

Editorial

SOCHED, una sociedad científica siempre amable, rigurosa en lo científico y muy activa. Mensaje de su Presidenta Francisca Ugarte P.

Artículo Original

Determinación de la ingesta de edulcorantes no azucarados en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en Chile

Verónica Samba V, Stefania Castillo, Tomás Guzmán, Javiera Collinao, Alexandra Espinoza, Krystof Bobenrieth, Sabrina Valenzuela, Lissette Duarte S.

Posturografía en pacientes diabéticos evaluados mediante Balance Rehabilitation Unit: Una mirada integral

Marcela Arias Barredo, María Victoria Figueroa Souper, Anakena Ibaceta Díaz.

Caracterización metabólica y frecuencia del polimorfismo I/D (rs4646994) del gen ACE1 en adultos con diagnóstico de diabetes de nueva aparición posterior a COVID-19

Lissette Duarte, Verónica Samba, Matías Carrasco-Cabezas, Ana Claudia Villarroel, Gladys Morales, Víctor Garrido, Francisca Salas-Pérez.

Caso Clínico

Histiocitosis de células de Langerhans con afectación hipofisaria, seguimiento endocrinológico en paciente adulto: A propósito de un caso

Bryan Acosta, Florencia Dorfman, María. M. Piñeyro.

Ética, Humanismo y Sociedad

Motivación y ternura
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Resultados clínicos en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 con diagnóstico precoz frente a tardío: Análisis del Registro DPV

Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Política editorial

Instrucciones a los autores

Editorial

SOCHED a scientific society that is always friendly, scientifically rigorous and very active. Message from its President Francisca Ugarte P.

Original Articles

Determination of non-sugar sweetener intake in adults with Type 1 Diabetes mellitus in Chile

Verónica Samba V, Stefania Castillo, Tomás Guzmán, Javiera Collinao, Alexandra Espinoza, Krystof Bobenrieth, Sabrina Valenzuela, Lissette Duarte S.

Posturography in Diabetic Patients evaluated through Balance Rehabilitation Unit: A comprehensive look

Marcela Arias Barredo, María Victoria Figueroa Souper, Anakena Ibaceta Díaz.

Metabolic characterization and frequency of ACE1 gene I/D (rs4646994) polymorphism in adults diagnosed with new-onset diabetes after COVID-19

Lissette Duarte, Verónica Samba, Matías Carrasco-Cabezas, Ana Claudia Villarroel, Gladys Morales, Víctor Garrido, Francisca Salas-Pérez.

Clinical Case

Langerhans Cell Histiocytosis with Pituitary Involvement, Endocrinological Follow-up in an Adult Patient: A Case Report

Bryan Acosta, Florencia Dorfman, María. M. Piñeyro.

Ethics, Humanism and Society

Motivation and tenderness
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature

Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes with Early Versus Late Diagnosis: Analysis from the DPV Registry.

Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Editorial policy

Instructions to authors

Endocrinología y Diabetes

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

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

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

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

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

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, a la dirección Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia Santiago.

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

Dirección Postal Revista SOCHED

Av. Las Condes 9460 of. 703
Las Condes, Santiago, Chile.
Teléfono: (56) 2 2457 4342
Fax: (56) 2 2753 5556
Email: revendodiab@soched.cl

Producción

Editora Publimpacto
Robinson Crusoe 1150 of. 904, Las Condes
Santiago de Chile
Teléfono: +56 9 7861 9516 / +56 9 5969 6286
Email: pganag@gmail.com / paulinaganap@gmail.com

Endocrinología y Diabetes

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

Co-Editor Médico

Dr. Claudio Liberman G.

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Secretaria

Srta. Jennifer Dixon Gatica

Comité Editorial Asesor

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

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

Comité Editorial Asesor Regional

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

Hospital Regional Juan Noe de Arica.
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
Facultad de Medicina. Universidad de Talca.
Facultad de Medicina. Universidad de 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 Zúbirán, D.F. México.
Dr. Juan Francisco Santibáñez Professor of Research Institute for Medical Research. University
of Belgrade. Belgrade, Serbia.

Fundada el 4 de junio de 1958
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)



Directorio 2022-2024

Presidente

Dra. Francisca Ugarte P.

Past Presidente

Dr. Germán Iñiguez V.

Vicepresidente

Dra. Claudia Campusano M.

Secretaria General

Dr. René Díaz T.

Tesorera

Dra. M. Gabriela Sanzana G.

Directores

Dra. Maite Candia S. (Representante GES)
Dra. María Pía Cid R. (Representante Área Norte)
Dra. Claudia Godoy C. (Representante Pediatría)
Dr. Francisco Guarda V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Carolina Guzmán N. (Representante Área Occidente)
Dra. Claudia Munizaga M. (Representante Área Centro-Sur)
Dra. Paulina Ormazábal L. (Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Carolina Sepúlveda R. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dr. Jesús Véliz L. (Representante Área Oriente)
Dr. Antonio Zapata P. (Representante Provincia No GES)

Invitada

Dra. Danisa Ivanovic-Zuvic S. Representante Becados

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria de la Presidencia: Sra. Ximena Quinteros F.
Teléfono : (56) 2 2223 0386 - (56) 2 2753 5555 - Fax (56) 2 2753 5556
Bernarda Morín · 488 piso 3, Providencia, Santiago – Chile
Email: soched@soched.cl
www.soched.cl

Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial

SOCHED, una sociedad científica siempre amable, rigurosa en lo científico y muy activa. Mensaje de su Presidenta
Francisca Ugarte P.

Artículo Original

Determinación de la ingesta de edulcorantes no azucarados en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en Chile
Verónica Sambra V, Stefania Castillo, Tomás Guzmán, Javiera Collinao, Alexandra Espinoza, Krystof Bobenrieth, Sabrina Valenzuela, Lissette Duarte S.

Posturografía en pacientes diabéticos evaluados mediante Balance Rehabilitation Unit: Una mirada integral
Marcela Arias Barredo, María Victoria Figueroa Souper, Anakena Ibaceta Díaz.

Caracterización metabólica y frecuencia del polimorfismo I/D (rs4646994) del gen ACE1 en adultos con diagnóstico de diabetes de nueva aparición posterior a COVID-19
Lissette Duarte, Verónica Sambra, Matías Carrasco-Cabezas, Ana Claudia Villarroel, Gladys Morales, Víctor Garrido, Francisca Salas-Pérez.

Caso Clínico

Histiocitosis de células de Langerhans con afectación hipofisaria, seguimiento endocrinológico en paciente adulto: A propósito de un caso
Bryan Acosta, Florencia Dorfman, María. M. Piñeyro.

Ética, Humanismo y Sociedad

Motivación y ternura
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada

Resultados clínicos en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 con diagnóstico precoz frente a tardío: Análisis del Registro DPV
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

Política editorial

Instrucciones a los autores

Content

115 Editorial

SOCHED a scientific society that is always friendly, scientifically rigorous and very active. Message from its President
Francisca Ugarte P.

116 Original Articles

Determination of non-sugar sweetener intake in adults with Type 1 Diabetes mellitus in Chile
Verónica Sambra V, Stefania Castillo, Tomás Guzmán, Javiera Collinao, Alexandra Espinoza, Krystof Bobenrieth, Sabrina Valenzuela, Lissette Duarte S.

124

Posturography in Diabetic Patients evaluated through Balance Rehabilitation Unit: A comprehensive look
Marcela Arias Barredo, María Victoria Figueroa Souper, Anakena Ibaceta Díaz.

130

Metabolic characterization and frequency of ACE1 gene I/D (rs4646994) polymorphism in adults diagnosed with new-onset diabetes after COVID-19
Lissette Duarte, Verónica Sambra, Matías Carrasco-Cabezas, Ana Claudia Villarroel, Gladys Morales, Víctor Garrido, Francisca Salas-Pérez.

137

Clinical Case

Langerhans Cell Histiocytosis with Pituitary Involvement, Endocrinological Follow-up in an Adult Patient: A Case Report
Bryan Acosta, Florencia Dorfman, María. M. Piñeyro.

143

Ethics, Humanism and Society

Motivation and tenderness
José Carlos Bermejo

145

Comments Outstanding Literature

Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes with Early Versus Late Diagnosis: Analysis from the DPV Registry.
Francisco Pérez B, Gabriel Cavada Ch.

147

Editorial policy

151

Instructions to authors

SOCHED, una sociedad científica siempre amable, rigurosa en lo científico y muy activa. Mensaje de su Presidenta

SOCHED a scientific society that is always friendly, scientifically rigorous and very active. Message from its President

Al ir terminando mi período como presidente de SOCHED, quisiera compartir con ustedes algunas reflexiones respecto de nuestra sociedad, del significado de pertenecer a esta sociedad científica, de lo que la caracterizan y algunos desafíos y logros de estos años.

Sin duda, pertenecer y participar en SOCHED, tiene profundas implicancias en nuestro desarrollo profesional. Por una parte, a través de sus cursos y congresos, tenemos la oportunidad desde la etapa de formación, de aumentar nuestro conocimiento gracias al nivel de expositores nacionales y extranjeros en las distintas áreas de la endocrinología y diabetes, que con gran generosidad nos muestran los avances e innovaciones. Por otra parte, y tal vez el aporte más relevante, es la oportunidad de compartir con quienes están en el quehacer propio de cada una de las especialidades; una plataforma única a nivel nacional para dar a conocer nuestro trabajo y así colaborar al conocimiento de otros, establecer redes de colaboración tanto en el área clínica como de investigación. Personalmente agradezco a quienes con tanta visión formaron la sociedad y a todos los que han aportado a su desarrollado manteniendo el espíritu que la caracteriza: amable, rigurosa en lo científico y muy activa.

Uno de los más importantes trabajos realizados en este período, ha sido llevar a cabo la revisión y actualización de los Estatutos SOCHED, con el fin de que se ajusten mejor a la realidad actual y a los desafíos dado los cambios que han habido desde el año 1958 en que se fundó la sociedad, el año 1984 en que SOCHED obtuvo su personalidad jurídica y se redactaron los estatutos y el día de hoy, en que nuevos desafíos se presentan para el desarrollo de la Endocrinología y Diabetes. Se realizaron 2 jornadas de trabajo en la que participaron más de 40 socios, entre ellos expresidentes, socios honorarios, directores, presidentes de comités y de grupos de trabajo, así como socios titulares de las distintas áreas y especialidades de SOCHED. En éstas se hizo una revisión de la Misión, Visión y en forma especial de la estructura organizacional, de las categorías de socios y los requisitos para cada una, considerando también los beneficios asociados a éstas. Con nuestros abogados, hemos trabajado en la consolidación de una propuesta de nuevos estatutos, en base de las sugerencias y acuerdos tomados en las jornadas y con la aprobación del Directorio; propuesta que se dará a conocer los socios, en el XXXV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, en Puerto Varas; para posteriormente citar a una Asamblea Extraordinaria y someter a votación la propuesta.

En estos 2 años SOCHED ha mantenido su compromiso con la Educación Continua, uno de los pilares de su misión. Posterior al período de pandemia y confinamiento pudimos volver a la presencialidad y reencontrarnos en nuestro XXXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes en la ciudad de Viña del Mar en noviembre de 2023, que contó con 7 invitados extranjeros y 60 nacionales, casi 600 asistentes presenciales y 170 virtuales. Se realizaron tres cursos para especialistas en modalidad híbrida, todos con invitados extranjeros y muy buena asistencia: El 1er Curso de Enfermedades Ósea Metabólica, el 2º Curso de Endocrinología y Oncología Suprarrenal y el Curso de Enfermedades Endocrinas en la Embarazada y Recién Nacido, todos con un enfoque que abarca todas las etapas de la vida. Esta modalidad de cursos ha enriquecido la interacción entre endocrinólogos, diabetólogos y otros especialistas afines a los temas tratados, tanto de adultos como pediátricos, lo que sin duda tiene un importante impacto en la etapa de transición y la continuidad del manejo de los pacientes. En 2023 se realizó también el X Curso de Endocrinología y Diabetes del Niño al Adulto, que tuvo excelente asistencia de médicos no especialistas.

¡SOCHED ya tiene casa propia!

Otro hito importante fue que en marzo de este año nos cambiamos nuestra nueva sede. Desde el año 2004 SOCHED junto a otras sociedades médicas, mantuvo sus oficinas en la sede de la Sociedad Médica de Santiago y estamos muy agradecidos por el tiempo que nos acogieron y que nos permitió crecer y consolidarnos. Desde el tiempo de la pandemia, las oficinas dejaron prácticamente de ocuparse y el Directorio aprobó la idea de comprar una sede propia que estuviera ubicada en un lugar más accesible y seguro. Después de una búsqueda exhaustiva, en la Asamblea General Extraordinaria realizada en enero de 2024, se aprobó la compra de la oficina 703, estacionamiento y bodega, en un moderno edificio en Av. Las Condes 6490. La solidez económica de SOCHED, nos permitió con responsabilidad y tranquilidad hacer esta inversión, que además aumentará el valor del patrimonio de nuestra sociedad.

Sólo me queda agradecer la confianza que ha depositado SOCHED al encargarme presidir esta querida sociedad, por mi parte agradezco a tantos socios que, con generosidad y responsabilidad, han trabajado para que SOCHED siga creciendo y desarrollando su misión como sociedad científica, manteniendo una presencia importante ante el MINSAL, en asociaciones médicas como CONACEM, ASOCIMED, Sociedad Médica de Santiago y ante otras sociedades internacionales; congregando a especialistas y otros profesionales que juntos aportan al conocimiento, la docencia y la práctica clínica.

SOCHED es una gran sociedad, que ha mantenido el buen espíritu de colaboración entre sus miembros y espero que las nuevas generaciones valoren lo que sembraron tantos antes que nosotros y que con entusiasmo y sabiduría continúen desarrollando la misión de SOCHED.

Dra. Francisca Ugarte P.
Presidenta 2023-2024

ARTÍCULO ORIGINAL

Determination of non-sugar sweetener intake in adults with Type 1 Diabetes mellitus in Chile

Verónica Samba V^{1,6}, Stefania Castillo², Tomás Guzmán², Javiera Collinao², Alexandra Espinoza², Krystof Bobenrieth³, Sabrina Valenzuela², Lissette Duarte S^{1,4,5*}.

Determinación de la ingesta de edulcorantes no azucarados en adultos con diabetes mellitus tipo 1 en Chile

Abstract: Introduction: Type 1 diabetes mellitus (T1D) treatment aims for glycemic control through insulin therapy, carbohydrate intake, and physical activity. Non-sugar sweeteners (NSS) are used to reduce sugar consumption and weight control. It is unlikely that children with type 1 diabetes exceed the acceptable daily intake (ADI) for different NSS, but it is not known what happens to the NSS intake of adults with T1D in Chile. Objective: To estimate the consumption of non-sugar sweeteners (NSS), considering the proportion of users, the intake level relative to the ADI, and the differences in intake according to sex in a sample of adults with T1D in Chile. Methods: In this descriptive study, 32 adults diagnosed with T1D were recruited. NSS consumption was assessed via a Food Frequency Questionnaire. Statistical analysis included t-tests, Mann-Whitney U, and Fisher's exact tests. Results: All individuals consumed NSS. Sucralose, steviol glycosides, acesulfame K, and aspartame were NSS most frequently consumed. Although the average daily NSS intake was 241.4 mg, within acceptable limits. Steviol glycosides had the highest percentage of acceptable daily intake (9.9%). Beverages were the primary sources of NSS, contributing 91% of acesulfame K, 86% of aspartame, and 29% of sucralose consumed during the day. High NSS consumers had a higher obesity proportion, while low consumers had more overweight individuals. Conclusions: This study reveals widespread NSS consumption in adults with T1D, emphasizing the need for continued research and monitoring to understand the long-term implications of NSS use in this population. Keywords: Acceptable daily intake; Acesulfame K; Aspartame; Non-sugar sweeteners; Steviol glycosides; Type 1 diabetes mellitus.

Resumen: Introducción: El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) busca el control glucémico a través de la terapia con insulina, la ingesta de carbohidratos y la actividad física. Los edulcorantes no azucarados (ENA) se utilizan para reducir el consumo de azúcar y el control del peso corporal. Hay pocas posibilidades de que los niños con diabetes tipo 1 excedan la ingesta diaria aceptable (IDA) de los diferentes ENA, pero no se sabe que ocurre con la ingesta de ENA de los adultos con DM1 en Chile. Objetivo: Estimar el consumo de ENA, considerando la proporción de usuarios, el nivel de ingesta relativo a la IDA y las diferencias en la ingesta según el sexo en una muestra de adultos con DM1 en Chile. Métodos: En este estudio descriptivo se reclutaron 32 adultos diagnosticados con DM1. El

1. Department of Nutrition. Faculty of Medicine. University of Chile. Santiago, Chile.
2. Student. School of Nutrition and Dietetics. Faculty of Medicine. University of Chile. Santiago, Chile.
3. Student. School of Medicine. Faculty of Medicine. University of Chile. Santiago, Chile.
4. Santa Maria Clinic. Santiago, Chile.
5. PhD, Nutritionist from the University of Chile. Santiago, Chile.
6. Msc, Nutritionist University of Chile. Santiago, Chile.

