inflamación

El papel de los miRNA en diversas enfermedades humanas (por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes e inflamación) puede relacionarse a través de diferentes mecanismos, como la inactivación epigenética. La expresión de un miRNA puede ser inducida por una variedad de estímulos como el estrés celular, la hiperglicemia o la inflamación. Tanto la inducción como la represión de los miRNAs en respuesta a diferentes estímulos puede influir en procesos biológicos con efectos pro o antiinflamatorios. Se han descrito diversos miRNAs que podrían actuar como mediadores de la inflamación a través de la regulación de genes de quimioquinas. Entre los que se han descrito, destacan miR-132, miR-146 y miR-155, que pueden activarse por mediadores inflamatorios, incluyendo los componentes de la ruta NF- $\kappa$ B. Estudios recientes han demostrado que en macrófagos se expresa miR-155 en respuesta a TNF- $\alpha$  e IFN- $\beta$ . A su vez, miR-146a y miR-146b son capaces de inhibir al receptor de IL-1 y TNF- $\alpha$ . También se ha descrito que miR-9 se sobre-expresa en neutrófilos y monocitos después de la activación de TLR4, luego del estímulo con TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , pero no por IFN- $\gamma$ . Otros múltiples miRNAs han sido asociados a respuesta inflamatoria como miR-21, miR-147, miR-513 y miR-98, evidenciando el papel de los miRNAs como importantes reguladores de la inflamación<sup>20-21</sup>.

La exposición prolongada a IL-1 $\beta$  o TNF- $\alpha$  produce aumento en la expresión de miR-21, miR-34, y miR-146 a en células  $\beta$  pancreáticas de ratones<sup>19</sup>, lo que se corrobora con otros estudios realizados en miR-29 que demostraron que la exposición prolongada a citoquinas aumentó la expresión de miR-29 en células  $\beta$ , la misma que se acompañó de la baja regulación de las proteínas anti-apoptóticas lo que desencadenó la apoptosis de dichas células<sup>22</sup>. Se ha demostrado que la estimulación mediante TNF- $\alpha$  induce la expresión de algunos miRNAs, incluyendo a miR-146a y miR-155, lo que afecta la patogénesis de algunas enfermedades como la Artritis Reumatoide<sup>23</sup>.

Esto sugiere que miR-155 tiene un papel como regulador de la inflamación; sin embargo, cuando se analizó a otro microRNA, como miR-146a, se observó que se activó con concentraciones mucho más bajas de LPS (0,1 ng/ml) lo que sugiere que este miRNAs es mucho más sensible a cambios en su entorno<sup>24</sup>. miR-146<sup>a</sup> juega un rol



## Artículo de Revisión

importante como un regulador negativo de inflamación, proliferación de células mieloides y del cáncer<sup>25</sup>. La baja expresión de miR-146a en ratones produce el aumento excesivo de citoquinas pro inflamatorias (TNF- $\alpha$  and IL-6) en respuesta a LPS<sup>25</sup>. El “knockout” de miR-146a en ratones produce esplenomegalia, linfadenopatías, inflamación multi-orgánica y daño tisular, que se acompaña de niveles altos de anticuerpos y de citoquinas pro inflamatorias, lo que sugiere la participación de este microRNA en el control del sistema inmune<sup>26</sup>.

### microRNAs y autoinmunidad

Se conoce que algunos miRNAs están relacionados en el desarrollo y función de las células inmunes maduras. miR-155 ha mostrado ser un factor clave para la respuesta inmune innata y adquirida ya que es necesario para la diferenciación y función de las células T. Ensayos en ratones deficientes en miR-155 muestran inmunodeficiencia y defectos en la función las células dendríticas, células B y linfocitos T. miR-150, que es expresado específicamente en los linfocitos maduros, puede bloquear el desarrollo de células  $\beta$  cuando se expresa tempranamente. miR-181 está implicado en la sensibilidad de las células T en respuesta a antígenos a través de regulación de fosfatasa en la vía de señalización del receptor de células T y miR-223 está relacionado a la regulación en la maduración de granulocitos y la respuesta inflamatoria<sup>27</sup>.

Estudios de perfiles de expresión han demostrado una desregulación de la expresión de los genes de miRNAs en diversos tumores y también se ha visto que algunos miRNAs como el miR-15 o miR-16 podrían tener funciones como oncogenes o como supresores de oncogenes, regulando genes pro-apoptóticos como *BCL-2* que está altamente expresado en leucemia linfocítica crónica<sup>28</sup>. Algunos miRNAs han sido involucrados con la autoinmunidad y la destrucción de las células  $\beta$ , mediante el cambio de expresión de éstos en células T de individuos afectados con DM1. Se ha observado aumento en la expresión de miR-510 y baja expresión en miR-191 y miR-342 en pacientes con DM1 con respecto a individuos sanos, lo que sugiere el rol de los miRNAs en enfermedades autoinmunes<sup>30</sup>.

Por otra parte, se han identificado miRNAs que están implicados en la regulación del sistema inmune cuyas alteraciones están directamente relacionadas con desórdenes inmunológicos. Por ejemplo, miR-146a, miR-155 y miR-16, se han encontrado alterados en linfocitos T de pacientes con Artritis Reumatoide (AR)<sup>29</sup> y se ha encontrado que miR-326 se encuentra alterado en células mononucleares periféricas de pacientes con Esclerosis Múltiple<sup>31</sup>.

### microRNAs y apoptosis

El papel de los miRNAs en la señalización apoptótica aún no se ha determinado totalmente, sin embargo, varios estudios muestran que podrían tener un papel preponderante en este proceso.

La participación de los miRNAs en la muerte celular se informó por primera vez cuando se mostró que miR-14 regulaba la apoptosis en la *Drosophila*. miR-15a y miR-16 inducen apoptosis mediante la participación de Bcl2. También miR-15a y miR-16 se encuentran significativamente reducidos en el 68% de los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica<sup>32</sup>. Trabajos realizados por Cimmino y cols sugieren que estos dos miRNAs antagonizan el desarrollo del tumor mediante regulación de la apoptosis. Los autores demostraron que la expresión de miR-15a y miR-

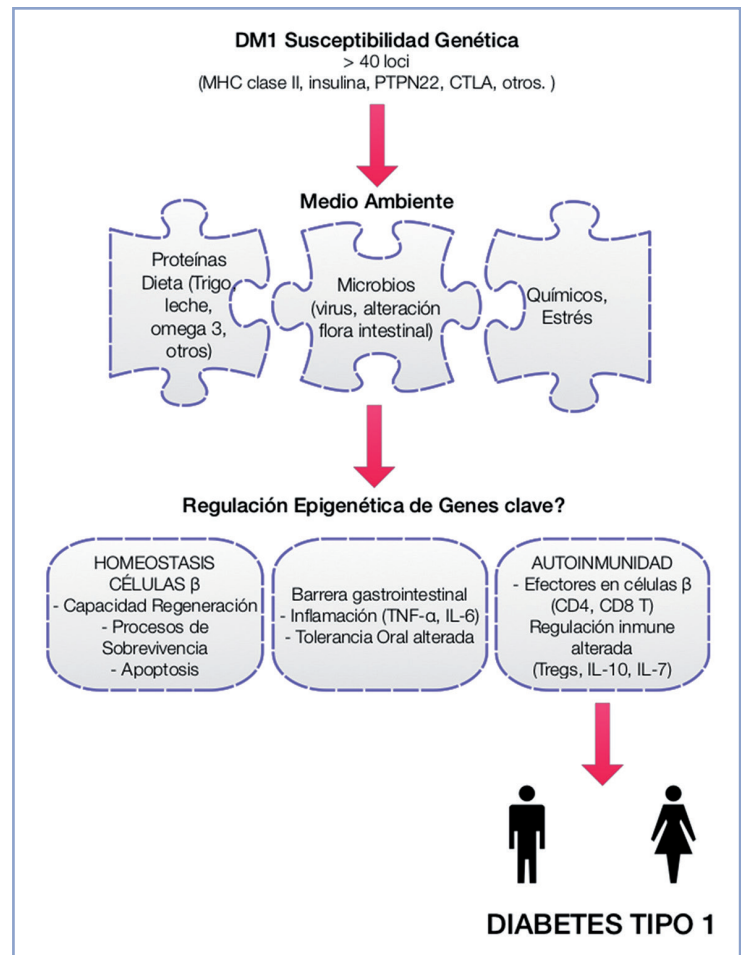


Figura 1. Factores genéticos y ambientales en la etiología de la DM1, escenarios de regulación epigenética. Adaptado de MacFarlane, 2009.