*Correspondence: Lissette Duarte S. / lissette.duarte@uchile.cl. Department of Nutrition. Faculty of Medicine. University of Chile. Independencia 1027. Santiago, Chile.

Source of financial support: Financing. Chilean Society of Endocrinology and Diabetes, SOCHED Project N° 2019-04, "Effect of intake a breakfast with and without sweeteners (stevia and sucralose) on the postprandial glycemic response and the sensation of appetite – satiety, in subjects with type1: controlled clinical trial" (Code of approval of the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Chile: 147-2019, minutes No. 150).

Conflict of interest: The authors do not declare a conflict of interest.

Received: 30-07-2024.
Accepted: 02-09-2024.

consumo de ENA se evaluó mediante un Cuestionario de Frecuencia Alimentaria. El análisis estadístico incluyó pruebas t, U de Mann-Whitney y exacta de Fisher. Resultados: Todos los individuos consumieron ENA. Sucralosa, glucósidos de esteviol, acesulfame K y aspartame fueron los ENA más frecuentemente consumidos. Aunque la ingesta diaria promedio de ENA fue de 241.4 mg, se mantuvo dentro de los límites aceptables. Los glucósidos de esteviol presentaron el mayor porcentaje de ingesta diaria aceptable (9.9%). Las bebidas fueron las principales fuentes de ENA, contribuyendo con el 91% del acesulfame K, el 86% del aspartame y el 29% de la sucralosa consumidos durante el día. Los altos consumidores de ENA presentaban una mayor proporción de obesidad, mientras que los bajos consumidores tenían más individuos con sobrepeso. Conclusiones: Este estudio revela un consumo generalizado de ENA en individuos adultos con DM1, enfatizando la necesidad de continuar la investigación y la monitorización para comprender las implicaciones a largo plazo del uso de ENA en esta población. Palabras clave: Acesulfamo K; Aspartamo; Diabetes mellitus tipo 1; Edulcorantes no azucarados; Glucósidos de esteviol; Ingesta diaria aceptable; Sucralosa.

Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1D) is caused by destruction of beta cells in the pancreas, leading to an absolute insulin deficiency¹. It is primarily diagnosed in children and adolescents but can occur in any age group¹. The International Diabetes Federation (IDF) estimates that around the world, 537 million adults live with diabetes, of which 32 million are in South and Central America². In Chile, according to the latest national health survey (2016-2017), the prevalence of people with suspected diabetes was 12.3%³. In addition, a recent study indicated that the incidence of T1D in the Chilean population under 20 years of age increased from 9.18 per 100,000 inhabitants in 2010 to 13.3 per 100,000 inhabitants in 2019⁴.

Treating people with T1D aims to maintain glycemic levels within adequate ranges, which requires management through insulin therapy, adequate carbohydrate intake (CHO), and physical activity⁵. One of the strategies currently used to reduce sugar consumption has been the incorporation of non-sugar sweeteners (NSS), which confer an increase in sweetness without providing calories or CHO⁶. Indeed, the ADA (American Diabetes Association) states that the use of NSS may have the potential to reduce calorie and CHO intake if caloric sweeteners (sugar) are substituted for NSS and are not offset by additional calorie intake from other food sources⁷. The Chilean Food Sanitary Regulation (RSA) has authorized its use only in foods for weight control regimes, free, low, or reduced in sugars, calories, and fat⁸. In addition, the RSA establishes acesulfame potassium, aspartame, cyclamic acid, and saccharin (its sodium, potassium, and calcium salts), sucralose, alitame, neotame, and steviol glycosides as NSS. Following the implementation of the Nutrition Labeling Law in Chile in 2016, the food industry

incorporated more NSS to avoid the “high sugars” label⁹. This resulted in several products that should have been labeled as “high in sugars” being reformulated, including NSS, to maintain the sweetness of foods^{10,11}.

A recent review reported that in Latin America, 70% of people are consumers of products with NSS, with Chile being one of the countries with the highest consumption¹². This phenomenon could represent an emerging problem due to the large amount of NSS-containing foods available in the Chilean market and the possible implications at the metabolic level derived from high exposure to NSS¹³.

On the other hand, the World Health Organization (WHO) recently advised against using NSS for weight management and preventing non-communicable diseases, although this advice is based on studies that focus on NSS consumption ADI and exclude individuals with pre-existing diabetes¹⁴.

Current studies investigating whether NSS intake exceeds the ADI in different populations show conflicting results^{15,16,17}. In this regard, some studies in other countries suggest that T1D people do not exceed the ADI of NSS. In particular, it has been reported that the 97.5th percentile of intakes usually remains between 2% and 4% of the ADI in the T1D population^{18,19}. In contrast, children with T1D have been shown to exceed the ADI for acesulfame-K, cyclamate, and steviol glycosides among consumers with higher exposure to NSS through their diet¹⁹. Additionally, a study in a Chilean population showed that 25% of children with T1D and 5.2% of adults with Type 2 diabetes mellitus (T2D) exceeded the ADI for saccharin. Still, no data were reported for the adult population with T1D²⁰.

Considering that in Chile, no studies examine the consumption of NSS in the adult population with T1D, and taking into account

ARTÍCULO ORIGINAL

that the consumption of NSS is growing at a constant rate, this study aims to estimate the consumption of NSS, considering the proportion of users, the intake level relative to the ADI, and the differences in intake according to sex in a sample of adults with T1D in Chile.

Subjects and methods

This study evaluated 32 adult subjects with T1D: 13 individuals using an intensified regimen (multiple insulin injections) and 19 individuals using an insulin pump were studied. Recruitment took place through social media channels and interpersonal networks associated with the university facilities of the University of Chile in Santiago, Chile. This study received approval from the Faculty of Medicine Ethics Committee at the University of Chile (approval code project 147-2019, file N°150). All subjects provided signed informed consent before entering the study, during which they were briefed on the research's purpose, the voluntary nature of participation, and the confidentiality of their data.

Determination of Nutritional Status

Body weight was recorded using a SECA® model 767 digital scale (precision of 0.1 kg), and height was measured with a stadiometer attached to the scale (precision of 0.1 cm). Measurements were taken with subjects barefoot, weight evenly distributed, and in light clothing. The obtained data were used to calculate the body mass index ($BMI = \text{weight (kg)}/\text{height (m}^2\text{)}$) using standardized methods²¹.

Consumption of non-sugar sweeteners

Detailed estimation of exposure to food additives, including NSS, was obtained by collecting and analyzing qualitative and quantitative data. A Food Frequency Questionnaire (FFQ) was conducted, where individuals were prompted to recall their intake over one month. This survey gathered the dietary patterns of specific foods consumed by the individuals. It enabled the assessment of the frequency of consumption, focusing on foods containing added NSS and discretionary sweetener intake. The qualitative and quantitative composition of food additives and NSS was determined using a database published in a previous study¹¹ with updated data after the final implementation of the nutritional labeling law in Chile. This methodology allowed the assessment of the consumption of the following food additives and NSS, which are approved in the food health regulation in Chile, regulated in article 146²². In addition to the regulation, the food additive d-tagatose was considered.

Food Sampling:

A sample set containing photos of 815 foods containing NSS available in the Chilean market was used. This set is categorized by food groups to facilitate quick identification¹¹.

Survey FFQ Administration:

Conducted by a nutritionist, and data entry was performed by trained personnel affiliated with the University of Chile. The FFQ data was collected through in-person interviews.

A visual guide comprising a comprehensive photographic atlas categorizing NSS-containing products into various food groups was presented to the individuals. They were then asked to specify their typical frequency of consuming each item. Subsequently, individuals provided information on serving sizes using household units of measurement. The daily intake of each NSS was computed as follows: Daily NSS Intake (mg/day) = [Number of daily servings × Monthly frequency of intake × Serving size (g or mL) × Concentration of each NSS in the food matrix (mg/100 g)] / 30. The daily intake per kilogram of body weight for each NSS was determined by dividing the previously calculated daily intake by the body weight (mg/kg bw).

Permissible Daily Intake of NSS Analyzed

The ADI for each patient was calculated based on the ranges established by the RSA for each NSS, always using the upper limit of each range. The percentage of ADI covered by each NSS was determined by dividing the actual daily intake by the calculated ADI multiplied by 100. The ranges used were: Sucralose: 15 mg/kg, Saccharin: 5 mg/kg, Acesulfame K: 15 mg/kg, Cyclamate: 7 mg/kg, Stevia: 4 mg/kg, Aspartame: 40 mg/kg^{22,23}.

Statistical Analysis

The statistical analyses were conducted using SPSS version 20 (IBM SPSS Statistics, USA). Data normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are presented as mean ± SD; however, since it was determined that some constant variables did not follow a normal distribution, they are reported as medians and percentiles 25-75, while categorical variables are expressed as frequencies and percentages. We described the daily intake of NSS (mg/day) and the daily NSS intake per kilogram of body weight per consumer, comparing them with the ADI of NSS defined by the European Food Safety Authority (EFSA).

General characteristics, NSS daily consumption (mg/d), and percentage of ADI of NSS were evaluated by sex category and compared using the Student's t-test for independent samples or Mann-Whitney U. For each NSS, participants were categorized into two groups: low consumers and high consumers (Categories of consumption were defined as lower consumers, and higher consumers separated by the sex-specific median among consumers of 280.35 mg/day in men and 222.75 mg/day in women). This criterion was used since it was the same one applied by Debras, et al²⁴. Nutritional status classification was assessed for the overall population and by category of total NSS intake, and for each specific NSS, comparisons were made using Fisher's exact test (χ^2) for categorical variables, respectively. A 0.05 (two-tailed) significance level was considered statistically significant for all analyses.

Results

Thirty-two individuals participated in this study, of which 56.3% were women and 43.7% were men. The sociodemographic characteristics of the individuals are shown in Table 1. 50% had a normal nutritional status, 28.1% were overweight, and 21.8%

were obese. No significant differences were observed between the groups regarding age, BMI, HbA1c (%), HbA1c mmol/l, and years since the onset of diabetes. However, differences were noted in weight and height. 75% of the subjects had an HbA1c within the therapeutic goal, and only 25% had an HbA1c above 7.5%.

Regarding the individual and total daily consumption of at least one food with NSS (Table 2), it was observed that all subjects (100%) consumed at least one food with NSS. Ingestion of saccharin and cyclamate was not reported. 100% of the individuals consumed steviol glycosides, and 96.8% consumed sucralose. Women consumed 1.5 times more steviol glycosides than men, and men consumed 1.3 times more aspartame than women. In total, subjects consumed 241.4 mg/d of NSS. There were no significant differences between men and women in terms of daily consumption of each NSS (Table 2).

Table 3 illustrates the percentage of acceptable daily intake for each NSS. Steviol glycosides showed the highest rate, with an overall median of 9.9%, indicating that individuals achieved approximately 10% of the ADI for this specific NSS. Although none of the subjects studied exceeded the ADI for any of the NSS, the maximum percentage of ADI reached for stevia was 67.9%, 25.8% for acesulfame K, 17.7% for sucralose, and 13.1% for aspartame.

The contribution of each NSS to the total intake of individuals with T1D is seen in Figure 1, where 41% of NSS intake came from aspartame, followed by 25% from acesulfame K, 21% from sucralose, and 13% from steviol glycosides. Regarding the primary food sources responsible for the consumption of each NSS represented in Figure 2, we observed that beverages were the main contributors to the consumption of aspartame, acesulfame K, and sucralose and represented 91%, 86%, and 29% of the intake of acesulfame K, aspartame and sucralose, respectively. Sucralose intake came mainly from beverages,

dairy products, and cereals, representing 29%, 22%, and 22% of the total sucralose consumed from food. Furthermore, dairy products were the main contributors to the consumption of steviol glycosides, providing 36% of this NSS. Sweeteners and candy/desserts were the second and third contributors to the consumption of steviol glycosides, contributing 23% and 20%, respectively. NSS comes in granules, tablets, or liquid form; 90.6% (n= 29) of the 32 participants consume them, of which 62.5% (n= 20) consume 2 different ones. 66.6% is in liquid form, highlighting the intake of liquid sucralose and stevia in 87.5% (n= 28) of individuals with T1D. Finally, both NSS low and high consumers exhibit an equivalent number of individuals with a normal nutritional status. Nevertheless, when compared to low consumers, those with high consumption display a greater proportion of individuals classified as obese according to BMI, whereas low consumers show a higher proportion of individuals classified as overweight, as depicted in Figure 3.

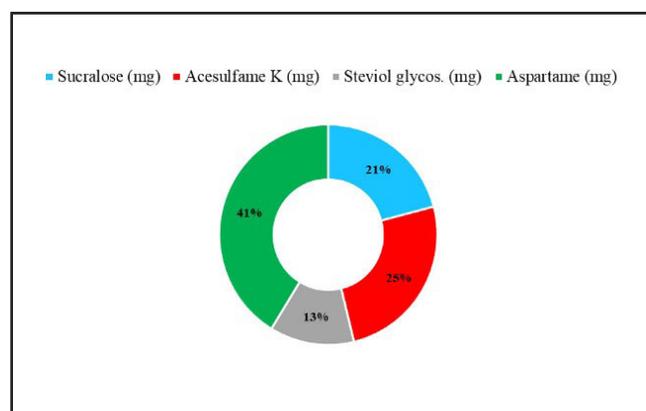


Figure 1: Contribution of each NSS to total intake.

Table 1. Sociodemographic characteristics.

	Total n= 32	Male n= 14	Female n= 18	P-value ¹
Characteristics				
Year	32.6 ± 7.00	34.2 ± 7.00	31.3 ± 7.00	0.247
Weight	73.0 ± 12.3	79.2 ± 9.50	69.0 ± 12.5	0.017
Height, m	1.68 ± 0.10	1.77 ± 0.050	1.61 ± 0.060	0.000
BMI, kg/m ²	25.4 (22.7 – 28.7)	24.4 (23.2 – 26.3)	26.1 (22.1 – 30.4)	0.512
HbA1c (%)	7.1 (6.6 – 7.7)	6.8 (6.7 – 7.2)	7.3 (6.6 – 7.6)	0.319
HbA1c mmol/l	46.9 ± 3.10	46.6 ± 3.40	47.1 ± 3.00	0.528
Years of diabetes	15.6 ± 8.90	18.8 ± 10.2	13.2 ± 7.40	0.082

Data are expressed as means ± SD or as median (25th-75th percentile) values. ¹Data were analyzed using the Student's t-test or Mann-Whitney U. *Significant main effect of sex, p<0.05.

ARTÍCULO ORIGINAL

Table 2. NSS daily consumption (mg/d) by sex.

NSS Type (number of subjects consuming the NSS; percentage of the persons consuming)	Total mg/d (n= 32)	Male mg/d (n= 14)	Female mg/d (n= 18)	p-value¹
Acesulfame K (n= 27; 84.3%)	50.5 (6.70–110)	50.5 (12.4–106)	57.6 (9.50–106)	0.779
Aspartame (n= 29;90.6%)	103 (26.4–175)	110 (55.5–230)	85.6 (24.4–145)	0.319
Sucralose (n= 31;96.8%)	42.6 (22.5–76.3)	43.1 (26.3–107)	42.4 (25.7–69.0)	0.639
Steviol glycosides (n= 32;100%)	24.7 (8.2–47.2)	18.0 (7.2–37.6)	26.8 (13.7–46.3)	0.464
Total NSSs (n= 32;100%)	241.4 (119.3–396.3)	280.3 (135.5–399.1)	222.7 (97.6–375.4)	0.442

Values are n (%) unless stated otherwise. The median and 25th and 75th percentiles are based on consumers¹. Data were analyzed using the Mann-Whitney U test. ¹Significant main effect of sex, p<0.05.

Table 3. Percentage of ADI for each NSS by sex.

NSS Type (number of subjects consuming the NSS)	% Acceptable daily intake total	Male (n= 14)	Female (n= 18)	p-value¹
Acesulfame K (n= 27)	5.2 (0.7 – 10.1)	4.1 (1.0 – 9.8)	6.1 (1.4 – 9.3)	0.866
Aspartame (n= 29)	3.0 (1.0 – 6.0)	3.3 (1.8 – 7.4)	3.4 (0.9 – 5.6)	0.419
Sucralose (n= 31)	4.6 (2.2 – 7.8)	4.2 (2.3 – 7.7)	3.8 (2.5 – 7.5)	0.955
Steviol glycosides (n= 32)	9.9 (2.8 – 13.7)	5.6 (2.3 – 7.1)	10.1 (4.0 – 16.7)	0.301

The median and 25th and 75th percentiles for % acceptable daily intake. ¹Data were analyzed using the Mann-Whitney U test. ^{*}Significant main effect of sex, p<0.05.

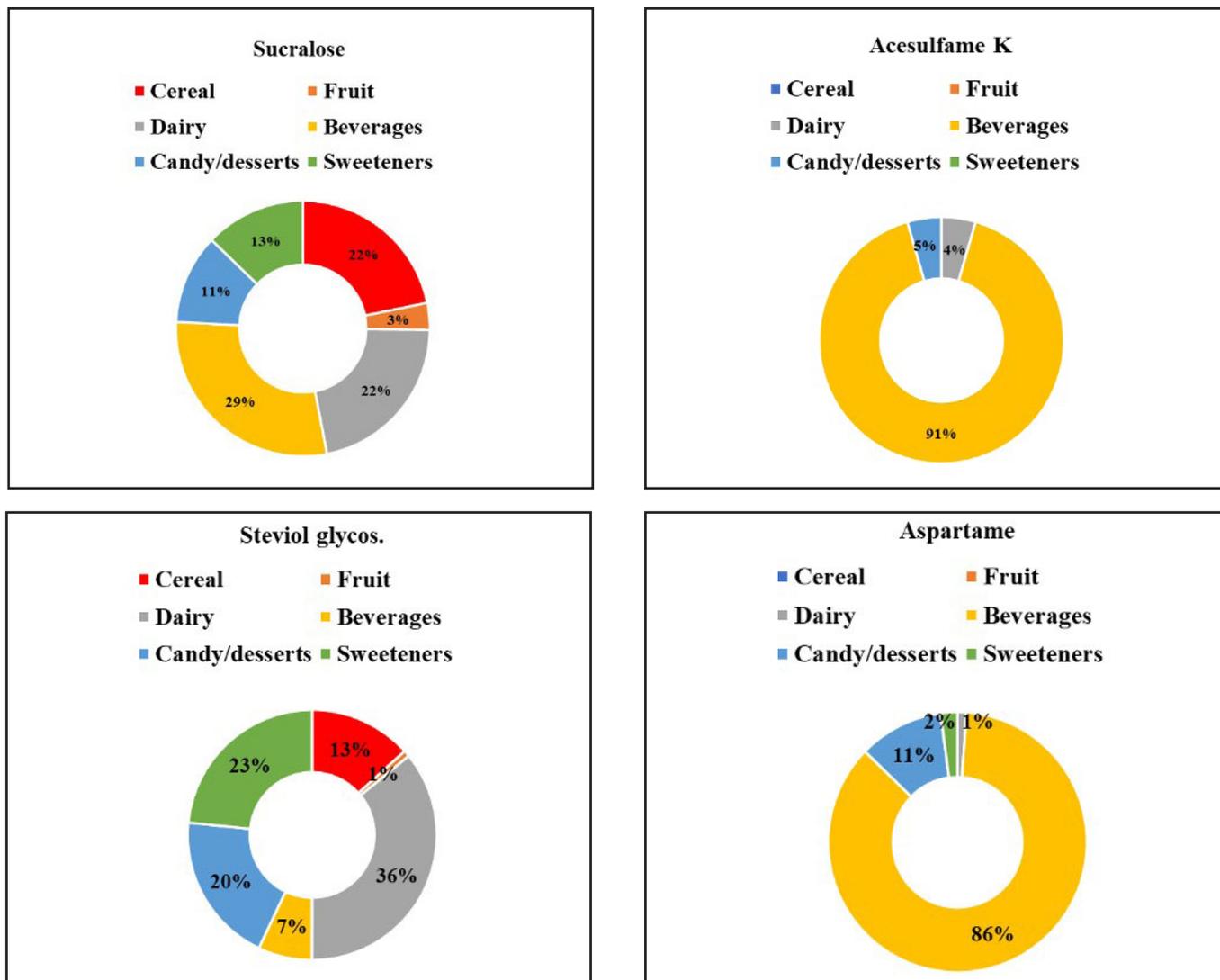


Figure 2: NSS intake by food categories.

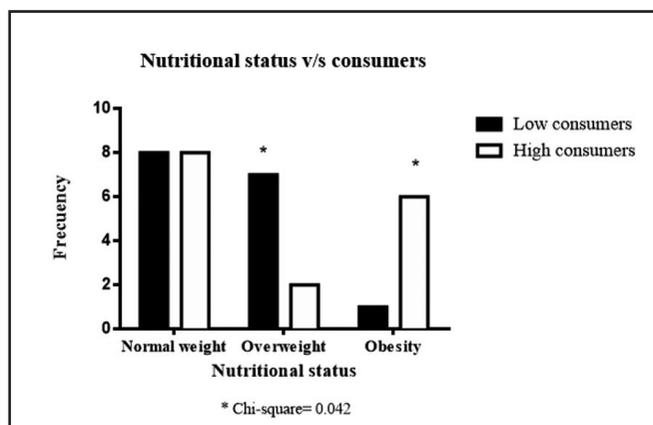


Figure 3: Low consumers and high consumers NSS by Nutritional status classification. Fisher's exact test (χ^2).

Discussion

Our research revealed that there are no differences between sexes in consumers of NSS. One hundred percent of the individuals consumed at least one food with NSS. A previous study carried out in 2013 in the Chilean population described that 85% of adults and 75% of children consumed a product with NSS²⁰. This study also evaluated the consumption of NSS in people with diabetes. It concluded that 98% of them consumed products with NSS and that their intakes were significantly higher than those of adults and children without diabetes. Furthermore, it was found that 5.2% of adults with TD2 and 25% of children with T1D were above ADI for saccharin²⁰. Contrary to this, our study revealed that individuals did not exceed the ADI for any NSS examined, with aspartame being the most consumed. Regarding total NSS consumption, in our research, the sex-specific medians were 280.3 mg/day in men and 222.7 mg/day in women, respectively. This far

ARTÍCULO ORIGINAL

exceeds the levels reported by Debras, et al.²⁴ 25 in individuals without diabetes, where the sex-specific mean NSS intake was observed to be 16.4 mg/day in men and 18.5 mg/day in women. Furthermore, in our study, the “NSS high consumers” exhibit a higher percentage of individuals with obesity, whereas those “NSS low consumers” display a greater proportion of individuals categorized as overweight. This is consistent with a review concluding that in prospective cohort studies, low-calorie sweetener intake was not associated with body weight or fat mass but was significantly associated with slightly higher BMI (0.03; CI 95%: 0.01, 0.06)²⁵.

On the other hand, a study where a cross-sectional survey was conducted in a clinical cohort of 532 adults with T1D, showed that 99% of individuals had heard of NSS, 90% had used it before and 68% had used NSS in the last month. Regarding food sources, NSS came mainly from beverages (95%). Furthermore, aspartame was reported to be the most commonly used (41%), followed by stevia (31%), sucralose (17%) and saccharin (8%)²⁶. In our sample, aspartame led the consumption at 41%, followed by acesulfame K at 25%, sucralose at 21%, and steviol glycosides at 13%. Additionally, adults with T1D in our study reported no consumption of saccharin or cyclamate. This is important considering that the only Chilean study previously published on individuals with diabetes indicated that only with saccharin did a percentage of children with T1D and adults with T2D exceed the ADI²⁰. But it can be explained because today there is a tendency to replace cyclamate and saccharin with other NSS such as sucralose, aspartame, acesulfame-I, and stevia since previous studies in animals have revealed that the consumption of saccharin and cyclamate is associated with an increased risk of bladder cancer²⁷.

Regarding the intake of NSS from tabletop sweetener (TTS), in our study, the most common intake was liquid sucralose and stevia forms in 87.5% of participants with T1D, and our survey discriminated between powder, tablet, and liquid forms. However, estimating the intake of NSS from TTS products is challenging, because many TTS products contain multiple types of NSS, and their formulas can vary significantly^{28,29}.

It is noteworthy that the majority (75%) of individuals with T1D studied had HbA1c values below 7.5% (58 mmol/mol). The American Diabetes Association (ADA) states that for this population an HbA1C <7% is considered adequate³⁰. Although the T1D adults studied had a relatively adequate HbA1c, a Cochrane review states that there is no conclusive evidence regarding the effects of NSS consumption compared to sugar, placebo or low-calorie nutritive sweeteners on clinically relevant benefits or harms for HbA1c in people with T1D³¹.

Finally, this study provides valuable insights but faces several limitations that can affect the external validity. These include selection bias due to a non-representative sample, potential dietary data inaccuracies due to being based on people's recollections, and product formulation variability. Despite this, we implemented a valid method to collect dietary data, such as food frequency questionnaires, to minimize the biases and issues identified in the study. We employ trained

dietitians to assist participants in accurately recording their intake. We also worked closely with food manufacturers and visited supermarkets to obtain detailed information on products containing NSS.

Conclusion

In conclusion, our study with 32 individuals diagnosed with T1D revealed universal NSS consumption, with sucralose, steviol glycosides, acesulfame K, and aspartame being the most prevalent choices. Also, no significant differences in total daily NSS intake were found between men and women, indicating sex-neutral consumption behavior. The average NSS consumption in the individuals studied was 241.4 mg/day, with no individuals exceeding the ADI for any NSS, suggesting safe consumption levels. Beverages were identified as the primary source of NSS intake, followed by dairy products and cereals. This study also notes a shift from cyclamate and saccharin to other NSSs like sucralose and stevia, reflecting changing consumption trends. Although our study provides some essential data on NSS consumption patterns among individuals with T1D, further follow-up is needed to understand the long-term implications of NSS use in this population. Additionally, to enhance the validity and reliability of future research, it is essential to employ strategies to improve sample representation, control for confounding factors, and reduce reliance on memory.

References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 1 January. 2024; 47(Suppl1): S20-S42.
2. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 10 th edition. 2021; Disponible en: <https://diabetesatlas.org/data/en/>
3. Ministry of Health. National Health Survey 2016-2017: First results. 2017. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf
4. Zepeda D, Arriaza M. Incidence of type 1 diabetes mellitus in the population under 20 years of age in the last decade in Chile. *Rev. Chil. Endocrinol. Diabetes*. 2023; 16(1): 07-09. https://revistasoched.cl/1_2023/01.html
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee; Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* 1 January. 2024; 47(Suppl 1): S5-S10.
6. American Diabetes Association. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults with Diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37(Suppl 1): S120-S143.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care* .2024; 47 (Suppl 1): S77-S110.
8. Food Sanitary Regulations, Ministry of Health. Updated 2021. Available at Available at <https://quimica.uchile.cl/dam/jcr:b1088bf7-a761-4fdc-a128-2e4869f7eccc/RSA-actualizado-febrero-21.pdf>, last visited 09-24-2024.
9. Quiral V, Arteaga J, Rivera M, Galleguillos J, Valdés I. Comparison of the content of sugars and non-caloric sweeteners in nectars and beverages before and after implementing Chilean law 20,606. *Rev Chil Nourish*. [cited 2022 Aug 29]. 2019; 46(3): 245-253.
10. Corvalan C, Correa T, Reyes M, Paraje G. Impact of the Chilean labeling law on the food production sector. Rome, Italy: Food & Agriculture Organization of the United Nations (FAO); 2021-57-59.
11. Sambra V, López-Arana S, Cáceres P, Abrigo K, Collinao J, Espinoza A, et al. Overuse of non-caloric sweeteners in foods and beverages in Chile: A threat to consumers' free choice? *Front Nutr*. 2020; 7: 68.
12. Martyn D, Darch M, Roberts A, Lee HY, Yaqiong Tian T, Kaburagi N, et al. Low-/No-Calorie Sweeteners: A Review of Global Intakes. *Nutrients*. 2018; 10(3): 23.

13. Archibald AJ, Dolinsky VW, Azad MB. Early-life exposure to non-nutritive sweeteners and the developmental origins of childhood obesity: global evidence from human and rodent studies. *Nutrients*. 2018; 10: 194.
14. World Health Organization. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline. Geneva: World Health Organization; 2023.
15. Romo-Romo A, Almeda-Valdés P, Brito-Córdova GX, Gómez-Pérez FJ. Prevalence of non-nutritive sweeteners consumption in a population of patients with diabetes in Mexico. *Gac Med Mex*. 2017; 153(1): 61-74. Spanish. PMID: 28128808.
16. Ilback NG, Alzin M, Jahrl S, Enghardt-Barbieri H, Busk L. Estimated intake of the artificial sweeteners acesulfame-K, aspartame, cyclamate, and saccharin in a group of Swedish diabetics. *Food Addit Contam*. 2003; 20: 99-114.
17. Garnier-Sagne I, Leblanc JC, Verger P. Calculation of the intake of three intense sweeteners in young insulin-dependent diabetics. *Food Chem Toxicol*. 2001; 39: 745-749.
18. Cullen M, Nolan J, Cullen M, Moloney M, Kearney J, Lambe J, Gibney MJ. Effect of high levels of intense sweetener intake in insulin dependent diabetics on the ratio of dietary sugar to fat: A case-control study. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58(10): 1336-1341.
19. Dewinter L, Casteels K, Corthouts K, Van de Kerckhove K, Van der Vaerent K, Vanmeerbeeck K, et al. Dietary intake of non-nutritive sweeteners in type 1 diabetes mellitus children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2016; 33(1): 19-26.
20. Hamilton V GE, Golusta C, Lera L, Cornejo V. Non-caloric sweeteners and daily acceptable intake in adults and children with normal weight and obesity from three different socioeconomic levels, and a diabetic group from Metropolitan Region. *Rev Chil Nutr*. 2013; 40: 123-128.
21. Gibson, Rosalind S, *Principles Of Nutritional Assessment* (New York, 2005; online edn, Oxford Academic, 31 Oct. 2023), accessed 19 Jan. 2024.
22. Food Health Regulations, article 146. Institute of Nutrition and Food Technology INTA. Available at: http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_alimentos/reglamento_sanitario_alimentos.html
23. Leth T, Jensens U, Fagt S, Andersen R. Estimated intake of intense sweeteners from non-alcoholic beverages in Denmark, 2005. *Food Additives Contaminants*. 2008; 25: 662-668.
24. Debras C, Deschasaux-Tanguy M, Chazelas E, Sellem L, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, et al. Artificial Sweeteners and Risk of Type 2 Diabetes in the Prospective NutriNet-Santé Cohort. *Diabetes Care*. 2023; 46(9): 1681-1690.
25. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100(3): 765-777.
26. Akturk H.K, Snell-Bergeon J, Karakus K.E, et al. Evaluation of the relationship between low-calorie sweetener consumption and quality of life measures in adults with type 1 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2023; 23: 147. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01399-y>
27. Durán S, Quijada M, Silva L, Almonacid N, Berlanga M, Rodríguez M. Daily consumption levels of non-nutritive sweeteners in school-age children from the Valparaíso region. *Rev Chil Nutr*. 2011; 38(4): 444-449.
28. Tennant DR. Estimation of exposures to non-nutritive sweeteners from consumption of tabletop sweetener products: A review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2019; 36(3): 359-365. doi: 10.1080/19440049.2019.1566784. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30747598.
29. Sylvetsky A, Rother K. Trends in the consumption of low-calorie sweeteners. *Physiology & Behavior*. 164 (Pt B). 2015; 446-450. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.03.030.
30. Holt R, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch I, Kirkman M, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler J, Snoek F, Weinstock R, Peters A. The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2021; 44 (11): 2589-2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
31. Lohner S, Kuellenberg de Gaudry D, Toews I, Ferenci T, Meerpohl JJ. Non-nutritive sweeteners for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 5(5): CD012885. doi: 10.1002/14651858.CD012885.pub2. PMID: 32449201; PMCID: PMC7387865.

ARTÍCULO ORIGINAL

Posturografía en pacientes diabéticos evaluados mediante Balance Rehabilitation Unit: Una mirada integral

Marcela Arias Barredo^{1*}, María Victoria Figueroa Souper², Anakena Ibaceta Díaz³.