## Artículo de Revisión

16 tienen un efecto inverso sobre la expresión de Bcl2 en células provenientes de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica<sup>33</sup>.

miR-15 y miR-16 se han asociado a la regulación de Bcl-2. Esta molécula pertenece a la familia de proteínas que regulan la apoptosis celular y que contiene los miembros pro-apoptóticos y anti-apoptóticos, todos los cuales actúan como reguladores fundamentales en la vía intrínseca. La vía intrínseca de apoptosis se desencadena a través de diversos estímulos tales como fármacos citotóxicos y el estrés oxidativo. Se ha demostrado una correlación inversa entre miR-15 y miR-16 con los niveles de proteína Bcl-2. La transfección de miR-15 y miR-16, da como resultado una reducción completa en la expresión de Bcl-2. Esto ha sido corroborado desde el punto de vista de la fragmentación del ADN. En conjunto, estos datos indican claramente el miR-15 y miR-16 son reguladores de Bcl-2 y podrían explicar el mecanismo de la sobreexpresión de Bcl-2 en un número importante de cánceres humanos. La inducción de apoptosis en la vía Bcl-2 por miR-15 y miR-16 *in vitro* indica que la desregulación de estos miRNAs es un evento clave en la evasión de la apoptosis<sup>33</sup>. Sin embargo, nuestros resultados recientes no han encontrado para DM1 una relación significativa entre estos miRNAs y otros que se han investigado, y el fenómeno de apoptosis<sup>34,35</sup>.

En resumen, existe importante evidencia que apoya el papel de los miRNAs en distintos ámbitos tales como la iniciación y progresión de ciertos tipos de cáncer, la respuesta inmune, la autoinmunidad, la proliferación celular, la muerte celular y la inflamación, todos fenómenos regulados directa o indirectamente vía el factor NF- $\kappa$ B. De tal modo que resulta plausible establecer posibles convergencias entre determinados miRNAs y sus genes blancos con las vías de señalización asociadas a NF- $\kappa$ B en enfermedades que comparten mecanismos asociados a la autoinmunidad, apoptosis e inflamación, todos fenómenos que se observan en las distintas fases de la DM1, tanto al inicio, como durante su progresión.

### Agradecimientos

Esta publicación es parte del proyecto FONDECYT 1130240 (Dr. Francisco Pérez Bravo).

### Referencias bibliográficas

- Atkinson MA. 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2 (11): 1-18.
- Rønningen KS. 2015. Environmental trigger (s) of type 1 diabetes: why so difficult to identify? *Biomed Res Int* 321656.
- Kagohashi Y, Otani H. 2015. Role of nutritional factors at the early life stages in the pathogenesis and clinical course of type 1 diabetes. *Biomed Res Int* 382165.
- Lönnrot M, Lynch K, Larsson HE, Lernmark A, Rewers M, Hagopian W, She JX, et al. 2015. A method for reporting and classifying acute infectious diseases in a prospective study of young children: TEDDY. *BMC Pediatr* 20: 15-24.
- Nokoff N, Rewers M. 2013. Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals. *Ann N Y Acad Sci* 1281: 1-15.
- Pugliese A. 2013. The multiple origins of Type 1 diabetes. *Diabet Med* 30 (2): 46-135.
- Egro FM. 2013. Why is type 1 diabetes increasing? *J Mol Endocrinol* 51 (1): 1-13.
- Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2015; 64: 101-112.
- Hewagama A, Richardson B. 2009. The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *J Autoimmun* 33 (1): 3-11.
- Stankov K, Benc D, Draskovic D. 2013. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 132: 1112-1122.
- Flynt AS, Lai EC. 2008. Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity. *Nature Rev Genet* 9 (11): 831-842.
- Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, Kuwajima S, Ma X, Macdonald PE, Pfeffer F, et al. 2004. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion. *Nature* 432: 226-230.
- Hennessy E, Clynes M, Jeppesen PB, O'Driscoll L. 2010. Identification of microRNAs with a role in glucose stimulated insulin secretion by expression profiling of MIN6 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 396: 457-462.
- Plaisance V, Abderrahmani A, Perret-Menoud V, Jacquemin V, Lemaigre F, Regazzi R. 2006. MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells. *JBC* 281: 26932-26942.
- Kloosterman WP, Legendijk AK, Ketting RF, Moulton JD, Plasterk RH. 2007. Targeted inhibition of miRNA maturation with morpholinos reveals a role for miR-375 in pancreatic islet development. *PLoS biology* 5: e203.
- Bonner-Weir S, Li WC, Ouziel-Yahalom L, Guo L, Weir GC, Sharma A. 2010. Beta-cell growth and regeneration: replication is only part of the story. *Diabetes* 59: 2340-2348.
- Klein D, Misawa R, Bravo-Egana V, Vargas N, Rosero S, Piroso J, Ichii H, et al. 2013. MicroRNA expression in alpha and beta cells of human pancreatic islets. *PLoS One* 8 (1): e55064.
- Eizirik D, Colli M, Ortis F. 2009. The role of inflammation in insulinitis and beta cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 5: 219-226.
- Roggli E, Britan A, Gattesco S, Lin-Marq N, Abderrahmani A, Meda P, Regazzi R. 2010. Involvement of microRNAs in the cytotoxic effects exerted by proinflammatory cytokines on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 59 (4): 978-986.

20. Guay C, Regazzi R. 2013. Circulating microRNAs as novel biomarkers for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 9 (9): 513-521.
21. Taganov K, Boldin M, Chang K. 2006. NF- $\kappa$ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 12481-12486.
22. Allagnat F, Cunha D, Moore F, Vanderwinden JM, Eizirik DL, Cardozo AK. 2011. Mcl-1 downregulation by pro-inflammatory cytokines and palmitate is an early event contributing to  $\beta$ -cell apoptosis. *Cell Death Differ* 18 (2): 328-337.
23. Pauley KM, Satoh M, Chan AL, Bubb MR, Reeves WH, Chan EK. 2008. Upregulated miR-146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 10 (4): R101.
24. Schulte LN, Westermann AJ, Vogel J. 2013. Differential activation and functional specialization of miR-146 and miR-155 in innate immune sensing. *Nucleic Acids Res* 41 (1): 542-553.
25. Boldin MP, Baltimore D. 2012. MicroRNAs, new effectors and regulators of NF- $\kappa$ B. *Immunol Rev* 246 (1): 205-220.
26. Zhao JL, Rao DS, Boldin MP, Taganov KD, O'Connell RM, Baltimore D. 2011. NF- $\kappa$ B dysregulation in microRNA-146a-deficient mice drives the development of myeloid malignancies. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (22): 9184-9189.
27. Simpson LJ, Ansel KM. 2015. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *J Clin Invest* 125 (6): 2242-2249.
28. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, Taccioli C, et al. 2008. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 5166-5171.
29. Stanczyk J, Pedrioli DM, Brentano F, Sánchez-Pernaute O, Kolling C, Gay RE, Detmar M, et al. 2008. Altered expression of MicroRNA in synovial fibroblasts and synovial tissue in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 58: 1001-1009.
30. Hezova R, Slaby O, Faltejskova P, Mikulkova Z, Buresova I, Raja KR, Hodek J, et al. 2010. microRNA 342, microRNA-191 and microRNA-510 are differentially expressed in T regulatory cells of type 1 diabetic patients. *Cell Immunol* 260 (2): 70-74.
31. Du C, Liu C, Kang J, Zhao G, Ye Z, Huang S, Li Z, et al. 2009. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. *Nature immunology* 10: 1252-1259.
32. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. 2002. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 15524-15529.
33. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. 2005. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 13944-13949.
34. Salas-Pérez F, Codner E, Valencia E, Pizarro C, Carrasco E, Pérez-Bravo F. 2013. MicroRNAs miR-21a and miR-93 are down regulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with type 1 diabetes. *Immunobiology* 218: 733-737.
35. Estrella S, García-Díaz D, Codner E, Camacho-Guillén P, Pérez-Bravo F. 2016. Expresión de miR-22 y miR-150 en diabetes mellitus tipo 1: posible asociación con autoinmunidad y características clínicas de la enfermedad. *Med Clin (Barc)* 147 (6): 245-247.