Posturography in Diabetic Patients evaluated through Balance Rehabilitation Unit: A comprehensive look

Resumen: La diabetes mellitus (DM) afecta la marcha y el balance en la población de adultos mayores. Quienes la padecen presentan menor velocidad de marcha y mayor alteración del equilibrio, lo que se intensifica con la presencia de polineuropatía. La posturografía aporta datos objetivos sobre el equilibrio a través del Balance Rehabilitation Unit (BRU), evaluando las áreas visual, vestibular y sensitiva. El principal objetivo de este trabajo fue comparar el desempeño posturográfico en adultos mayores con DM respecto a aquellos sin la enfermedad. Metodología: Estudio descriptivo, transversal y observacional con adultos mayores de 60 años en rehabilitación entre junio y noviembre de 2019. Se evaluó el uso de ayudas técnicas, funcionalidad (índice de Barthel y escala de Tinetti), sesiones de rehabilitación, motivo de ingreso, presencia de DM y polineuropatía. La posturografía determinó el límite de estabilidad (LOS) y la velocidad de oscilación (VO) del centro de presión. Los datos se procesaron con SPSS versión 24. Se realizó prueba de normalidad y comparación de variables cuantitativas con significancia $p < 0,05$. Resultados: Se incluyeron 49 personas de 62 a 92 años (promedio $74,1 \pm 6,9$ años). El promedio de sesiones de rehabilitación enfocadas en equilibrio, marcha y prevención de caídas fue de siete. Los criterios de derivación principales fueron alteración del equilibrio (44,9%) y causa osteomuscular (36,7%). La VO/superficie estable-ojos cerrados y VO/superficie inestable-ojos cerrados en la posturografía fueron significativamente superiores en personas con DM ($p = 0,043$ y $p = 0,009$, respectivamente). Conclusiones: Las personas con DM presentan mayor VO en pruebas con ojos cerrados, tanto en superficie estable como inestable, lo que indica un mayor riesgo de caídas. Si bien existen escalas de equilibrio y marcha, la posturografía relaciona estímulos somatosensoriales con parámetros objetivos como LOS y VO, los cuales se encuentran alterados en personas con DM, incluso sin diagnóstico de polineuropatía. Palabras clave: Balance; Polineuropatía diabética; Posturografía.

Abstract: Diabetes Mellitus (DM) affects gait and balance in the older adult population. Those who suffer from it have a lower walking speed and a greater disturbance of balance, which is intensified by the presence of polyneuropathy. Posturography provides objective data on balance through the Balance Rehabilitation Unit (BRU), evaluating the visual, vestibular, and sensitive areas. The main objective of this work was to compare posturographic performance in older adults with DM with those without the disease. Methods: A descriptive, cross-sectional, and observational study was

1. Médico, Hospital de Día Geriátrico. Santiago, Chile.
2. Kinesióloga, Hospital de Día Geriátrico. Santiago, Chile.
3. Mg. Bioestadística, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Marcela Arias Barredo / ariasuy@gmail.com

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 01-07-2024.
Aceptado: 02-09-2024.

conducted with older adults over 60 years of age in rehabilitation between June and November 2019. The use of technical aids, functionality (Barthel index and Tinetti scale), rehabilitation sessions, reason for admission, presence of DM, and polyneuropathy were evaluated. Posturography determined the limits of stability (LOS) and the velocity of oscillation (VO) of the center of pressure. Data were processed with SPSS version 24. A normality test and a comparison of quantitative variables were performed with a significance of $p < 0.05$. Results: 49 people between 62 and 92 years old (average 74.1 ± 6.9 years) were included. The average number of rehabilitation sessions focused on balance, gait, and fall prevention was seven. The main referral criteria were balance disturbance (44.9%) and osteomuscular cause (36.7%). The VO/stable surface-eyes closed and VO/unstable surface-eyes closed in posturography were significantly higher in people with DM ($p = 0.043$ and $p = 0.009$, respectively). Conclusions: People with DM have a higher VO in tests with closed eyes, both on stable and unstable surfaces, which indicates a higher risk of falls. Although there are balance and gait scales, posturography relates somatosensory stimuli to objective parameters such as LOS and VO, which are altered in people with DM, even without a diagnosis of polyneuropathy.

Keywords: Balance; Diabetic polyneuropathy; Posturography

Introducción

El control postural se altera con el envejecimiento, debido a q Se tiene como referencia de tratamiento con realidad virtual (Palma y Antigua, 2011), sobre plataforma de Nintendo modelo Balance Board Wifi, en sujetos con y sin polineuropatía a nivel de CESFAM; sin embargo, este tipo de estudio fue realizado en adultos jóvenes, evaluando el balance estático, por lo que no se asemeja a la intervención o diagnóstico que puede realizarse con el equipo BRU y tampoco se relaciona con la población que se atiende en nuestro centro⁸.

Otra investigación también realizada con la Balance Board en 2010, midió el balance postural mediante una intervención en 20 sujetos de 69 años promedio, trabajando con realidad virtual durante ocho semanas con una frecuencia de tres sesiones, cada una de 20 minutos. Si bien el entrenamiento contribuyó de manera significativa en la mejoría del balance y el control postural en las personas tratadas, ese estudio se toma una muestra de pacientes que no sobrepasan los 70 años y que no tienen diagnóstico de DM⁹. El objetivo del estudio es comparar el desempeño posturográfico en adultos mayores con DM respecto a aquellos sin la enfermedad, determinando el LOS en personas mayores con y sin DM, con y sin el diagnóstico previo de polineuropatía diabética de extremidades inferiores. A su vez se quiere conocer la velocidad de oscilación en personas mayores con DM ingresadas a rehabilitación enfrentadas a diferentes estímulos durante la posturografía.

Sujetos, Material y Métodos

Se evaluaron personas mayores de 60 años ingresados a tratamiento de rehabilitación ambulatoria en Hospital de Día Geriátrico (HDG) durante junio 2019 y noviembre 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para el uso de la plataforma de posturografía.

Se establecieron y registraron datos epidemiológicos

y de funcionalidad: edad, género, diagnóstico de ingreso a terapia, diagnóstico de DM, período de tiempo desde el diagnóstico, referencia médica de polineuropatía diabética previa a la derivación o referencia del clínico de síntomas neuropáticos (según test DN4) para considerar el diagnóstico de polineuropatía, número de sesiones en rehabilitación, uso de ayudas técnicas para la movilidad, evaluación del dolor mediante Escala Numérica Simple (NRS) o Escala Visual del Dolor (EVA) y evaluación de funcionalidad mediante índice de Barthel y Escala de equilibrio y marcha de Tinetti. El punto de corte para evaluar riesgo alto de caída fue de 20 puntos en la escala de Tinetti^{10,11}. Los rangos para el Índice de Barthel fueron: 40-55 puntos dependencia moderada, mayor a 60 puntos dependencia leve, 100 puntos independiente¹². Los rangos para definir severidad del dolor incluyeron: EVA-NRS 0 sin dolor, 1-3 dolor leve, 4-6 dolor moderado, mayor o igual a 7 dolor severo^{13,14}.

Al ingreso a terapia se realiza la posturografía en el equipo de realidad virtual BRU, con medición de los siguientes parámetros: límite de estabilidad (LOS), velocidad de oscilación del centro de presión frente a diferentes estímulos, con ojos abiertos (OA) y ojos cerrados (OC) en superficies estables (SE) e inestables (SI).

Los criterios de exclusión se basan en las limitaciones para utilizar la BRU: diagnóstico de epilepsia, síndrome de Menière, alteraciones osteoarticulares de tobillo con limitación funcional de dorsiflexión de tobillo, trastorno cognitivo mayor que limite la seguridad de las instrucciones, déficit sensoriales que no puedan ser corregidos durante la posturografía o limite el seguimiento de estímulos, patología discapacitante moderada-severa que limite la posibilidad de adaptarse al estímulo de realidad virtual.

A lo anterior se agrega la negativa del usuario a participar o el rechazo a utilizar la realidad virtual como parte de su intervención.

ARTÍCULO ORIGINAL

La información se registró en planilla de cálculo Excel, con datos procesados en software estadístico SPSS versión 24, significancia <0,05. Las variables cuantitativas se compararon con prueba t de Student para muestras independientes, en aquellas variables con distribución normal según resultado test de Shapiro-Wilk y prueba U de Mann-Whitney cuando no se cumplió normalidad y análisis de varianza de un factor para comparar edad promedio de grupos de pacientes (sin DM, con DM y personas con DM e indicación de insulina).

Resultados

Se incluyeron 49 personas en el programa, con un rango etario entre 62 y 92 años (promedio 74,1 años, desviación estándar 6,9 años), 61,2% de ellas son mujeres. Sin diferencias significativas edad promedio entre hombres y mujeres. (pvalor= 0,484), tampoco en la edad promedio de personas con y sin DM (pvalor= 0,383). Las sesiones de rehabilitación enfocadas en el equilibrio, marcha y prevención de caídas fueron siete en promedio, siendo los criterios de derivación principalmente por alteración del equilibrio 44,9% y causa osteomuscular 36,7%, como se muestra en la tabla 1.

En relación con el diagnóstico de DM se presentan los siguientes datos:

28,6% sin diagnóstico previo de DM (edad promedio 72,29+6,82 años), 71,4% con diagnóstico de DM. De los pacientes con diagnóstico previo de DM: 28,6% tenían requerimiento de insulina (edad promedio 71,50+6,49 años), 71,4% sin requerimiento de insulina para el control de su enfermedad (75,28+6,89 años), 14,3% de las personas con DM presentaban previamente diagnóstico de polineuropatía diabética.

Cuando se cruzaron las variables de edad y presencia de DM, con el tratamiento de insulina (tratamiento indicado o no), no se encontraron diferencias significativas en la edad promedio de estos tres grupos, sin DM, con DMIR, con DMNIR. (p= 0,233).

Tiempo de evolución desde el diagnóstico de DM:

Menor a seis años 25,7%, entre 6-10 años 5,7%, mayor a 10 años desde su diagnóstico 28,6%.

El requerimiento del uso de ayuda técnica para la movilidad en relación con el diagnóstico de DM fue el siguiente: 70,8% de las personas evaluadas no requerían ayuda técnica, 29,2% si la utilizaban (el tipo de ayuda técnica que necesitaban es el bastón ortopédico en 92,8% de ellos).

De las personas sin diagnóstico de DM solo el 7,1% necesitaba usar ayuda técnica, las personas con diagnóstico previo de DM requerían el uso de la ayuda técnica para la movilidad en 38,2% de ellos. La evaluación del dolor al ingreso presenta: 25,0% sin presencia de dolor, 2,1% dolor en rango leve, 29,1% dolor moderado y 43,8% dolor severo. Al ingreso 31,3% personas presentaron dependencia leve y 58,3% independencia según el índice de Barthel. Los resultados de la evaluación kinésica mediante la Escala de Equilibrio y Marcha de Tinetti evidencian que 12,1% presentaron riesgo alto de caídas (puntaje menor o igual a 19 puntos en la escala).

Los resultados de la posturografía se muestran en la tabla 2, las personas con DM presentan mayores diferencias entre los valores máximos y mínimos, observados en las once variables de posturográficas. Los resultados tienen variaciones estadísticamente significativas en los siguientes resultados: superficie estable/estímulos sacádicos (p0,005), superficie estable/estímulos optokinéticos de derecha a izquierda (p0,006), superficie estable/estímulos vestibulares de izquierda a derecha (p0,026), superficie estable/estímulos vestibulares de arriba hacia abajo (0.0169), presentando mayor alteración las personas con diagnóstico de DM. Los resultados en que se retira el estímulo visual durante la posturografía también presentan mayor alteración en las personas mayores con DM: superficie inestable/ojos cerrados (p0,009), superficie estable/ojos cerrados (p0,043). La mayor velocidad de oscilación está presente en las mediciones de superficie inestable/ojos cerrados (SI/OC), para ambos grupos (3,32 m/s para las personas con DM versus 1,96 m/s para las personas sin DM, p0,009) lo que demuestra lo mucho que se desplaza el centro de presión en posición estática.

Tabla 1. Características epidemiológicas de pacientes incluidos en estudio.

	N	Porcentaje
Género		
Femenino	30	57,8
Masculino	19	42,2
Edad		
60-64 años	4	8,2
65-74 años	25	51,0
75-84 años	16	32,7
85 años o mas	4	8,2
Diagnóstico de ingreso		
Patología osteomuscular	18	36,7
Patología neurológica	5	10,0
Alteración del equilibrio	22	44,0
Cuidados posteriores a la ortopedia	3	6,0
Número de sesiones		
1-4	6	12,2
5-8	34	69,4
9 o más	9	18,4

ARTÍCULO ORIGINAL

Las figuras 1 y 2 muestran el gráfico de dos variables evaluadas mediante posturografía en personas mayores con el diagnóstico de DM y sin DM, que están alteradas en la prueba.

El promedio de la velocidad de oscilación del centro de presión evaluado mediante posturografía en superficie estable con ojos cerrados es significativamente inferior en personas sin diagnóstico de DM ($p=0,043$).

El promedio de la velocidad de oscilación del centro de presión evaluado mediante posturografía en superficie inestable con ojos cerrados es significativamente superior en personas con diagnóstico de DM ($p=0,009$). Además, el rango de resultados en esta prueba de la posturografía es mayor en las personas con DM (0,61 m/s a 7,79 m/s), en personas que no presentaron diagnóstico de DM el rango de respuesta es menor (0,56 m/s a 4,52 m/s).

Tabla 2. Resultados de posturografía personas con y sin diabetes mellitus (DM).

	Personas con DM		Personas sin DM		P- valor Unilateral
	Promedio	Xmin-Xmáx	Promedio	Xmin-Xmáx	
Límite de estabilidad en cm. (LOS)	94,44	18,32-190,01	106,84	29,73-185,53	0,196
Superficie estable/Ojos cerrados en m/s. (SE/OC)	1,91	0,68-4,57	1,21	0,57-1,79	0,043*
Superficie estable/Ojos abiertos en m/s. (SE/OA)	1,29	0,53-3,50	1,09	0,72-1,77	0,182
Superficie estable/Estímulos sacádicos (SE-SAC)	1,48	0,61-3,46	1,05	0,53-1,91	0,005*
Superficie estable/Estímulos optokinéticos derecha a izquierda (SE-OPTDERIZ)	1,47	0,60-2,98	1,07	0,37-1,50	0,006*
Superficie estable optokinéticos izquierda a derecha (SE-OPTIZDE)	1,57	0,64-3,06	1,24	0,50-2,28	0,071
Superficie estable/Estímulos optokinéticos arriba hacia abajo (SE-OPTAAB)	1,44	0,46-3,29	1,17	0,51-1,86	0,057
Superficie estable/Estímulos optokinéticos abajo hacia arriba (SE-OPTABARRI)	1,68	0,45-4,97	1,45	0,48-4,94	0,265
Superficie estable/Estímulos vestibulares izquierda a derecha (SE-VESTID)	2,46	1,02-6,24	1,69	0,70-3,66	0,026*
Superficie estable/Estímulos vestibulares arriba hacia abajo (SE-VESTAAB)	2,26	1,01-5,29	1,57	0,64-2,88	0,016*
Superficie inestable/Ojos cerrados en m/s (SI/OC)**	3,32	0,61-7,79	1,96	0,56-4,52	0,009*

*Diferencias unilaterales significativas.

**Dos pacientes (uno con DM y uno sin DM), no se pudieron incluir en el análisis, por no tener resultado numérico, al no poder completar la prueba por sintomatología vestibular.

ARTÍCULO ORIGINAL

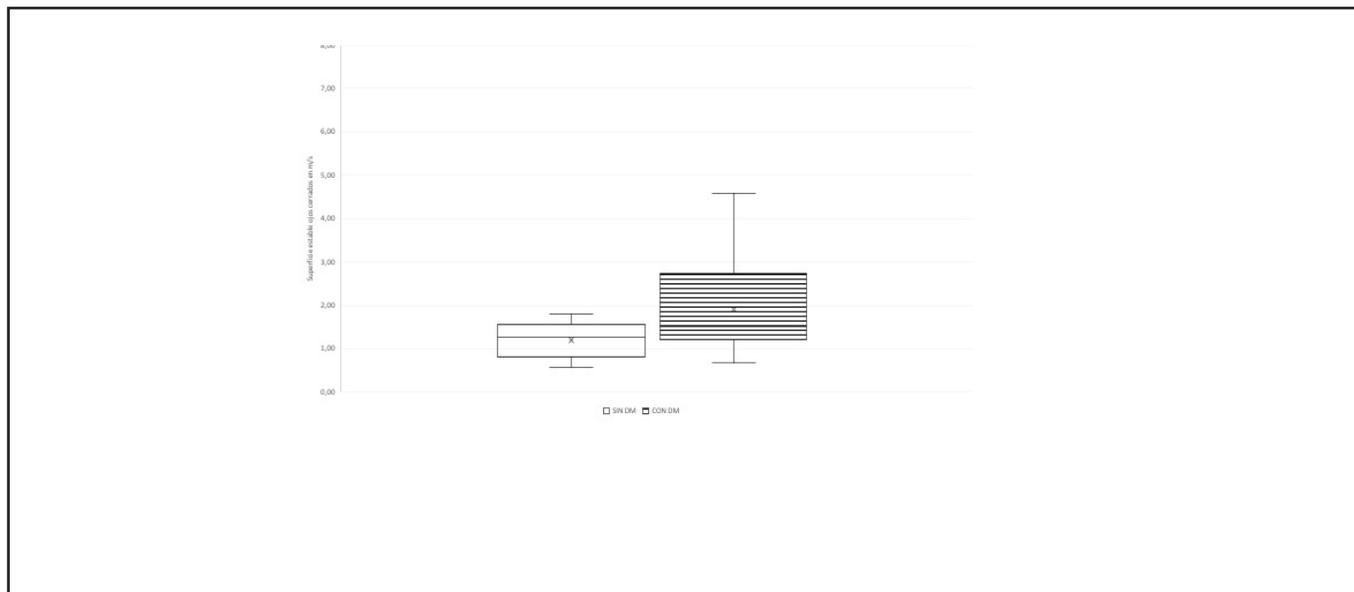


Figura 1: Gráfico de la Velocidad de oscilación en Superficie estable/Ojos cerrados (m/s) de personas mayores con y sin Diabetes Mellitus.

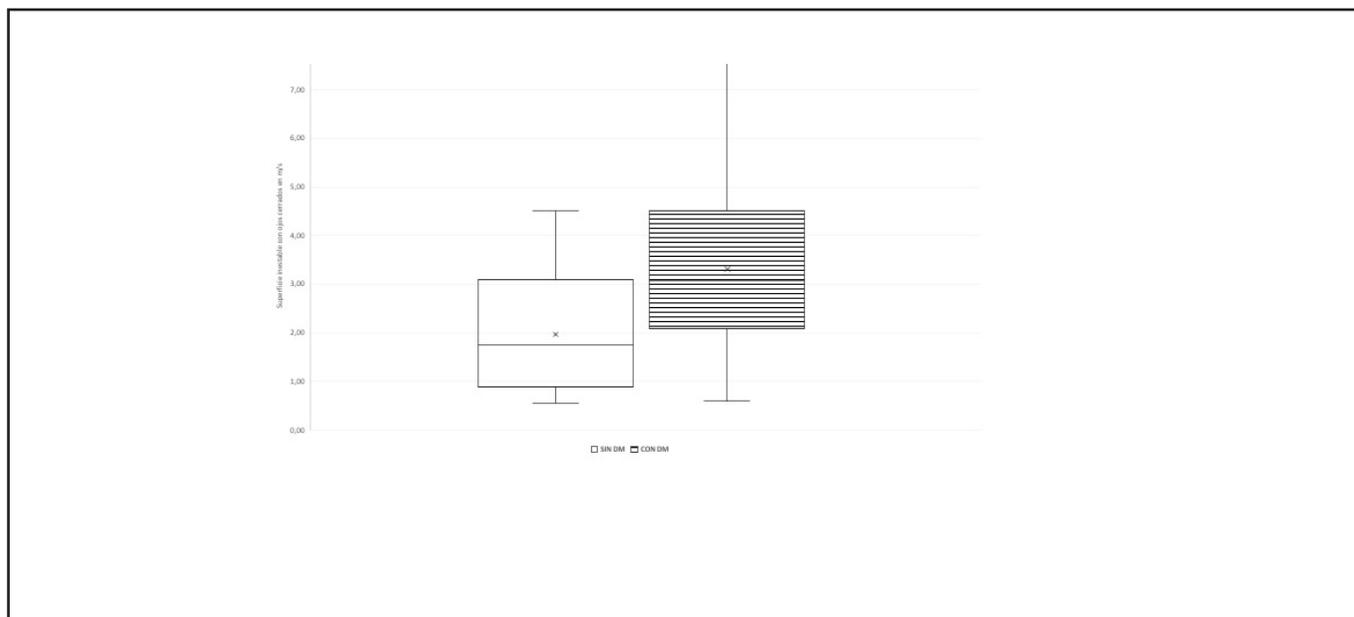


Figura 2: Gráfico Velocidad de oscilación en Superficie inestable/Ojos cerrados (m/s) de personas mayores con y sin diabetes mellitus.

Discusión

La presencia de polineuropatía diabética está relacionada con el tiempo de evolución del diagnóstico de DM, igual que lo menciona la literatura. Las personas mayores que se incorporaron al estudio tienen independencia en su funcionalidad evaluado mediante el Índice de Barthel, sin requerimiento de ayuda técnica para la movilidad. Los pacientes que utilizaban

ayuda técnica para la marcha tenían diagnóstico de DM en su mayoría, no mencionada esta variable en otros estudios de evaluación de realidad virtual.

Las personas con DM presentan menores cifras, en los resultados de la evaluación del Límite de Estabilidad que las personas sin diagnóstico de DM, a su vez se evidencia que presentan mayor velocidad de oscilación en todas las

evaluaciones de la posturografía, mayormente en las superficies inestables; pero este resultado no se pudo relacionar con la presencia del diagnóstico clínico de polineuropatía diabética, a diferencia de otros estudios que mencionan que la evaluación de posturografía en personas con polineuropatía diabética presentaban alteración en sus mediciones¹⁵.

Si bien existen escalas clínicas de evaluación del equilibrio y la marcha para medir el riesgo de caídas, la posturografía es una herramienta que relaciona estímulos somatosensoriales con parámetros objetivos, como el límite de estabilidad o la velocidad de oscilación, que en nuestra población específica, están alterados en las personas con DM, aún sin diagnóstico previo de polineuropatía, otorgando mayor riesgo de caída en esta población, a diferencia del estudio realizado por Azevedo Pinheiro et al, donde el antecedente de caídas se correlacionaba con la población que ya tenía el diagnóstico de polineuropatía diabética.

Al hacer el análisis entre la velocidad de oscilación de los dos grupos se observa una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se acepta la hipótesis que los pacientes con diagnóstico de DM tienen un desempeño diferente en la posturografía en comparación con pacientes sin diagnóstico de DM, estando de acuerdo con otros estudios de la literatura¹³, siendo esta diferencia objetivable en uno de los comandos de la prueba diagnóstica como es la velocidad de oscilación en superficie inestable con ojos cerrados.

Una de las fortalezas del estudio, son los resultados en esta población específica, que en la literatura no está caracterizada con elementos de la posturografía, aunque existen estudios con población adulta mayor o personas con DM, pero no ambas características.

Si bien la posturografía no está en todos los centros de atención a nivel nacional, tiene la ventaja de realizar una determinación precisa de las alteraciones del balance y sus componentes, con una confiabilidad Inter evaluador al otorgar un informe que pueden leer e interpretar los clínicos que realicen la intervención terapéutica. En términos de debilidad el estudio plantea una población pequeña, lo que se basa en los criterios de inclusión y exclusión del equipo, así como la necesidad de equipamiento y personas capacitado, con un nivel de inversión inicial para realizarlo.

Conclusión

Gracias a la posturografía se obtienen datos relevantes objetivos, siendo una herramienta para medir el balance estático del paciente, otorgando un análisis concreto para poder plantear objetivos de tratamiento. Se puede medir al ingreso y egreso de terapia, emitiendo un informe detallado al equipo de tratamiento, pudiendo registrarse la progresión de la alteración del equilibrio en el tiempo. Las pruebas alteradas en la posturografía que involucran estímulos sacádicos o vestibulares se pueden extrapolar a eventos de la vida cotidiana como son estímulos visuales al pasar los vagones del metro

en una estación, o la deambulación en terreno disperejo como son los pisos de grava. Esta alteración en las pruebas entrega información valiosa para el profesional de rehabilitación, generando posibilidades terapéuticas individualizadas en relación con las alteraciones, para así evitar complicaciones clínicas graves como son las caídas.

Referencias

1. Ko S, Stenholm S, Ferrucci L. Characteristic gait patterns in older adults with obesity Results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Biomech*. 2010; 43(6): 1104-1110. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.12.004. Epub 2010 Jan 18. PMID: 20080238; PMCID: PMC2849896.
2. Allet L. (2009) Gait and balance characteristics in patients with diabetes type 2: Evaluation and treatment efficacy. Doctoral Thesis, Maastricht University. Datawase / Universitaire Pers Maas tricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091216la>. Disponible en <https://cris.maastrichtuniversity.nl/ws/portalfiles/portal/1559979/guid-c110e48f-a4df-4cbd-98fe-6bb246cf0571-ASSET1.0.pdf>
3. Guzmán E. (2015) Alteraciones de la marcha y el equilibrio en adultos mayores con diagnóstico de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial. Universidad autónoma de Nuevo León. Tesis de Maestría Julio 2015. Recuperado el 21 de febrero de 2024. Disponible en <http://eprints.uanl.mx/9489/1/1080214916.pdf>
4. Ko SU, Stenholm S, Chia CW, Simonsick EM, Ferrucci L. Gait pattern alterations in older adults associated with type 2 diabetes in the absence of peripheral neuropathy--results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Gait Posture*. 2011; 34(4): 548-552. doi: 10.1016/j.gaitpost.2011.07.014. Epub 2011 Aug 27. PMID: 21873064; PMCID: PMC3189271.
5. BRU. Unidad de Rehabilitación de Equilibrio. Manual del Usuario. Versión 1.0.7. Versión Software: 3.0 Uruguay: Medica: 2006; 101p. Brochure disponible en http://www.signalmed.cl/files/PDF/BRU_Brochure_415-425_08-10-12_ES_v3.pdf
6. Monteiro SR, Ganança MM, Ganança FF, Ganança CF, Caovilla HH. Balance Rehabilitation Unit (BRU™) posturography in benign paroxysmal positional vertigo. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012; 78(3):98-104
7. Suárez H, Suárez A, Lavinsky L. Postural adaptation in elderly patients with instability and risk of falling after balance training using a virtual -reality system. *Int Tinnitus J*. 2006; 12(1): 41-44. PMID: 17147038.
8. Antigua F, Palma D. Balance estático en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin polineuropatía diabética adscritos al CESFAM "Dr Jorge Sabat" Valdivia, 2011. Disponible en <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2011/fma629b/doc/fma629b.pdf>
9. Gatica RV, Elgueta CE, Vidal SC, Cantin LM, Fuentealba AJ. Impacto del entrenamiento del balance a través de realidad virtual en una población de adultos mayores. *Int. J. Morphol*. 2010; 28(1): 303-308.
10. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med*. 1986; 80(3): 429-434. doi: 10.1016/0002-9343(86)90717-5. PMID: 3953620.
11. Carballo-Rodríguez A, Gómez-Salgado J, Casado-Verdejo I, Ordas B, Fernández D. Estudio de prevalencia y perfil de caídas en ancianos institucionalizados. *Gerokomos*. 2018; 29(3): 110-116.
12. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Actualización Manual de Geriátria para médicos 2019. Recuperado en 21 de febrero de 2024 de https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/08/2019.08.13_MANUAL-DE-GERIATRIA-PARA-MEDICOS.pdf
13. Vicente Herrero M, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre M y Capdevila García L. Valoración del dolor. revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor*. 2018; 25(4): 228-236.
14. Pardo C, Muñoz T, Chamorro C. Monitorización del dolor: Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. *Medicina Intensiva*, 30(8), 379-385. Recuperado en 08 de marzo de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-5691200600080004&lng=es&tlng=es.
15. Azevedo Pinheiro H, Coelho Vilaça K, Azevedo Carvalho G. Postural stability, risk of falls and fear of falling in elderly with diabetic neuropathy who do therapeutic exercises. *Fisioter Pesq*. 2014; 21(2): 127-132.

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización metabólica y frecuencia del polimorfismo I/D (rs4646994) del gen ACE1 en adultos con diagnóstico de diabetes de nueva aparición posterior a COVID-19

Lisette Duarte¹, Verónica Samba¹, Matías Carrasco-Cabezas⁴, Ana Claudia Villarroel^{2,3}, Gladys Morales², Víctor Garrido⁴, Francisca Salas-Pérez⁴.

Metabolic characterization and frequency of ACE1 gene I/D (rs4646994) polymorphism in adults diagnosed with new-onset diabetes after COVID-19

Resumen: Evidencia reciente ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19 puede producir daño directo al páncreas sugiriendo un posible efecto diabetógeno. El objetivo de este estudio de caso-control fue evaluar el perfil metabólico y determinar la frecuencia del alelo de riesgo del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE1), en adultos con diabetes mellitus (DM) de nueva aparición post COVID-19. Se reclutaron 41 participantes (16 casos y 25 controles) de ambos sexos. Los casos fueron sujetos con DM de nueva aparición post COVID-19, de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Los controles fueron sujetos con diagnóstico de COVID-19 pero sin DM. Se evaluó el estado nutricional, metabólico y la presencia del polimorfismo I/D del gen ACE1 en muestras de ADN genómico. Se encontró que el perfil metabólico de ambos grupos es similar, con un incremento significativo en los niveles de glicemia, hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) y calcio sérico. No se encontraron diferencias en la detección del autoanticuerpo Anti-GAD65 y la frecuencia del polimorfismo I/D del gen de ACE1 no se encontró asociada a los casos de DM post COVID-19 en esta población. El estudio encontró que este polimorfismo no está asociado con la diabetes de nueva aparición post COVID-19, a pesar de las alteraciones metabólicas significativas observadas en los pacientes.

Palabras clave: Diabetes; COVID-19; ACE1; Glicemia.

Abstract: The SARS-CoV-2 virus causes COVID-19 disease. Evidence suggests that it can directly harm the pancreas, indicating a potential to cause diabetes. This study aimed to assess the metabolic profile and determine the frequency of the risk allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene in adults who developed new-onset diabetes mellitus (DM) after contracting COVID-19, compared to control subjects. Our study involved forty-one participants, including 16 cases and 25 controls of both sexes. The cases were individuals who developed new-onset diabetes after COVID-19, as per the American Diabetes Association (ADA) criteria, while the controls were individuals diagnosed with COVID-19 but without diabetes. We evaluated the nutritional and metabolic status of the participants, as well as the ACE1 gene I/D polymorphism in their genomic DNA samples, using a significance level of $p < 0.05$ for statistical analyses. The metabolic profiles of both groups were similar, showing a significant increase in glycemia levels, glycosylated hemoglobin (Hb1Ac), and serum calcium. No differences were found in detecting Anti-GAD65

1. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina Norte. Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Centro Médico Endocrino. Clínica Santa María. Santiago, Chile.
3. Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.
4. Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile.

*Correspondencia: Francisca Salas / francisca.salas@uoh.cl

Recibido: 16-08-2024.
Aceptado: 04-09-2024.

autoantibodies, and the ACE1 gene I/D polymorphism frequency was not associated with new-onset diabetes post-COVID-19 in this population. In conclusion, our study found that the ACE1 gene I/D polymorphism is not associated with new-onset diabetes post-COVID-19, despite the significant metabolic alterations observed in patients.
Keywords: Diabetes; COVID-19; ACE1; Glycemia.

Introducción

A inicios del año 2020 se identificó una nueva cepa de coronavirus denominada SARS-CoV-2, que da origen a la enfermedad COVID-19, la cual ha resultado en más de 5 millones de casos y más de 62.711 fallecidos en Chile¹. La infección por SARS-CoV-2 causa principalmente neumonía, pero también ha sido asociado con síntomas a nivel gastrointestinal, neurológico y cardiovascular². Si bien, todos los individuos se encuentran en riesgo, el cuadro clínico está determinado por factores como la edad, sexo, comorbilidades y factores genéticos³. El virus SARS-CoV-2 ingresa a las células a través de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), la cual se expresa en diversos tejidos incluyendo el tejido adiposo y las células beta-pancreáticas⁴. Por otra parte, la enzima convertidora de angiotensina I (ACE1) y su homólogo (ACE2) son moléculas claves para la regulación del sistema de renina-angiotensina, regulación vascular y del sistema inmune. ACE1 convierte la angiotensina I en angiotensina II, estimulando la vasoconstricción y procesos inflamatorios. Diversos estudios señalan que una menor expresión de ACE2 y un aumento de angiotensina II durante la infección viral, se asocia con la patogénesis y la progresión del COVID-19^{5,6}. Esto podría llevar a la falla respiratoria y a una mayor respuesta del sistema inmune⁶. Diversos estudios han analizado el rol de la inserción/delección (I/D) de una repetición de una secuencia alu de 287 pares de bases en el gen ACE1, y su relación con las complicaciones causadas por la infección con el virus SARS-CoV-2 como la falla cardíaca, hipertensión, diabetes, falla renal y neumonía^{7,8}. La presencia de este polimorfismo puede dar cuenta de hasta el 47% de las variaciones fenotípicas. Las variaciones alélicas del gen ACE1 se dividen en tres genotipos II, ID y DD, definido por la presencia (inserción: I) o la ausencia (delección: D) de la secuencia; donde los individuos con el genotipo DD tienen los niveles circulantes de ACE más elevados, lo que a su vez incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular y nefropatía diabética^{9,10}. Además, se ha descrito que la elevada frecuencia del genotipo DD en países occidentales ha sido asociada a una mayor mortalidad por COVID-19 en comparación con poblaciones asiáticas¹¹.