## Caso Clínico

# Tormenta tiroidea: una urgencia endocrinológica

Antonio Zapata<sup>1,2</sup>, Michell Galleguillos<sup>1,a</sup>, Marcela Olguín<sup>1,a</sup>, Víctor García<sup>1</sup>,  
José Luis Valenzuela<sup>3</sup>, Manuel Loo<sup>4</sup> y Jeannette Linares<sup>5</sup>

## Thyroid Storm: An Endocrinological Urgency

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antofagasta, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional de Antofagasta, Chile.

<sup>4</sup>Unidad de Cirugía Cabeza-Cuello y Plástica Maxilo-Facial. Servicio de Cirugía. Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

<sup>5</sup>Unidad de Endocrinología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

<sup>a</sup>Interno de Medicina, Universidad de Antofagasta, Chile.

Autores no declaran ningún conflicto de interés basado en ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest.

Correspondencia a:  
Antonio Zapata P.  
Avda. Matta #1868 2º piso (CLINICO)  
Teléfono: 95004470  
amzapatap@gmail.com

Recibido: 22-06-2015  
Aceptado: 22-08-2016

*Thyroid storm is a rare and potentially fatal disease characterized by severe clinical manifestations of thyrotoxicosis. The most common cause of hyperthyroidism is Graves's disease (GD) and infections are the most important precipitating factor. A woman of 33 years with history of hyperthyroidism, hypertension and morbid obesity. She was treated with propylthiouracil for one year, and then suspended controls and treatment 2 years ago. Consult for 2 weeks characterized by dyspnea, cough and expectoration, plus an episode of generalized tonic-clonic seizure. In postictal state, persists with dyspnea and chest pain, which is brought to the emergency room. It is hypotensive, with fever and tachycardia, SatO<sub>2</sub> 60% on room air. It is intubated and connected to invasive mechanical ventilation. It evolves with monomorphic ventricular tachycardia, requiring cardioversion twice, recovering sinus rhythm. Imaging studies reported bilateral lung disease. CT scan brain and lumbar puncture are normal. As is treated as septic shock lung focus. Among its tests: TSH 0.01 mIU/L, T4 T 23.9 ug/dL, T4L 4.77 ng/dL, T3 5.38 ng/ml, with Wartofsky Score: 90. It is managed as TS, treatment is initiated with methimazole, Propranolol, Hydrocortisone. Thyroid ultrasound shows: Goiter with cold nodules. In addition has positive TRAb. She recovers both of system cardiovascular and their respiratory infection. The patient is prepared with amiodarone and lugol for total thyroidectomy. Concordant biopsy with GD.*

**Key words:** hyperthyroidism, thyroid storm, thyrotoxicosis, Graves Disease.

## Introducción

La tormenta tiroidea (TT) es una enfermedad poco frecuente y potencialmente mortal, se caracteriza por manifestaciones clínicas graves de tirotoxicosis (TTC). Es una urgencia endocrinológica, por lo que su reconocimiento y manejo adecuado es vital para prevenir su alta morbilidad. La causa más común es la enfermedad de Graves (EG)<sup>1</sup>.

La incidencia es difícil de determinar debido a la variabilidad en los criterios para su diagnóstico. En EE. UU. la incidencia de TT es menor del 10% de los hospitalizados por TTC<sup>2</sup>. En Chile no existen datos.

No está claro por qué ciertos factores dan como resultado el desarrollo de TT<sup>2-4</sup>. Suele ser desencadenada por un evento agudo, los más frecuentes son las infecciones, otras causas incluyen procedimientos quirúrgicos, traumatismos, cetoacidosis, cardiopatía isquémica, trom-

boembolismo, el parto. Además, el uso irregular o cese de los fármacos anti-tiroideos es un precipitante frecuente<sup>1,5</sup>.

El momento de transformación de TTC a TT es controversial y subjetivo<sup>5</sup>. Hay 3 Hipótesis que explican su aparición: 1) un aumento en la secreción de hormonas tiroideas; 2) un aumento en la respuesta a catecolaminas y 3) exacerbación de la respuesta celular a hormonas tiroideas. El nivel de T4 y T3, y la supresión de TSH no es muy distinta a la observada en pacientes con tirotoxicosis no complicada<sup>2,3,5</sup>.

El diagnóstico se basa en la identificación de signos y síntomas cardinales que incluyen: fiebre, sudoración, taquicardia (desproporcionada en relación con la fiebre), insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, disfunción gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y en casos graves ictericia), neurológicas (agitación, inestabilidad emocional, confusión, psicosis, crisis convulsivas y coma), y otras alteraciones como respiratorias e hidro-electrolíticas<sup>4,5</sup>.



Tabla 1. Resumen de la evolución del perfil tiroideo

| Fecha                 | 18.11.15 | 20.11.15 | 30.11.15 | 11.12.15           | 19.12.15 |
|-----------------------|----------|----------|----------|--------------------|----------|
|                       | Ingreso  |          |          | Post-tiroidectomía |          |
| TSH (0,27-4,2 uU/ml)* | 0,01     | 0,01     | 0,01     | 0,01               | 0,01     |
| T4 (5,1-14 ug/dl)*    | 23,9     | 17,22    |          | 17,27              | 7,05     |
| T4L (0,9-1,7 ng/dl)*  | 4,77     | 3,76     | 3,18     |                    | 0,835    |
| T3 (0,8-2 ng/ml)*     | 5,38     | 2,58     | 3,35     | 1,14               | 0,57     |

\*Valores normales para laboratorio clínico Hospital Regional de Antofagasta.

Se han creado escalas que evalúan los grados de disfunción orgánica, para estandarizar y objetivar la gravedad de la TTC y TT. Sin embargo, nuestros esfuerzos deberían centrarse en el tratamiento agresivo de la patología, más que enfocarse en la clasificación<sup>1,4-6</sup>.

Además de la terapia específica y el apoyo en UCI, el reconocimiento y el tratamiento de los factores desencadenantes es esencial, pues la tasa de mortalidad de la TT es alta (20-30%, hasta 50% cuando hay retraso de tratamiento)<sup>2,6,7</sup>.

## Caso clínico

Mujer de 33 años, con antecedentes de hipertiroidismo, HTA y obesidad mórbida. Estuvo en tratamiento con propiltiuracilo (PTU) durante un año, y luego suspendió controles y tratamiento hace 2 años. Consulta por cuadro de 2 semanas de evolución caracterizado por disnea, tos y expectoración muco-purulenta, y se suma un episodio de convulsión tónico-clónica generalizada. En estado post-ictal, persiste con disnea y dolor torácico, por lo que es llevada al Servicio de Urgencias del Hospital Regional de Antofagasta. Ingresa hipotensa, febril, taquicárdica, SatO<sub>2</sub> 60% con aire ambiental. Es llevada a UCI donde es intubada y conectada a ventilación mecánica invasiva (VMI). Presenta taquicardia ventricular monomorfa (TVM) requiriendo cardioversión en dos oportunidades, recuperando ritmo sinusal. Se realiza Angio-TAC que descarta tromboembolismo pulmonar (TEP) y muestra neumopatía bilateral. La TAC de cerebro y punción lumbar resultan normales. Se maneja como shock séptico de foco pulmonar, iniciándose antibióticos endovenosos.