En este contexto, se ha documentado una relación bidireccional entre COVID-19 y DM, reportándose el diagnóstico de "DM de nueva aparición" en pacientes con COVID-19¹². Esto sugiere un posible efecto diabetogénico secundario a la infección con SARS-CoV-2. Dado que el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través de distintos receptores, siendo ACE2 el más común, es posible hipotetizar que la presencia de variantes

genéticas en el gen ACE pudiesen estar involucradas en el desarrollo de DM de nueva aparición. Un mecanismo propuesto señala que la infección podría causar un deterioro agudo en la secreción de insulina o la destrucción de las células beta, lo que, sumado al desarrollo de una tormenta de citoquinas, podría conducir a un rápido deterioro metabólico¹³. A raíz de estos antecedentes, resulta clave caracterizar y comprender los mecanismos que subyacen el desarrollo de DM de nueva aparición posterior a COVID-19. Por tanto, el objetivo de este estudio fue caracterizar metabólicamente a pacientes con diagnóstico reciente de DM, así como también determinar la presencia del polimorfismo I/D en el gen ACE1 y su posible asociación con las manifestaciones clínicas de la DM.

Material y Métodos

Diseño del estudio: Se reclutaron 41 sujetos adultos de los cuales 16 tenían diagnóstico de diabetes post-COVID-19 y 25 sujetos controles, quienes fueron diagnosticados con COVID-19 y sin diagnóstico de diabetes. El reclutamiento se llevó a cabo vía redes sociales para personas que vivían en la Región Metropolitana desde agosto 2021 hasta septiembre 2022. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el comité de ética de la Clínica Santa María. El diagnóstico de diabetes se realizó según los criterios definidos por la Asociación Americana de Diabetes 2020 (ADA)¹⁴. Posterior al reclutamiento, todos los participantes completaron una encuesta de antecedentes médicos y se determinó su estado nutricional utilizando métodos estandarizados¹⁵.

Toma de muestras. Las muestras de sangre fueron tomadas en condiciones de ayuno nocturno. Se recolectaron 12 mL de sangre, mediante punción venosa, para la obtención de ADN genómico, plasma y suero, las cuales fueron centrifugadas a 4.000 rpm y almacenadas a -80 °C. La presencia de hemólisis fue detectada por espectrofotometría a 450 nm.

Determinación del estado metabólico: Se determinó el perfil lipídico, bioquímico, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y péptido C, de acuerdo con los procedimientos de rutina del laboratorio clínico.

Análisis serológico: Se cuantificó la presencia de anticuerpos anti-GAD65, mediante inmunoensayo enzimático (ELISA) con el uso del kit comercial Anti-GAD ELISA, (Euroimmun, Germany) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Extracción de ADN genómico: La determinación del polimorfismo ACE I/D en casos y controles, se realizó a

ARTÍCULO ORIGINAL

partir de ADN genómico utilizando un kit comercial (E.Z.N.A Blood DNA Mini Kit) y se amplificó el fragmento específico mediante PCR convencional utilizando primarios específicos para detectar el alelo D en el gen ACE1. Secuencias: (Forward: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' y Reverse: 5'-GATGTGGCCATCA

CATTCGTCAGAT-3'). Posteriormente, los fragmentos amplificados fueron corridos en un gel de agarosa al 2%, como ha sido previamente descrito¹⁶.

Análisis estadísticos: La normalidad de los datos se evaluó a través de una prueba de Shapiro-Wilk. Para evaluar la presencia de diferencias significativas se utilizó la prueba t de Student para variables paramétricas y la prueba U de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Se consideró un nivel de significancia $p < 0,05$. En relación con los análisis de genotipo, las frecuencias alélicas se determinaron por conteo simple de genes y el equilibrio

de Hardy-Weinberg fue a través de la prueba de chi-cuadrado. Las frecuencias alélicas y genotípicas fueron comparadas con la prueba de chi-cuadrado. Además, los genotipos fueron analizados entre grupos a través de los modelos de herencia codominante, dominante y recesivo, de acuerdo con lo reportado previamente¹⁷.

Resultados

Caracterización antropométrica y clínica de los participantes.

Se incluyeron en este estudio 41 sujetos, de los cuales 16 corresponden a casos y 25 a controles, cuyas características se describen en la tabla 1. El rango de edad de los casos fue de 18 a 70 años, mientras que en los controles fue de 20 a 60 años. Al analizar las variables clínicas de los participantes se observaron diferencias significativas entre casos y controles para la edad ($p = 0,04$), glicemia ($p = 0,01$), calcio ($p = 0,01$) y HbA1c ($p = 0,001$).

Tabla 1. Características de los participantes del estudio y parámetros bioquímicos

	Caso (n= 16)	Control (n= 25)	p-value
Edad, años	47 (18-70)	33 (20-60)	0,04*
Peso (kg)	80,2 ± 21,7	75,0 ± 14,2	0,36
IMC (kg/m ²)	28,5 (18-40)	25,5 (20,9-40,7)	0,54
Glicemia (mg/dL)	125,5 ± 51,6	87,2 ± 8,2	0,01*
Nitrógeno ureico (mg/dL)	14,8 ± 3,7	13,8 ± 3,3	0,37
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 ± 1,4	4,7 ± 1,2	0,54
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5 (0,2-505)	0,6 (0,3-638)	0,39
Fosfatasa alcalina (U/L)	87,7 (55-160)	75 (47-156)	0,19
AST (U/L)	31,9 (16-78)	29 (19-63)	0,53
LDH (U/L)	167,7 ± 28,9	176,3 ± 36,1	0,37
Calcio (mg/dL)	9,6 (8,7-11,4)	9 (8,5-1 0,1)	0,01*
Fósforo (mg/dL)	3,7 (3,1-5,5)	4,2 (2,6-33)	0,15
Proteínas totales (g/dL)	7,6 (6,3-8,9)	7,6 (6,9-72)	0,69
Albúmina (g/dL)	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,2	0,44
Colesterol total (mg/dL)	172,1 ± 43,8	188,3 ± 38,2	0,21
Colesterol HDL (mg/dL)	51 ± 13,5	51,8 ± 11,9	0,83
Triglicéridos (mg/dL)	114 (53-347)	124 (52-335)	0,74
Colesterol VLDL (mg/dL)	28,3 ± 14,6	26,3 ± 12,1	0,63
Colesterol LDL (mg/dL)	87 (44-167)	105 (59-211)	0,19
Relación COL/HDL	3,4 ± 0,9	3,8 ± 1,2	0,36
Péptido C (ng/mL)	2,3 (0-4,3)	1,6 (0,3-6,8)	0,34
Insulina uUI/mL	13,1 (3,3-71)	12,2 (4,8-32,4)	0,45
HbA1c (%)	7,2 ± 2,1	5,3 ± 0,3	0,001*

Datos expresados como media ± DS para datos paramétricos y como mediana y rango para datos no paramétricos. IMC: índice de masa corporal; GOT (transaminasa glutámica oxalacética) o AST (aspartato aminotransferasa); LDH: Deshidrogenasa láctica; HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; VLDL: colesterol de lipoproteína de muy baja densidad; LDL: colesterol de lipoproteína de baja densidad; HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

Determinación de anticuerpo AntiGAD65 en suero de participantes del estudio

Al realizar determinación de la presencia de anticuerpo AntiGAD65 en suero de los participantes se observó que sólo un sujeto del grupo de casos, presentó este anticuerpo positivo (Tabla 2). En el grupo de controles no se observó positividad de este anticuerpo, como era esperable por ser el grupo sin diagnóstico.

Determinación de la frecuencia del polimorfismo I/D del gen ACE

Finalmente, se realizó la categorización de los sujetos

estudiados según presencia del genotipo D/D, I/I o I/D del gen ACE1 y posteriormente se estudió si existían diferencias en la frecuencia de este polimorfismo entre casos y controles. Al analizar la presencia de los distintos genotipos se puede observar que está la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg. Por otra parte, la prueba de Chi-cuadrado no encontró diferencias en la frecuencia genotípica entre casos y controles (Tabla 3) y no se encontraron diferencias significativas en los análisis univariados para distintos parámetros metabólicos. En la tabla 4 se muestra el análisis para HOMA-IR en los distintos modelos de herencia.

Tabla 2. Detección de autoanticuerpos en suero.

	AntiGAD65 > 10 ul/mL (positivo)	AntiGAD65 > 10 ul/mL (negativo)
Controles	0	25
Casos	1	15
Total	1	40

AntiGAD65: Anticuerpos anti-glutamato- decarboxilasa.

Tabla 3. Genotipos y frecuencias alélicas de las variantes del gen ACE1.

Polimorfismo ACE	Casos (n= 16)	Controles (n= 25)	P-value
Genotipo ACE n (%)			
D/D	3 (18,7%)	7 (28%)	0,483
I/I	3 (18,7%)	7 (28%)	
I/D	10 (62,5%)	11 (44%)	
Alelo			
I	0,5	0,5	
D	0,5	0,5	

Los datos están presentados como número y porcentaje (n=40). Los valores de P fueron calculados utilizando el test de chi-cuadrado.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 4. Análisis univariado según modelos de herencia para HOMA-IR.

		OR	IC 95%	p-value
HOMA-IR				
Codominante	D/D	1,00	-	ref
	I/D	2,43	0,5 - 12,2	0,257
	I/I	2,25	0,4 - 14,7	0,375
Dominante	D/D	1,00	-	ref
	I/D+D/D	2,38	0,6 - 11	0,245
Recesivo	I/I	1,00	-	ref
	ID+DD	1,23	0,3 - 5,65	0,775

D: delección; I: inserción. OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Discusión

La diabetes de nueva aparición asociada con la infección por COVID-19 (New onset diabetes after COVID19 o NODAC) se caracteriza por un aumento significativo de la glucosa en sangre, lo que puede llevar a la hiperglucemia y, en algunos casos, a la cetoacidosis diabética. Los mecanismos propuestos para esta relación incluyen la inflamación persistente que contribuye a la resistencia a la insulina y el daño directo a las células beta del páncreas por el SARS-CoV-2, lo que afecta la producción de insulina^{18,19}. En este contexto, se ha descrito que la diabetes de nueva aparición asociada con la infección por COVID-19 muestra una alta prevalencia en niños, con un incremento notable en casos de diabetes tipo 1. Un estudio en el Reino Unido reportó un aumento del 80% en nuevos casos de diabetes tipo 1 en niños durante la pandemia, con aproximadamente el 70% presentando cetoacidosis diabética (CAD) y el 52% con CAD severa²⁰, por lo que es necesario realizar un monitoreo cercano y tratamiento oportuno para evitar complicaciones graves en niños infectados por COVID-19.

Dentro de los principales hallazgos de nuestro estudio fue un incremento significativo en los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada, lo cual es concordante con el diagnóstico de diabetes, indicando una mayor alteración en el metabolismo de la glucosa en el grupo de casos en comparación con los controles. Sin embargo, no se encontró diferencias en los niveles de insulina. Esto puede ser explicado dado que los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener niveles de insulina que parecen normales o elevados, pero la incapacidad de normalizar la glucosa en sangre refleja

un defecto relativo en la secreción de insulina estimulada por la glucosa²¹. Por lo tanto, la secreción de insulina es defectuosa en estos pacientes e insuficiente para compensar la resistencia a la insulina. Lo anterior resulta relevante ya que se ha documentado que el virus SARS-CoV-2 puede provocar perturbación del metabolismo de la glucosa a través de un aumento de la resistencia a la insulina²². A pesar de esto, no se observaron diferencias en los niveles de insulina entre los sujetos de control y aquellos con diabetes de nueva aparición. Esto podría deberse a que la mayoría de estos pacientes fueron diagnosticados con diabetes tipo 2, en la que inicialmente los niveles de insulina pueden parecer normales, pero son insuficientes para contrarrestar la resistencia a la insulina y mantener los niveles de glucosa dentro de un rango normal²¹. Las observaciones de nuestro estudio respaldan la hipótesis de un posible efecto diabetogénico del SARS-CoV-2, sugiriendo que la infección podría causar un deterioro agudo en la secreción de insulina o la destrucción de las células beta, lo cual, junto con una respuesta inflamatoria excesiva, podría llevar a un rápido deterioro metabólico²³. Es importante destacar que la toma de muestras se realizó al menos dos meses después del diagnóstico de COVID-19, con el objetivo de descartar el posible efecto hiperglicémico de los glucocorticoides utilizados durante el tratamiento de la infección²⁴. Los glucocorticoides, comúnmente empleados para manejar la inflamación y otras complicaciones del COVID-19, pueden aumentar los niveles de glucosa en sangre, lo que podría sesgar los resultados del estudio. Al esperar este periodo, se buscó asegurar que los valores de glicemia y HbA1c reflejen de manera más precisa el

estado metabólico basal de los participantes, sin la influencia transitoria de estos medicamentos. Esto permite una evaluación más precisa de la relación entre la infección por SARS-CoV-2 y la aparición de diabetes de nueva aparición.

Dado que durante la pandemia se planteó la interrogante de si esta patología corresponde a un nuevo tipo de diabetes, determinamos los niveles del autoanticuerpo GAD65 en suero para detectar la presencia de marcadores de autoinmunidad. En nuestro estudio, detectamos sólo un caso positivo para antiGAD65. En este sentido, se han descrito casos con y sin marcadores de autoinmunidad en pacientes con diagnóstico de diabetes de nueva aparición, sugiriendo un posible impacto de la infección viral sobre la autoinmunidad^{25,26,27}.

Por otra parte, el análisis de los resultados del polimorfismo I/D del gen ACE mostró que no existen diferencias en la frecuencia de estos polimorfismos entre los casos y controles en nuestra muestra. Estos hallazgos son consistentes con algunos estudios previos, mientras que otros han sugerido una posible relación entre el alelo D y la severidad de la infección por COVID-19²⁸. Información reciente sobre el polimorfismo I/D del gen ACE1 ha indicado que este podría influir en la expresión de ACE1, el receptor celular que el SARS-CoV-2 utiliza para ingresar a las células. Aunque algunos estudios han encontrado una correlación entre la variante D del polimorfismo y una mayor gravedad del COVID-19, los resultados han sido contradictorios y no concluyentes. La variabilidad en los resultados puede deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas, el tamaño de las muestras y otros factores genéticos y ambientales que influyen en la progresión de la enfermedad y la respuesta del huésped^{29,30}. En ese sentido, el tamaño muestral de nuestro estudio es reducido al compararse con otros estudios de polimorfismos, lo que limita las posibles conclusiones obtenidas. Finalmente, el impacto de la vacunación contra COVID-19 en la incidencia de diabetes de nueva aparición es un área que merece mayor investigación. El riesgo de desarrollar diabetes posterior a la infección por COVID-19 es mayor en pacientes no vacunados, mientras que se ha reportado que la población pre-diabética es más propensa a debutar con diabetes tipo 1, siendo evidente luego de la vacunación^{31,32}. La relación entre la vacunación y la aparición de diabetes es compleja y aún no completamente comprendida. Investigaciones iniciales han sugerido que la vacunación podría influir en la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, en la incidencia de enfermedades autoinmunes como la diabetes. Sin embargo, los datos actuales son limitados y se necesita más investigación para entender plenamente esta relación y sus posibles implicancias en la salud pública.

Dentro de las principales limitaciones de este estudio corresponde al tamaño de la muestra relativamente pequeño, lo que podría afectar la interpretación de la frecuencia de polimorfismos. Además, durante el período de reclutamiento, los voluntarios no recibieron las mismas dosis o tipo de vacunas, lo que puede aumentar la variabilidad del efecto que puedan tener las vacunas sobre el riesgo de desarrollar diabetes de nueva aparición. Para futuros estudios, sería beneficioso considerar investigaciones longitudinales más amplias y con

mayor tamaño muestral para tener mayor poder estadístico y confirmar estos hallazgos, especialmente para evaluar la frecuencia de los polimorfismos en el gen ACE que pueden estar asociados con el riesgo de DM post COVID-19.