En sus exámenes de ingreso presenta: TSH 0,01 mIU/L (VN 0,4-4,2 mUI/L), T4 total 23,9 ug/dL (VN 5,1-14 ug/dl), T4L 4,77 ng/dL (VN 0,9-1,7 ng/dl), T3 5,38 ng/ml (VN 0,8-2), con Score de Wartofsky 90. El cuadro se interpreta como TT, y se inicia tratamiento con metimazol (MTM) 20 mg c/6 h, Propanolol 40 mg c/6 h, HCT ev 100 mg c/8 h. La ecografía tiroidea mostró bocio con nódulos

sólidos hipocogénicos subcentimétricos, bilaterales (hasta 4 mm), sin flujo al Doppler, y leves cambios de origen inflamatorio activo glandular; anticuerpos anti TPO y anti tiroglobulina (+) y TRAb 2,8 UI/L (VN < 1,5UI/L), estudio concordante con TTC por EBG.

Ya estable, aún con TTC, se extuba, y a las 24 h. presenta 2 episodios convulsivos. Se evalúa por neurólogo con TAC de cerebro normal, se interpreta como secundario a TTC severa, por lo que se plantea tiroidectomía total. Considerando poca respuesta a tratamiento médico, se realiza preparación preoperatoria con amiodarona y lugol 5 días, con procedimiento quirúrgico sin incidentes. La biopsia informa hiperplasia nodular tiroidea, con tiroiditis linfocitaria asociada, sin elementos de malignidad. Evoluciona favorablemente post-cirugía, sin nuevos episodios convulsivos, sólo leve disfonía, con hemograma, perfil hepático, calcemias dentro del rango de normalidad. La evolución del perfil tiroideo se esquematiza en la Tabla 1.

La paciente solicita alta voluntaria, con control de pruebas tiroideas una semana, que muestran resolución de su TTC.

## Discusión

Se presenta este caso debido a la escasa frecuencia con que se presenta la TT en el espectro clínico de un paciente con TTC. El compromiso multisistémico que involucra esta patología hace que su reconocimiento y tratamiento precoz disminuyan drásticamente la alta morbilidad.

No hay criterios clínicos o herramientas validadas universalmente aceptadas para el diagnóstico de la TT, ya que debería establecerse en base a la presentación clínica, porque los hallazgos de laboratorio no difieren de los observados en pacientes con TTC no complicado. Sin embargo, existen escalas para objetivar el diagnóstico<sup>1,4-6</sup>.

En 1993, Burch y Wartofsky<sup>4</sup> crearon una escala de probabilidad según puntuación con parámetros clínicos:

## Caso Clínico

**Tabla 2. Tratamiento de la tormenta tiroidea**

| Mecanismo  | Drogas   | Comentarios  |
|--|--|--|
| ↓ producción y liberación de hormonas tiroideas: | Tionamidas<br><br>Medicamentos iodados (ácido ipanoico, yoduro de potasio (SSKI), lugol<br>Amiodarona (AMD)*<br>Carbonato de litio*  | - PTU+ 500-1.000 mg carga, luego 250 mg c/4 h<br>- MTM+ 60-80 mg/día<br>- SSKI+ 5 gotas (250 mg) oral cada 6 h<br>No iniciar hasta una hora después de las drogas antitiroideas:<br>- AMD+ 600 mg ev x BIC en 24 h o 200 mg c/8 h<br>- Carbonato de Litio 300 mg c/8 h, debe ser ajustado a niveles entre 0,6-1 mEq/Lt |
| ↓ de conversión de T4 a T3                       | Propranolol<br>Corticosteroides<br>PTU+  | Propranolol 60-80 mg c/4 h<br>HCT+ 300 mg carga, luego 100 mg c/8 h ev   |
| Aclaramiento de hormonas tiroideas               | - Aclaramiento GI: Colestiramina*<br>- Aclaramiento Sanguíneo: Hemodiálisis, plasmaféresis   | ↓ circulación enterohepática de T4-T3  |
| Medidas de soporte                               | Antipiréticos (excepto ácido acetilsalicílico)<br>Corrección de deshidratación<br>Nutrición<br>O <sub>2</sub><br>Tratamiento de ICC+ |  |
| Terapia del factor precipitante                  | Depende del factor desencadenante  |  |

Adaptado de Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists 2011; 21 (6): 593. \*Tratamientos alternativos no mencionados en las guías de manejo de tirotoxicosis de la asociación americana de endocrinólogos clínicos. +PTU: Propiltiouracilo; MTM: Metimazol; Amiodarona: AMD; Insuficiencia Cardíaca Congestiva: ICC.

temperatura, síntomas gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicos, y presencia de un factor predisponente; sobre 45 puntos es muy altamente probable el diagnóstico de TT, mientras que una puntuación por debajo de 25 la hace poco probable. Nuestra paciente presentó un score de Wartofsky de 90 puntos, cumpliendo criterios de TT.

Akamizu et al<sup>5</sup> en el 2012, publicaron un nuevo sistema de criterios diagnósticos basado en una revisión de la literatura de pacientes con diagnóstico de TT. Definió a los pacientes en 2 categorías distintas (TT definida (TS1) y TT sospechosa (TS2)), a partir de 5 parámetros clínicos (SNC, fiebre, taquicardia, insuficiencia cardíaca, gastrointestinales). En los 356 pacientes identificados con TT por Akamizu, más del 95% de los pacientes presentaban EBG y no había diferencias entre las pruebas de función tiroidea de pacientes con TT vs aquellos con TTC sin TT. Además, identificaron que aquellos con hiperbilirrubinemia > 3 mg/dl presentaban mayor mortalidad. El factor precipitante más frecuente en el estudio fue la discontinuación del tratamiento antitiroideo (40%), seguido de las infecciones (28%). Los síntomas neurológicos estaban presentes en la mayoría de los pacientes con TS1 (84,4%). Nuestra paciente cumplió con los criterios para clasificarse como TS1: TTC con al menos un síntoma neurológico (convulsión), más fiebre, taquicardia, síntomas gastrointestinales, y con el desencadenante de mala adherencia a

tratamiento y un cuadro infeccioso respiratorio asociado.

Angell et al<sup>7</sup>, realizaron un estudio retrospectivo de pacientes ingresados por TTC entre el 2008-2013 en EE. UU., los que fueron clasificados como TT, usando tanto los criterios de Burch-Wartofsky o Akamizu, y mostró que las alteraciones del SNC tales como agitación, delirium, convulsiones o coma fueron los únicos criterios que lograron identificar TT independiente de la escala utilizada.

El tratamiento médico (Tabla 2), debe estar destinado a detener la síntesis, liberación y efectos periféricos de las hormonas tiroideas y tratar el desencadenante. Este enfoque de múltiples fármacos asociados a cuidados intensivos ha demostrado ser de vital importancia en el control rápido de la TT<sup>8</sup>. En primer lugar, podemos lograr disminución de la producción de hormonas tiroideas con tionamidas (PTU, MTM), medicamentos yodados (amiodarona, lugol, soluciones de yoduro de potasio), y carbonato de litio. Para disminuir la conversión periférica de T4 a T3, los corticoides y el PTU tendrían un rol (este último bloquea de yodasa tipo 1, más activa en TT). Para aumentar el clearance de hormonas tiroideas se han utilizado colestiramina, hemodiálisis. Debe buscarse inhibición de la hiper-adrenergia, que puede manejarse con b-bloqueadores, entre ellos, propranolol como primera droga de elección, ya que inhibiría la conversión periférica de T4 a

T3<sup>1,6,8</sup>. Es fundamental buscar y tratar el factor precipitante, siendo la causa más común las infecciones<sup>1,2,5,8</sup>. En el caso presentado, la sintomatología al ingreso orientó una infección respiratoria como desencadenante, iniciándose un tratamiento antibiótico en forma precoz. En ocasiones, estas terapias no son efectivas con casos severos, y existen alternativas como la plasmaféresis que reducen rápidamente los niveles de hormonas tiroideas y puede ser utilizado como puente a la tiroidectomía<sup>9-11</sup>.