Conclusión

En resumen, nuestro estudio evaluó un número pequeño de casos de diabetes de nueva aparición posterior a la infección por COVID-19, donde se identificaron alteraciones metabólicas asociadas al diagnóstico de diabetes, sin la presencia de marcadores de autoinmunidad. Se requieren estudios más extensos para identificar la relación causal entre la infección y el desarrollo de esta patología, sin embargo, se sugiere evaluar el control glicémico posterior a la infección viral, con el objetivo de monitorear el metabolismo de la glucosa en población de riesgo, como aquellos con antecedentes de intolerancia a la glucosa o estados de pre-diabetes.

Financiamiento: Proyecto SOCHED 2020-03.

Referencias

1. COVID-19 Cases | WHO COVID-19 Dashboard Available online: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=152&n=0> (accessed on 5 August 2024).
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395: 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Kharroubi S.A, Diab-El-Harake M. Sex-Differences in COVID-19 Diagnosis, Risk Factors and Disease Comorbidities: A Large US-Based Cohort Study. *Front Public Health*. 2022; 10. doi:10.3389/FPUBH.2022.1029190.
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis M.L.C, Lely A.T, Navis G.J, van Goor H. Tissue Distribution of ACE2 Protein, the Functional Receptor for SARS Coronavirus. A First Step in Understanding SARS Pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203: 631-637. doi:10.1002/PATH.1570.
5. Huang Y, Yang C, Xu X, feng Xu, W, Liu S. wen Structural and Functional Properties of SARS-CoV-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020 41:9 2020, 41, 1141-1149. doi: 10.1038/s41401-020-0485-4.
6. Guillon A, Hiemstra P.S, Si-Tahar M. Pulmonary Immune Responses against SARS-CoV-2 Infection: Harmful or Not? *Intensive Care Med*. 2020; 46: 1897. doi:10.1007/S00134-020-06170-8.
7. Raza S.T, Abbas S, Siddiqi Z, Mahdi F. Association between ACE (Rs4646994), FABP2 (Rs1799883), MTHFR (Rs1801133), FTO (Rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia. *Int J Mol Cell Med*. 2017; 6: 121-130. doi: 10.22088/ACADPUB.BUMS.6.2.6.
8. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A Crucial Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) in SARS Coronavirus-Induced Lung Injury. *Nature Medicine*. 2005; 11: 8 2005, 11, 875-879. doi:10.1038/nm1267.
9. Marshall R.P, Webb S, Bellingan G.J, Montgomery H.E, Chaudhari B, McAnulty, R.J, Humphries S.E, Hill M.R, Laurent G.J. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 646-650. doi:10.1164/RCCM.2108086.
10. Villar J, Flores C, Pérez-Méndez L, Maca-Meyer N, Espinosa E, Blanco J, Sangüesa R, Muriel A, Tejera P, Muros M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Not Associated with Susceptibility and Outcome in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 488-495. doi: 10.1007/S00134-007-0937-Z.
11. Zheng H, Cao J.J. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020; 190: 2013-2017. doi: 10.1016/J.AJP.2020.07.009.
12. Lai H, Yang M, Sun M, Pan B, Wang Q, Wang J, Tian J, Ding G, Yang K, Son, X, et al. Risk of Incident Diabetes after COVID-19 Infection:

ARTÍCULO ORIGINAL

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Metabolism*. 2022; 137. doi: 10.1016/J.METABOL.2022.155330.
13. Rayman G, Lumb A, Kennon B, Cottrell C, Nagi D, Page E, Voigt D, Courtney H, Atkins H, Platts J, et al. Guidance on the Management of Diabetic Ketoacidosis in the Exceptional Circumstances of the COVID-19 Pandemic. *Diabet Med*. 2020; 37: 1214-1216. doi:10.1111/DME.14328.
 14. Association, A.D. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020; 43: S14-S31. doi:10.2337/DC20-S002.
 15. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, E. and T. of O. in A. (US) *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*. 1998.
 16. Verma S, Abbas M, Verma S, Khan F.H, Raza S.T, Siddiqi Z, Ahmad I, Mahdi F. Impact of I/D Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme 1 (ACE1) Gene on the Severity of COVID-19 Patients. *Infect Genet Evol*. 2021; 91. doi: 10.1016/J.MEEGID.2021.104801.
 17. Zintzaras E, Lau J. Synthesis of Genetic Association Studies for Pertinent Gene-Disease Associations Requires Appropriate Methodological and Statistical Approaches. *J Clin Epidemiol*. 2008; 61: 634-645. doi: 10.1016/J.JCLINEPI.2007.12.011.
 18. Pantea Stoian A, Bica I.C, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, Banerjee Y, Ceriello A, Cesur M, et al. New-Onset Diabetes Mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Therapy*. 2024; 15: 33-60. doi: 10.1007/S13300-023-01465-7/FIGURES/2.
 19. Khunti K, Prato S, Del, Mathieu C, Kahn S.E, Gabbay R.A, Buse J.B. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; 44: 2645-2655. doi:10.2337/DC21-1318.
 20. Unsworth R, Wallace S, Oliver N.S, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, Kwong R.M.W, Kumar P, Logan K.M. New-Onset Type 1 Diabetes in Children During COVID-19: Multicenter Regional Findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020; 43: e170-e171. doi:10.2337/DC20-1551.
 21. Committee, A.D.A.P.P. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 45: S17-S38. doi:10.2337/DC22-S002.
 22. He X, Liu C, Peng J, Li Z, Li F, Wang J, Hu A, Peng M, Huang K, Fan D, et al. COVID-19 Induces New-Onset Insulin Resistance and Lipid Metabolic Dysregulation via Regulation of Secreted Metabolic Factors. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021 6:1 2021, 6, 1-12. doi:10.1038/s41392-021-00822-x.
 23. Santos A, Magro D.O, Evangelista-Poderoso R, Saad M.J.A. Diabetes, Obesity, and Insulin Resistance in COVID-19: Molecular Interrelationship and Therapeutic Implications. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13: 1-14. doi:10.1186/S13098-021-00639-2/FIGURES/5.
 24. Cho J.H, Suh S. Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia: A Neglected Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024; 39: 222-238. doi:10.3803/ENM.2024.1951.
 25. Chandrashekar Joshi S, Pozzilli P. COVID-19 Induced Diabetes: A Novel Presentation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 191: 110034, doi: 10.1016/J.DIABRES.2022.110034.
 26. Batista-Roche J.L, Mirabent-Casals M, Manzanares D, Lund G, García-Gasca A. New-Onset Diabetes Mellitus after COVID-19: Combined Effects of SARS-CoV-2 Variants, Molecular Mimicry, and M6A RNA Methylation. *COVID*. 2024; 4: 481-494. doi:10.3390/COVID4040032/S1.
 27. Boboc A.A, Novac C.N, Marin A.G, Ieşanu M.I, Plătică C Buzescu, T, Coşoreanu M.T, Galoş F. SARS-CoV-2 Positive Serology and Islet Autoantibodies in Newly Diagnosed Pediatric Cases of Type 1 Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. *Int J Mol Sci*. 2023; 24. doi: 10.3390/IJMS24108885.
 28. Delanghe J.R, Speeckaert M.M, De Buyzere M.L. ACE Polymorphism Is a Determinant for COVID-19 Mortality in the Post-Vaccination Era. *Clin Chem Lab Med*. 2022; 60: E32-E33. doi:10.1515/CLLM-2021-1001/MACHINEREADABLECITATION/RIS.
 29. Molina S, Rocamora N, Bendicho A.I, Vázquez E.G, Zorio E, Rodriguez F.D, Ortuño G Rodríguez, A.I, Sánchez-López A.J, Jara Rubio R, et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 Genes and Severity of COVID-19 Disease. *PLoS One*. 2022; 17: e0263140. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0263140.
 30. Sheikhan F, Sadeghi Mofrad S, Tarashi S Ghazanfari Jajin M, Sakhaee F, Ahmadi I, Anvari E, Sheikhpour M, Fateh A. The Impact of ACE2 Polymorphisms (Rs1978124, Rs2285666, and Rs2074192) and ACE1 Rs1799752 in the Mortality Rate of COVID-19 in Different SARS-CoV-2 Variants. *Hum Genomics*. 2023; 17. doi: 10.1186/S40246-023-00501-8.
 31. Kwan A.C, Ebinger J.E, Botting P, Navarrette J, Claggett B, Cheng S. Association of COVID-19 Vaccination with Risk for Incident Diabetes After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2023; 6: e2255965-e2255965. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.55965.
 32. Sivaprakasam D.R, Ohiri H.O, Asif M.S, Jahangir M.S, Khan M.K.G, Nabeel M.A, Abdullah R.M. COVID-19 Vaccination and Its Relation to New-Onset Diabetes: A Narrative Review. *Cureus*. 2023; 15. doi:10.7759/CUREUS.47056.

Histiocitosis de células de Langerhans con afectación hipofisaria, seguimiento endocrinológico en paciente adulto: A propósito de un caso

Bryan Acosta^{1*}, Florencia Dorfman¹, María. M. Piñeyro¹.

Langerhans Cell Histiocytosis with Pituitary Involvement, Endocrinological Follow-up in an Adult Patient: A Case Report

Resumen: La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una rara afección histiocítica que se distingue por el crecimiento excesivo de células del sistema fagocítico mononuclear (macrófagos, células dendríticas, monocitos) en diversos órganos y sistemas. La afectación de la glándula hipofisiaria se reporta en 5-50% de los pacientes con HCL, lo más frecuente la deficiencia de arginina vasopresina en 50% de los casos. Una minoría también presenta disfunción de hormonas de la adenohipofisis. Presentamos el caso de un paciente masculino de 33 años, diagnosticado de HCL en contexto de infecciones óticas a repetición, con tratamiento quimioterápico hasta en 3 ocasiones por recidiva tumoral. En el seguimiento se evidencia deficiencia de arginina-vasopresina. Asimismo, se diagnostica panhipopituitarismo. Nos enfocaremos en la definición, fisiopatología, epidemiología, y cómo realizar el seguimiento endocrinológico en pacientes adultos con HCL. La afectación de la hipofisis puede resultar un desafío diagnóstico. Es fundamental reconocer esta manifestación clínica para un diagnóstico y tratamiento adecuado, ya que sin tratamiento el paciente puede enfrentar un riesgo vital.

Palabras clave: Deficiencia arginina-vasopresina; Histiocitosis de células de Langerhans; Histiocitosis X; Panhipopituitarismo.

Abstract: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare histiocytic disorder characterized by the excessive proliferation of cells from the mononuclear phagocyte system (macrophages, dendritic cells, monocytes) in various organs and systems. Pituitary gland involvement is reported in 5-50% of patients with LCH, with the most common issue being arginine vasopressin deficiency in 50% of cases. A minority also present with adenohipophysis hormone dysfunction. We present the case of a 33-year-old male patient diagnosed with Langerhans cell histiocytosis (LCH) in the context of recurrent ear infections, with chemotherapy treatment administered up to three times due to tumor relapse. Follow-up reveals arginine-vasopressin deficiency. Additionally, the patient is diagnosed with panhypopituitarism.

We will focus on the definition, pathophysiology, epidemiology, and how to conduct endocrinological follow-up in adult patients with LCH. Pituitary gland involvement can pose a diagnostic challenge. Recognizing this clinical manifestation is crucial for accurate diagnosis and appropriate treatment, as

1. Clínica de Endocrinología y Metabolismo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Correspondencia: Bryan Acosta / abaaz_8j@hotmail.com

Recibido: 02-08-2024
Aceptado: 10-09-2024

ARTÍCULO ORIGINAL

untreated patients may face life-threatening risks.

Keywords: *Arginine-vasopressin deficiency; Histiocytosis X; Langerhans cell histiocytosis; Panhypopituitarism.*

Introducción

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL), así llamada por la infiltración tisular de células con estructura y marcadores específicos de las células de Langerhans (CD1a+/CD207+), presentes en las lesiones entre un 1% a > 70% (promedio de 8%)¹. En 1953, fue agrupada bajo el término histiocitosis X debido al origen incierto de las células. En los años 80, gracias a la microscopía electrónica, se pudo diferenciar los tipos de histiocitosis, lo que llevó a la definición de HCL por parte de la sociedad de histiocitosis².

Se caracteriza por activación constitutiva de la vía MAPK, lo que produce una multiplicación clonal de precursores mieloides que se diferencian en CD1a+/CD207+ en los tejidos afectados. Estas células tienen una baja tasa de proliferación pero son menos sensibles a la apoptosis, lo que resulta en lesiones persistentes. Ocurre de manera esporádica³.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) puede presentarse de varias maneras: unifocalmente, con una lesión única en un solo órgano; multifocalmente en un solo sistema, con dos o más lesiones que afectan un solo órgano; y de forma multisistémica, con dos o más órganos comprometidos⁴. Se estima una prevalencia entre 1 y 1,5 casos por millón de habitantes/año en población pediátrica^{2,5}. La epidemiología es desconocida en adultos.

El diagnóstico se realiza mediante la histopatología del tejido afecto, junto con inmunohistoquímica que evidencie positividad del marcador CD1a². Las pautas actuales proponen que tanto para la estadificación inicial como el seguimiento se realicen con tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa (18-PET- FDG)^{4,5}.

Esta patología puede comprometer diversos sistemas, que incluyen el sistema esquelético, pulmonar, timo, sistema hepatobiliar, sistema digestivo, sistema nervioso central (SNC), los tejidos blandos de la cabeza y el cuello, glándulas salivales y raramente tiroides⁶. Las manifestaciones cutáneas y esqueléticas son las más comunes en pacientes adultos, es especial de cráneo y vertebras.

En lo endocrinológico, la afectación de la glándula hipofisiaria se reporta en 5-50% de los pacientes con HCL,

lo más frecuente la deficiencia de arginina vasopresina en 50% de los casos⁷. Una minoría (5-20%) también presenta disfunción de hormonas de la adenohipofisis^{4,8,9}. En la resonancia magnética nuclear (RMN) se puede encontrar a nivel de sistema nervioso central las siguientes manifestaciones: pérdida del punto brillante de la glándula pituitaria, engrosamiento del tallo pituitario >3 mm con realce, lesión masiva con isointensidad y realce homogéneo bajo imágenes potenciadas en T1⁶.

Reportamos el caso de un paciente con HCL diagnosticado en la pubertad que en la evolución de la enfermedad agrega múltiples déficits hormonales. Representa un desafío dada la poca frecuencia de la patología.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 33 años. Diagnosticado de HCL a los 13 años de edad, en contexto de infecciones óticas recurrentes y pobre respuesta a los tratamientos tradicionales. Se realiza biopsia del sitio de lesión donde se evidencia HCL. Recibe tratamiento quimioterápico en 3 ocasiones con: Vinblastina + Prednisona / Citarabina + Prednisona / 2-Clorodeoxiadenosina.

Al inicio de su tercera quimioterapia, el paciente presenta polidipsia de predominio nocturno con avidez por agua fría, llega a consumir 15 litros de agua por día, acompañado de poliuria. Se realiza prueba de restricción hídrica que fue positiva, que muestra hipernatremia con osmolaridad urinaria baja (<300 mOSM). Se realiza diagnóstico de deficiencia de arginina-vasopresina central y se inicia desmopresina intranasal a demanda.

Se realiza una RMN con enfoque selar, que reporta una lesión hipofisiaria que compromete glándula y tallo hipofisario (Figura 1).

Se realiza estudio de las hormonas de la adenohipofisis. Se realiza diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrófico con los siguientes valores: testosterona 1,5 mUI/mL (VR: 2,49-8-26), hormona luteinizante <0,1 mUI/mL (VR: 0,6-12,1), hormona folículo estimulante 0,1 mUI/mL (VR: 1-12). Se inicia sustitución con enantato de

testosterona 250 mg /cada 28 días, previo hematocrito y enzimas hepáticas, los cuales resultaron normales. Asimismo, se diagnostica hipotiroidismo secundario con los siguientes valores: TSH 0,43 ng/mL (VR: 0,23-4,7), T4L 0,34 ng/mL (VR: 0.93-1.70) por lo que se inicia tratamiento con levotiroxina 100 ug/día. Además, se evidencia una insuficiencia suprarrenal secundaria con un cortisol AM de 3 ug/dL (VR: 5-25), y se inicia tratamiento con hidrocortisona 10 mg (6 am)/5mg (5 pm). El paciente presenta deficiencia de arginina-vasopresina, inicialmente manejada con desmopresina a demanda. Estuvo hospitalizado en 3 ocasiones por intoxicación hídrica. Actualmente, se encuentra estable con desmopresina reglada 1 puff cada 6 horas.