La cirugía se realiza en casos excepcionales, idealmente una vez estabilizado el paciente y con preparación preoperatoria 5 a 10 días con lugol o amiodarona, que en estudios han mostrado disminución del bocio y del sangrado en el perioperatorio<sup>12</sup>. En casos graves, sin posibilidad de preparación, se puede administrar lugol en el preoperatorio inmediato<sup>13</sup>. En nuestro caso, se decidió tratamiento quirúrgico como tratamiento definitivo, principalmente considerando la gravedad, la poca respuesta al tratamiento médico y para prevenir recurrencias, considerando la mala adherencia al tratamiento farmacológico de la paciente.

En resumen, la TT es la presentación más grave de la tirotoxicosis, con alta morbimortalidad. El reconocimiento de la tirotoxicosis que pone en peligro la vida y el uso inmediato de medicamentos destinados a frenar el proceso de tirotóxico en todos los niveles, es esencial para el manejo exitoso. Con la variedad de intervenciones terapéuticas que se cuentan, el tratamiento dirigido debe detener la síntesis y liberación de hormonas tiroideas, debe también prevenir la conversión de T4 a T3, y contar con el apoyo sistémico del paciente. Cuando este múltiple enfoque terapéutico se realiza, el tratamiento definitivo se puede planificar.

## Referencias bibliográficas

1. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. 2012. Thyroid Emergencies. *Med Clin North Am* 96 (2): 385-403.
2. Nayak B, Burman K. 2006. Thyrotoxicosis and Thyroi Storm. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35: 663-686.
3. Sarlis NJ, Gourgiotis L. 2003. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Metab Disord* 4 (2): 129.
4. Burch HB, Wartofsky L. 1993. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22: 263-277.
5. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Wakino S, Ihuri T, Tsuboi K, et al. 2012. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22: 661.
6. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. 2016. Hyperthyroidism. *Lancet* S0140-6736 (16): 00278-6.
7. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. 2015. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 451.
8. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al. 2011. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists 21 (6): 593.
9. Fuad S, Ashkar FS, Katims RB, Smoak WM, III, Gilson AJ, Albert J, et al. 1970. Thyroid Storm Treatment With Blood Exchange and Plasmapheresis. *JAMA* 214 (7): 1275-1279.
10. Vyas A, Vyas P, Fillipon NL, Vijayakrishnan R, Trivedi N. 2010. Succesful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with metimazole induced agranulocytosis. *Endocr Pract* 16: 673-676.
11. Carhill A, Gutierrez A, Lakhia R, Nalini R. 2012. Surviving the storm: two cases of thyroid storm successfully treated with plasmapheresis. *Case reports*.
12. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, et al. 2007. Lugol Solution Effects on Thyroid Blood Flow. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (6): 2182-2189.
13. Enghofer M, Badenhop K, Zeuzem S, Schmidt-Matthiesen A, Betz C, Encke A, et al. 2000. Fulminant hepatitis A in a patient with severe hyperthyroidism; Rapid recovery from hepatic coma after plasmapheresis and total thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1765-9.

## Ética, Humanismo y Sociedad

### ¿Resignarse o reinventarse?

José Carlos Bermejo

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

#### Resign or reinvent?

*El desafío del cambio ante lo que se impone es vivido de manera diferente a lo largo del tiempo. Cada época va poniendo entre sus claves de definición de objetivos de cambio ante lo que nos sucede, palabras de referencia que evocan actitudes ante lo inevitable, ante lo sobrevenido. Es el caso de la pérdida de un ser querido. Mi abuela no habría dudado en definir su reto con la palabra resignación. Para ella evocaba un valor, una disposición favorable ante la pérdida. Mis compañeros psicólogos de mi juventud creo que optarían por la palabra adaptación. Yo hoy pienso en el desafío de reinventarse. No sé si hablamos de lo mismo.*

#### ¿Qué hacer ante lo inevitable?

Pensar en el cambio evoca numerosas realidades. Entre ellas, nos ayuda a definir uno de los objetivos del acompañamiento, de la relación de ayuda, del counselling...

Acompañamos al cambio. A veces significa a tomar decisiones, a emprender nuevos desafíos, a disponerse en nuevas actitudes... Cada vez más, por otra parte, estamos acostumbrándonos a distinguir, afortunadamente, entre sufrimiento evitable y sufrimiento inevitable. Si hay un cambio importante en la vida, considero que es aquel que es capaz de prevenir sufrimientos evitables. Especialmente en el campo de la enfermedad, en el buen uso de fármacos y procedimientos preventivos, terapéuticos, rehabilitadores y paliativos. Pero los cambios están también en el campo de las actitudes ante lo inevitable.

A ellos se refiere la logoterapia de Frankl, como es sabido, cuando evoca no sólo los valores de acción -homo faber- y los valores de relación -homo amans- sino también los valores de actitud o de soportación -homo patiens-. Se invita así a la libertad actitudinal ante lo que no podemos cambiar. Es paradójico: se invita al cambio donde parece que no puede haber cambio, sino soportación. Somos interpelados ante nuestra más radical posibilidad de reaccionar como queramos (dentro de nuestros límites

y de los del entorno) ante lo que sobreviene y no depende de nosotros.

Es el caso del duelo. La pérdida reciente de mi amigo, compañero y querido José Luis, con el que compartía sueños, proyectos, trabajo, tiempo y un sinfín de claves de valor reflejadas en una historia de 41 años (él tenía 53), me hace pensar también en este aspecto. ¿Se trata sólo adaptarme como me parece que me propondrían mis compañeros psicólogos o counsellors de hace una o dos décadas, o de resignarme como me habría dicho mi abuela hace cuatro décadas?

#### Resignarse, aceptar y adaptarse

Culturalmente, resignarse tiene hoy connotaciones pasivas. Nos resistimos sobre todo a esta actitud si nos viene de fuera, si alguien nos exhorta a adoptarla. Con frecuencia desencadena en nosotros una reacción con tinte de rabia, porque parecería que incluye incluso una actitud fatalista ante un orden establecido desde fuera que nos cuesta aceptar. Puede evocar también una sensación de soledad e incompreensión de la especificidad del sufrimiento que comporta el mal sobrevenido y que ya no se puede evitar. Parecería que nadie nos comprende y que somos invitados a un conformismo superficial que sitúa al espectador en la cómoda solución de indicar el camino pasivo a adoptar para el restablecimiento del equilibrio.

Es posible que la palabra resignación no tuviera esta connotación en boca de nuestros antepasados. Incluso que tuviera carga religiosa positiva para algunos, con sabor a templanza, tenacidad, paciencia y entereza ante la pérdida. Cervantes pone en el Quijote una emoción melancólica que, a la hora de la muerte, el loco sublime, convertido ya en Alonso Quijano el bueno, recobra bruscamente la razón para proclamar la triste y enervadora doctrina de la resignación ante las iniquidades del mundo.

Algo similar sucede con la palabra aceptación. En el conocido y famoso libro de Job, obra de arte de la literatura universal, aparece el protagonista de este "guión

## Ética, Humanismo y Sociedad

de obra de teatro” lleno de sabiduría, la invitación precisamente a aceptar todo aquello que nos viene de fuera, interpretado también como procedente de Dios mismo. Así dice, en el mismo inicio de la trama: “Si aceptamos de Dios los bienes, ¿no vamos a aceptar los males? No tiene esta sentencia sólo una atribución al control de Dios, sobre todo, o al reconocimiento de que todo está en unas manos que nos pertenecen, sino que tiene también una invitación a la conformidad con aquello que nos sucede. Es sabido que el autor o autores del libro, pone en boca de Job (el hombre sufriente de siempre), una reacción contraria, de rebeldía, de rechazo y maldición de todo, nacida también como desahogo ante las pérdidas experimentadas. Job está en duelo y se rebela durante buena parte de la trama hasta que haga experiencia en clave de admiración del bien que le supera y del misterio de la naturaleza y del mismo Dios.

También autores recientes y referentes importantes como Elisabeth Kübler-Ross o Willian Worden, que constituyen ayudas importantes en la comprensión del proceso de elaboración del duelo, usan la clave de la aceptación como punto de llegada o como tarea del trabajo del duelo. Y aportan con ello una importante referencia a “lo que hay que hacer” en el proceso al que obliga la pérdida de un ser querido a lo largo del tiempo.

Y la psicología -creo que de cualquier tendencia- no dudaría en repetir que es bueno aquello que es adaptativo y malo aquello que es desadaptativo. Parecería -aunque sea políticamente incorrecto decir esto- que, si somos sinceros, la adaptación sería una forma moderna, de invitar a una camuflada resignación semejante a la de mi abuela. Adaptativo es aquello que a nivel conceptual, social y práctico la persona ha aprendido, para funcionar en su vida diaria y le permite responder a las circunstancias cambiantes de la vida y a las exigencias del entorno.

### La integración y la resiliencia

Fue para mí importante el estudio en el Camillianum de Roma, que tantas horas me ocupa ahora en clave de docencia. Fue entonces cuando me encontré entre las reflexiones sobre el paradigma del sanador herido -hoy tan difundido- y de la integración de la sombra y la dimensión negativa de la vida, con Jung. Del estudio de algunas de sus propuestas saco la conclusión de lo importante que es encauzar el propio sufrimiento, sacarle partido a la propia vulnerabilidad, aprender de los propios traumas, conocer los subterráneos de sí mismo en el rol de terapeuta o ayudante.

Integrar, en este sentido, es algo más que adaptarse o aceptar. Supera las connotaciones pasivas y evoca la

necesidad de sacarle partido a la adversidad, al propio pasado, así como a la vulnerabilidad del propio terapeuta. Los propios duelos, en este sentido, pueden ser fuente de aprendizaje si son integrados. Parecería entonces que se pueden convertir en maestros en el desafío de hacer algo con ellos en la vida. Una clara actividad ante lo inevitable es evocada con esta categoría. No es sólo una acomodación, sino una transformación de uno mismo en un nuevo ser que saca partido a la adversidad.

Ha sido más reciente mi encuentro con el concepto de resiliencia. “Los patitos feos” de Cyrulnik, el testimonio de Tim Ghénard contado en “Más fuertes que el odio”, fueron los aperitivos que hace una década, me invitaron a entrar en esa otra posibilidad o desafío tan interesante que es la resiliencia, la capacidad que tenemos de crecer en la adversidad, tanto individual como comunitariamente. Los seres humanos podemos resurgir de las cenizas como el ave Fénix, o sacar belleza de la crueldad como Miguel Angel al esculpir La Piedad. Reforzados con algunos factores protectores de resiliencia, podemos salir crecidos también de los duelos. Nada que ver entonces con la resignación y con la mera adaptación.

### Reinventarse

Pero poco antes de morir mi querido José Luis, me encontré con el libro de Rosa Montero “La ridícula idea de no volver a verte”, y evoqué mis pasados encuentros con aquella joven de 37 años que en Perú creó programas titulados “*Reinventate, mujer*”, al perder inesperadamente a su marido. Siguen activos los programas con este nombre.

Reinventarse. Me está pareciendo que ese dinamismo tan fuerte que tenemos los seres humanos, que es la esperanza, sin la cual estamos muertos en vida, nos morimos de pena o nos quitamos la vida, tiene un potencial superior a los dinamismos adaptativos de las propuestas psicológicas.

Me doy cuenta de que, en parte, me tengo que reinventar. No basta con resignarme, aceptar, adaptarme o integrar la pérdida. Me parece que me tengo que reinventar como persona. En el modo como pienso, como gestiono lo que siento, como me comporto, como organizo mi mundo. No quiero ser sólo un camaleón que se transforma para defenderse ante la adversidad. Creo estar llamado a ser una persona también nueva. He de reinventarme. A partir de la masa que hay, pero con el ingenio creativo de un mundo también nuevo. Quizás están por inventar nuevos modelos interpretativos del duelo, mientras humanizamos la reflexión sobre él. Hagámoslo en verde, porque no veo que los modelos circulantes incidan lo suficiente en esta clave de presente y futuro a la vez.

## Historia de la Endocrinología

### George Zuelzer (1870-1949)

**G**eorge Zuelzer nació en Berlín un 10 de abril de 1870, médico que ejerció la medicina hasta 1934 cuando se radicó en la ciudad de Nueva York. Zuelzer es recordado por su trabajo en el área de la diabetes ya que fue uno de los pioneros en utilizar extractos pancreáticos en los perros diabéticos en sus investigaciones. En el año 1906 su trabajo con el extracto denominado “Acomatrol” logró que un paciente diabético lograra cierta mejoría luego de un coma diabético, no obstante, dicho paciente murió por efectos secundarios relacionados a la droga y a la patología.

Durante varios años, Zuelzer continuó buscando una cura para la diabetes mellitus, pero no logró el éxito esperado, sucumbiendo a la solicitud del ejército alemán en la primera guerra mundial, donde tuvo que ceder su laboratorio de investigación.

Sus experiencias con extractos se remontan al año 1903, utilizando animales pequeños como perros y gatos, para luego preparar extractos pancreáticos con animales mayores como equinos y bovinos, el cual era administrado a perros pancreatomizados. En el año 1905 administra por vía endovenosa este extracto que logra disminuir la glicemia y la glucosuria en forma temporal en estos perros.

Su casuística de pacientes con diabetes mellitus tratados con este extracto fue sólo de ocho, quienes mostraron también una mejoría temporal, sobre todo mejorando



glucosuria y cetonuria. Sin embargo, aparecen efectos secundarios como hiperpirexia que hacen suspender las pruebas clínicas.

En el año 1912, Zuelzer realiza un acuerdo con los laboratorios Hoechst para la comercialización del extracto, el cual no da resultado y es a través de otro laboratorio (Hoffmann La Roche) quien junto al experimentado químico Camille Reuter, logran un extracto sumamente activo que llega a producir severas hipoglicemias con convulsiones en los perros de experimentación. Zuelzer llamó a este producto “Acomatol” el cual finalmente no dio los resultados esperados.

Años después, cuando Bantín obtiene el premio Nobel en 1923, Zuelzer publica sus resultados en diversas revistas, reclamando su prioridad en el descubrimiento de la insulina.

**Dr. Francisco Pérez**  
Editor



## Comentarios de Literatura Destacada

## Artículo

**Maternally Administered Cyclic Glycine-Proline Increases Insulin-Like Growth Factor-1 Bioavailability and Novelty Recognition in Developing Offspring.** Gagandeep Singh-Mallah, Kuljeet Singh, Christopher D. McMahon, Paul Harris, Margaret A. Brimble, Eric Thorstensen, and Jian Guan. *Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, School of Medical Sciences, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, 85 Park Road, Grafton, 1142 Auckland, New Zealand.* *Endocrinology* 2016; 157 (8): 3130-3139.

La homeostasis de IGF-I es esencial para el metabolismo, desarrollo y supervivencia en mamíferos. Un aumento en IGF-I se asocia a sobrecrecimiento (gigantismo, acromegalia, tumores) una baja talla y mala recuperación de heridas entre otras. Estudios previos han mostrado que la Prolina-Glicina cíclica (cGP), metabolito endógeno de IGF-I, normalizaría la función de IGF-I, mejorando el daño provocado por una isquemia cerebral. Recientemente se ha planteado la importancia de IGF-I en el desarrollo y maduración cerebral postnatal, lo que tendría un marcado impacto en el comportamiento cognitivo. Los autores del presente trabajo se proponen investigar la presencia y los cambios en las concentraciones endógenas de cGP en relación a las concentraciones de IGF-I e IGFBP-3 en leche y plasma sanguíneo durante la lactancia y el desarrollo postnatal en ratas. Además, estudian el paso de la madre a la cría y la farmacodinamia de la administración materna de cGP durante la lactancia.

El IGF-I tiene un importante rol en el desarrollo postnatal en mamíferos, incluyendo el desarrollo postnatal en roedores y humanos. Es sabido IGF-I se puede unir a proteínas (IGFBPs/ALS) las cuales modulan las acciones de este péptido aumentando su vida media y determinando la bioactividad neta de IGF-I. Se ha reportado que IGF-I en su forma libre puede ser enzimáticamente metabolizado a nivel del N-terminal en des-(1-3) IGF-I y glicina-prolina-glutamato (GPE). Este GPE es inestable y es rápidamente metabolizado a glicina-prolina cíclica (cGP). Al igual que IGF-I se ha sugerido una acción neuroprotectora para cGP y si bien la acción de IGF-I se ha asociado a su interacción con su receptor (IGF-IR), el modo de acción de cGP no se encuentra completamente comprendida, si bien es cierto se ha sugerido cGT competiría con IGF-I por la unión a IGFBP-3 lo que favorecería la biodisponibilidad de IGF-I (IGF-I libre), lo cual explicaría el efecto neuro-

protector observado al administrar localmente cGP (similar a lo observado con IGF-I).

La mejora en el desarrollo postnatal del cerebro puede tener efectos a largo plazo en la funcionalidad cerebral, lo cual podría asociarse con beneficios en el comportamiento cognitivo en mamíferos. Es así, que los autores del presente trabajo se plantean estudiar si cGP se encuentra presente en leche materna y si cambios en las concentraciones maternas durante la lactancia tienen un impacto en las conductas cognitivas de las crías. Para realizar esto los autores utilizan pruebas que permitan por ejemplo evaluar memoria de reconocimiento (*Nobel object recognition test*, NORT), además se aseguran de controlar posibles factores confundentes de la capacidad de memoria y aprendizaje como podrían ser la actividad locomotora y la ansiedad en estos animales. Para este estudio se utilizaron ratas hembras preñadas Sprague Dawley a las cuales se las suplementó oralmente con cGP (3 mg/kilo de peso corporal) disuelto en el agua de bebida (usando una cantidad equivalente de solución salina como control). Al día 23 los animales (16 por cada grupo) fueron destetados. Los tests de comportamiento fueron realizados en el período de adolescencia, los días 35 (actividad locomotora), 36-38 (NORT) y 39 (ansiedad). Se obtuvieron muestras de leche entre los días 7-23 postnatal y de sangre el día 23 y 82. Las concentraciones de cGP en leche y plasma sanguíneo fueron realizadas por HPLC/MS y las de IGF-I e IGFBP-3 en plasma por ELISA. Mayores concentraciones de cGP endógeno fueron encontradas en adolescencia (día 23) y adultos jóvenes (día 82) en comparación a las encontradas en las madres (> 100 días). Las concentraciones de cGP encontradas en la sangre de las crías cuyas madres fueron suplementadas durante la lactancia se encontraron 2,5 veces más altas al día 23 (respecto a las no suplementadas), sin embargo, al día 82 no se encontraron diferencias con las no suplementadas. Las concentraciones endógenas de cGP aumentan hasta 6 veces durante el peak de la lactancia (días 10-15). Se observó un aumento importante en las concentraciones de cGP en leche después de la administración de cGP (80-100 veces) en los días 10-15 de lactancia.

Con el propósito de comprender la relación entre IGF-I y cGP calcularon la razón cGP/IGF-I como medida de biodisponibilidad, encontrando que las concentraciones plasmáticas de IGF-I eran menores al día 23 de vida (en comparación a las de las madres y de los adultos jóvenes); sin embargo, debido a las mayores concentraciones de cGP a esta edad, la razón cGP/IGF-I fue mayor en estos animales. Similarmente, las concentraciones plasmáticas de IGFBP-3 fueron menores al día 23 en comparación a las de las madres y de los adultos jóvenes.

El test de comportamiento NORT, buscó evaluar el tiempo gastado en explorar un objeto familiar (al cual vieron durante 2 días en tandas de 5/día) y un objeto (colocado

## Comentarios de Literatura Destacada

al tercer día) mostró que si bien el tiempo total de exploración de los dos objetos no varió, sí se observó un aumento en la razón del tiempo de exploración del objeto nuevo/familiar en los animales cuyas madres fueron suplementadas con cGT durante la lactancia en comparación a los controles. El análisis de los test de ansiedad y de actividad locomotora no mostró diferencias entre los dos grupos sugiriendo que las diferencias encontradas en NORT fue debido fundamentalmente a la suplementación con cGT.

En resumen, este trabajo muestra que cGT se encuentra normalmente en el período de lactancia tanto en plasma sanguíneo como en leche, particularmente entre los días 10-15. En términos del desarrollo cerebral los días 23 y 82 en la rata son comparables con la infancia y adolescencia en humanos, por lo tanto, las mayores concentraciones de cGT encontradas en este período sugieren un rol específico de cGP durante el desarrollo postnatal. Es sabido que durante la infancia las concentraciones son bajas en humanos, similar situación a lo encontrada en ratas; es por esto que la mayor razón molar cGT/IGF-I encontrada en plasma durante la infancia podría ser una respuesta autocrina a las bajas concentraciones de IGF-I para aumentar su biodisponibilidad lo cual es esencial para asegurar un buen crecimiento y desarrollo postnatal.

La suplementación materna de CGT llevó a un incremento de hasta 100 veces las concentraciones en leche. La eficacia de la transferencia materna de cGP a través de la leche fue probada través del test de reconocimiento de objetos nuevos (NORT). Las ratas adolescentes cuyas madres fueron suplementadas con cGT, dedicaron más tiempo para explorar el nuevo objeto con respecto a las ratas controles, lo cual no se debió a cambios en la actividad locomotora o en la ansiedad de los animales.

Este es el primer estudio que muestra que cGP (metabolito de IGF-I) es un péptido endógeno que se encuentra presente tanto en leche como en sangre en ratas durante el período posnatal y que podría estar implicado en un aumento de la biodisponibilidad de IGF-I durante la infancia; además, la suplementación oral con cGP en madres, durante la lactancia, ofrece una vía de administración natural y efectiva para mejorar cualidades cognitivas, como el reconocimiento de objetos nuevos por parte de las crías.

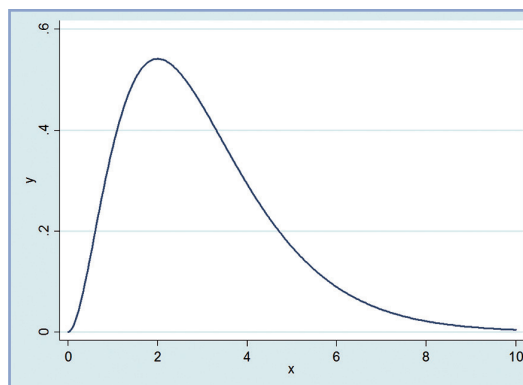
### Análisis Estadístico

Si bien, desde el punto de vista estadístico el trabajo está bien analizado, pues para comparar una respuesta continua entre varios grupos y tradicionalmente para este propósito se usa el test ANOVA, no es menos cierto que se confía mucho en la robustez del mismo (es decir, relajando los supuestos, aún los resultados del test son aceptables). Quienes toman conciencia de este postulado, usan en subsidio un test no paramétrico (tradicionalmente el test de Kruskal-Wallis), sin embargo, no es muy difundido el

hecho de que los test no paramétricos son menos potentes que los test paramétricos: esto es, que necesitan más tamaño de muestra para detectar las diferencias significativas. Dicho esto podría pensarse que todo debería analizarse con el test ANOVA tradicional, el que supone que las respuestas a comparar deben seguir una distribución Gaussiana (Normal) y si esto no ocurre, comienza el tortuoso camino de transformar la respuesta mediante logaritmos, raíces cuadradas u otras funciones, y con ello, corriendo el serio riesgo de no poder interpretar las respuestas e incluso no acertando a la transformación adecuada que permita acercarnos a la feliz distribución normal.

Sin embargo, la estadística actual ofrece salidas paramétricas potentes, para estimar test ANOVA basados en otras distribuciones de probabilidades, que se adecúen a las respuestas a analizar, este propósito se consigue mediante los Modelos Lineales Generalizados (GLM), los que permiten calcular la significación estadística (p-values) entre valores medios de distribuciones distintas a la gaussiana.

Particularmente, las hormonas y en este artículo la IGF-I, siguen distribuciones positivas y por ende con un sesgo (cola más larga) hacia la derecha, como lo muestra la siguiente figura:



La distribución de probabilidades que ajusta bien a este tipo de forma se llama la Distribución Gamma, por lo tanto, un análisis innovador para este tipo de problemas es proponer un test ANOVA (diferencia de medias entre varios grupos) basado en esta distribución de probabilidades. Los GLM están implementados en todos los programas estadísticos de buen nivel, tales como SAS o STATA.

**Germán Iñiguez Vila<sup>1</sup>, Gabriel Cavada Ch.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Jefe de Laboratorio de Endocrinología Infantil. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina. Universidad de los Andes y Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.



## Calendario Cursos y Congresos

### XXVII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 de noviembre de 2016

Lugar: Enjuy Coquimbo, Chile.

Secretaria Ejecutiva: Dra. Cecilia Vargas

### Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

## Instrucciones a los autores

### Alcance y política editorial

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

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

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

### Forma y preparación de manuscritos

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

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

Al pie de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras.

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a [revendo-diab@soched.cl](mailto:revendo-diab@soched.cl) en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

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

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

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

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

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

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

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

### 3.2 Resumen

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

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

### 3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atingentes y relacionadas a su propio estudio.

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

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

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, 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.

## Instrucciones a los autores

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

### 3.7 Agradecimientos

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

### 3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «*et al.*». Limite la puntuación a comas que separen los 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, Léppez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 359-364.

- b) Para Capítulos de Libros.

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

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

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

### 3.10 Figuras

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

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

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o WordPerfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos 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, explique 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](http://www.icmje.org), cuya versión en español se puede obtener en [www.soched.cl](http://www.soched.cl). El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

## Guía de exigencias para los manuscritos

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

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

---

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

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

## Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_

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

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

### Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

|       |       |
|-------|-------|
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |
| _____ | _____ |

Envío de manuscritos:

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



# Abreviaturas

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

| Término   | Abreviatura<br>o Sigla | Término                                       | Abreviatura<br>o Sigla |
|---|------------------------|---|------------------------|
| Ácido desoxi-ribonucleico                       | DNA                    | Hora  | h                      |
| Ácido ribonucleico                              | RNA                    | Hormona Antidiurética                         | ADH                    |
| Ácido 5-hidroxi-indol-acético                   | 5-HIAA                 | Hormona de Crecimiento, Somatotropina         | HC                     |
| Actividad de renina plasmática                  | PRA                    | Hormona Estimulante de Melanocitos            | MSH                    |
| Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato | AMP, ADP, ATP          | Hormona Folículo Estimulante                  | FSH                    |
| Adrenocorticotropina                            | ACTH                   | Hormona Liberadora de ACTH                    | CRH                    |
| Adrenalina, Epinefrina                          | E                      | Hormona Liberadora de Gonadotropinas          | GnRH, LHRH             |
| Análisis de Varianza                            | ANOVA                  | Hormona Liberadora de TSH                     | TRH                    |
| Anticuerpos                                     | Ac                     | Hormona Luteinizante                          | LH                     |
| Anticuerpos anti peroxidasa                     | Ac TPO                 | Hormona Paratiroidea                          | PTH                    |
| Antígeno carcino-embriionario                   | CEA                    | Hormona Liberadora de GH                      | GHRH                   |
| Calcitonina                                     | CT                     | Immunoglobulina                               | Ig                     |
| Centi- (prefijo)                                | c                      | Interferón                                    | IFN                    |
| Centímetro                                      | cm                     | Interleukina                                  | IL                     |
| Concentración de renina plasmática              | PRC                    | Intramuscular                                 | im                     |
| Cortisol  | F                      | Intravenoso                                   | iv                     |
| Corticosterona                                  | B                      | Kilo- (prefijo)                               | k                      |
| Cromatografía líquida de alta resolución        | HPLC                   | Kilogramo                                     | kg                     |
| Cuentas por minuto                              | cpm                    | Litro   | l                      |
| Cuentas por segundo                             | cps                    | Metro   | m                      |
| Curie   | Ci                     | Micro- (prefijo)                              | μ                      |
| Deci- (prefijo)                                 | d                      | Mili- (prefijo)                               | m                      |
| Dehidro Testosterona                            | DHT                    | Milímetro cúbico                              | mm <sup>3</sup>        |
| Deoxicorticosterona                             | DOC                    | Minuto  | min                    |
| Desintegraciones por minuto                     | dpm                    | Molar   | M                      |
| Desintegraciones por segundo                    | dps                    | Mole  | mol                    |
| Desviación Estándar                             | DS                     | Nano- (prefijo)                               | n                      |
| Día   | d                      | No Significativo (término estadístico)        | NS                     |
| Dopamina, Dihidroxifenilalanina                 | DOPA                   | Noradrenalina, Norepinefrina                  | NE                     |
| Ensayo inmuno enzimático en fase sólida         | ELISA                  | Número de observaciones (término estadístico) | n                      |
| Equivalente                                     | Eq                     | Osmol   | osmol                  |
| Error Estándar                                  | SE                     | Osteocalcina                                  | OC                     |
| Error Estándar de la Media                      | SEM                    | PCR por transcripción reversa                 | RT-PCR                 |
| Estradiol                                       | E2                     | Péptido Relacionado a PTH                     | PTHrP                  |
| Estríol   | 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

| <b>Término</b>                           | <b>Abreviatura o Sigla</b> | <b>Término</b>                      | <b>Abreviatura o Sigla</b> |
|--|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 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) <sub>2</sub> D2  |
| Somatostatina                            | SS                         | 1,25-dihidroxi-ergocalciferol       | 1,25 (OH) <sub>2</sub> D2  |
| Subcutáneo                               | sc                         | 1,25-dihidroxi-vitamina D3,         | 1,25 (OH) <sub>2</sub> D3  |
| Sulfato de Dehidro Epi Androsterona      | DHEA-S                     | 1,25-dihidroxi-colecalciferol       | 1,25 (OH) <sub>2</sub> D3  |
| Testosterona                             | T                          | 3,5,3'-triyodotironina              | T3                         |
| Tiroglobulina                            | Tg                         | 3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa  | rT3                        |
| Tirotropina                              | TSH                        | 3',5'-adenosina monofosfato ciclico | 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) <sub>2</sub> D3 |
| Valor Normal o de referencia             | VN                         | 24,25-dihidroxi-colecalciferol      | 24,25 (OH) <sub>2</sub> 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.