Se plantea afectación del tallo hipofisario y de la glándula hipofisis por la HCL, basado en el diagnóstico de HCL obtenido mediante biopsia de lesión en la mastoides. No se consideró necesario realizar biopsia de la lesión hipofisaria. El paciente continúa con la quimioterapia, que recibe 6 ciclos, cada 3 semanas.

En la evolución se realiza RNM de control 2 años posteriores a primera RMN, que evidencia disminución

del tamaño de la lesión tanto en el tallo hipofisario como de la hipófisis (Figura 2).

Actualmente, el paciente se encuentra con sustitución en los 3 ejes hormonales (gonadal, tiroideo, corticosuprarrenal), con dosificaciones hormonales dentro de rango de normalidad para los ejes gonadal y tiroideo. Eje corticoideo se encuentra controlado sin elementos de síndrome de Cushing, con presión arterial normal y sin hipotensión ortostática. Asimismo, está educado para el incremento de dosis ante situaciones de estrés y lleva chapa identificatoria. Está en tratamiento para deficiencia de arginina-vasopresina, sin presentar poliurodipsia y con electrolitos séricos normales. Además, presenta un campo visual por confrontación normal.

En el seguimiento, se solicitó una tomografía por emisión de positrones (PET-CT) en búsqueda de lesiones en otras regiones corporales. Se evidenció un aumento de captación en sector lateral izquierdo en región selar sin correlato morfológico, lo que es inespecífico. No se evidencian lesiones en pulmones ni en estructuras óseas (Figura 3). Se plantea que el paciente está en remisión, y se continuará su seguimiento.

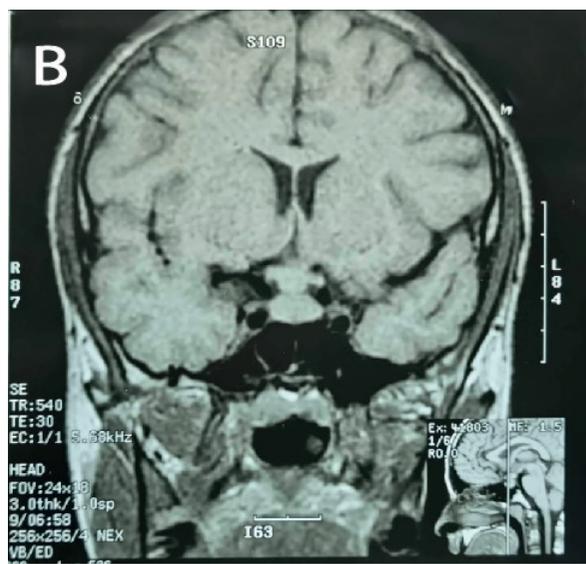
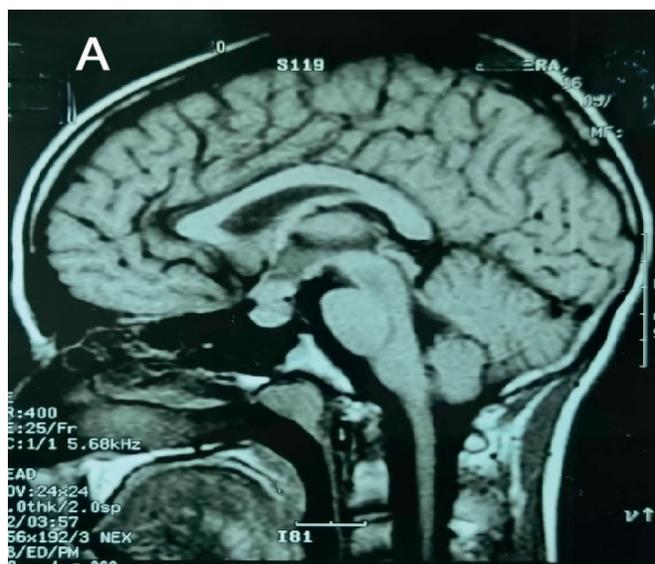


Figura 1: Lesión hipofisaria en RMN de paciente con HCL. (A) Corte sagital T1 sin contraste: se evidencia una lesión isointensa en tallo hipofisario que desplaza hacia abajo glándula hipofisis. No se evidencia el punto brillante de la neurohipofisis. (B) Corte coronal en T1 sin contraste: se evidencia lesión isointensa en el tallo hipofisario que contacta quiasma óptico. La glándula hipofisaria está aumentada de tamaño con aumento de la concavidad.

ARTÍCULO ORIGINAL

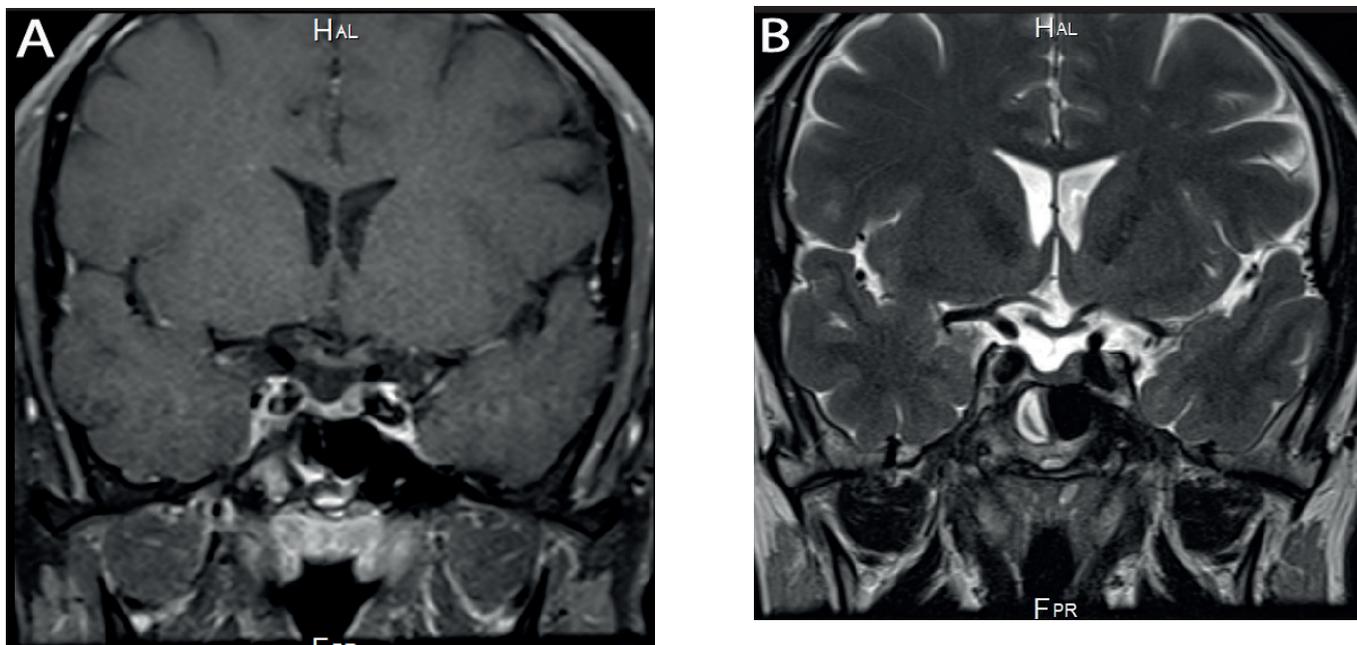


Figura 2: RMN de control en paciente con HCL. (A) Corte coronal en T1 con contraste que evidencia una pequeña lesión lateralizada a derecha de aproximadamente 5 mm en su eje mayor, que realza con el contraste. (B) Corte coronal en T2 que evidencia tallo hipofisario adelgazado, centrado y traccionado en sentido caudal.

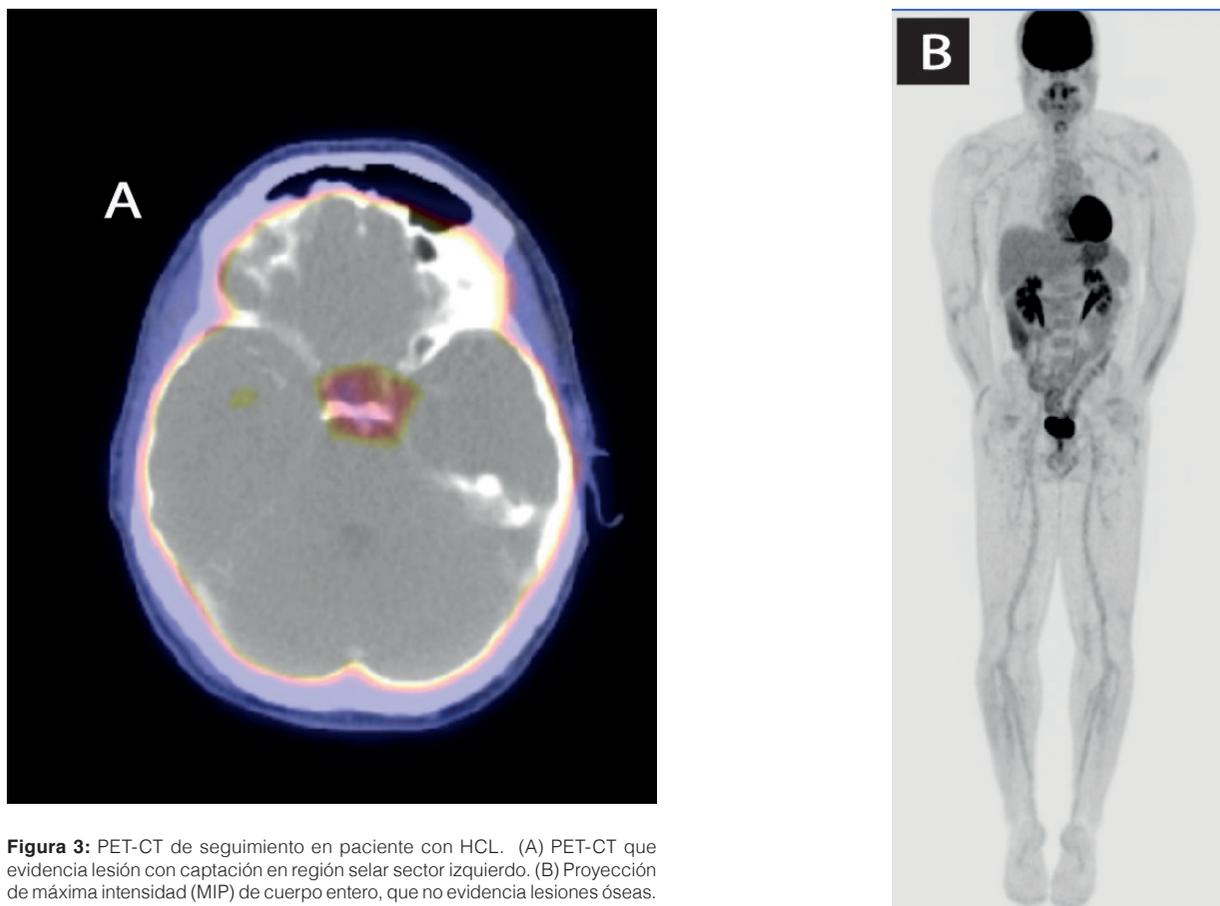


Figura 3: PET-CT de seguimiento en paciente con HCL. (A) PET-CT que evidencia lesión con captación en región selar sector izquierdo. (B) Proyección de máxima intensidad (MIP) de cuerpo entero, que no evidencia lesiones óseas.

Discusión

La HCL es una enfermedad relativamente rara caracterizada por la proliferación clonal anormal y la acumulación de células dendríticas presentadoras de antígenos en múltiples tejidos y órganos, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y presentaciones histológicas. Las células dendríticas que se encuentran en las lesiones de HCL son precursoras que se originan en la médula ósea, migran a los sitios de lesión y se diferencian en células positivas para langerina (CD207). La HCL está asociada con una significativa morbilidad. Puede afectar varios sistemas, incluida la afectación a nivel hipofisario que puede conducir a hipopituitarismo con necesidad de reemplazo hormonal de los ejes hormonales, como en este caso. La deficiencia de arginina-vasopresina es la manifestación endócrina más frecuente. Se puede presentar incluso años antes de presentar el resto de compromiso a diferentes órganos/sistemas¹.

La supervivencia para paciente con afectación unifocal es excelente, mientras que las tasas de mortalidad pueden alcanzar hasta un 20% en aquellos con disfunción multi-sistema⁴.

Cuando se presente deficiencia de arginina-vasopresina, es crucial realizar RMN con enfoque selar para valorar posibles lesiones hipofisarias. Además, se debe llevar a cabo una evaluación de los ejes hormonales hipofisarios (corticosuprarrenal, tiroideo, gonadal, somático, lactotrope). En caso de su afectación se debe iniciar la correspondiente terapia de reemplazo hormonal. Es recomendable evaluar los ejes hormonales incluso en ausencia de una imagen clara de lesión hipofisaria, ya que estas disfunciones pueden estar presentes sin lesiones evidentes¹⁰.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar HCL se incluyen ser de origen latino, antecedentes de infección tracto urinario materno durante la gestación, transfusiones sanguíneas en la infancia, hacinamiento, bajo nivel escolar, infecciones neonatales, exposición a solventes, antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y fertilización in vitro. Por otro lado, factores protectores incluyen pertenecer a la raza negra, recibir vacunación infantil y tomar suplementos vitamínicos¹¹.

En pacientes adultos, el seguimiento debe ser de por vida dado que los déficits hormonales pueden manifestarse incluso años después del diagnóstico inicial. Entre las hormonas hipofisarias, la hormona del crecimiento es la más afectada. Hasta ahora, no se ha encontrado una forma de prevenir de secuelas a largo plazo hipotalámico-hipofisarias. Se han identificado 3 factores de riesgo para el desarrollo de deficiencia de arginina-vasopresina: enfermedad multisistémica, enfermedad activa o reactivada por tiempos prolongados, y presencia de lesiones óseas en arcos como el hueso frontal, órbitas, oído medio y mastoides, como en nuestro paciente. Además, se han observado 3 características que aumentan la probabilidad de desarrollo de deficiencias hormonales hipofisarias: mayor edad al diagnóstico, afectación multi-sistémica, y pocos episodios de reactivación de la enfermedad^{12,13}. En el caso específico de nuestro paciente, este presentó una edad mayor al promedio de inicio de la enfermedad.

Al realizar el tratamiento quimioterápico en estos pacientes

se debe también iniciar sustitución hormonal, si así lo requirieran, independientemente del tipo de quimioterapia usada¹⁴.

A largo plazo se ha reportado supervivencia en HCL multi-sistema de un 90% en niños, en adultos no contamos con estadística. Cuando presentan recaídas de la enfermedad, estas son menos graves que la enfermedad inicial en extensión, gravedad, y mortalidad¹⁵.

En cuanto a las manifestaciones endocrinológicas, la deficiencia de arginina-vasopresina es la más frecuente. Esta manifestación debe sospecharse ante pacientes con síndrome poliurodipsico, a veces con avidez por agua fría en las noches. El diagnóstico se realiza si existe hipernatremia con hiperosmolaridad sanguínea e hiposmolaridad urinaria. En los casos con mecanismo de la sed intacto, donde no se desarrolla hipernatremia, se puede confirmar con la prueba de restricción hídrica. En la RMN, se puede observar una pérdida de brillo de la neurohipófisis en secuencia T1 y engrosamiento del tallo pituitario².

No existe un marcador pronóstico para la evolución hacia un daño endócrino, ya que las afectaciones de la adenohipófisis pueden presentarse con o sin déficit de arginina-vasopresina. Por lo tanto, en pacientes con HCL sin déficits hormonales, es necesario realizar un seguimiento clínico y paraclínico regular. Se recomienda buscar deficiencia de GH, con la medición de IGF-1 y eventualment test de estímulo en adultos, dado que su reemplazo mejora la sensación de bienestar y el perfil metabólico del paciente. Además, se debe investigar la presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico con medición de LH-FSH y testosterona en hombres, y estradiol en mujeres. Los niveles de prolactina pueden estar elevados por efecto de masa. Se recomienda despistar déficit de ACTH con un cortisol y ACTH hora 8 am, así como hipotiroidismo secundario mediante la valoración de TSH y T4L^{2,4}.

El tratamiento puede reducir el tamaño de las lesiones, pero en general, los ejes hormonales afectados no se recuperan. Además, puede presentarse sintomatología debido al crecimiento tumoral, como alteraciones visuales; por ello debe realizarse un examen por confrontación y campo visual computarizado². Es importante recordar que existen otras afectaciones cerebrales no endocrinas, como cambios en el comportamiento social, memoria, apetito, saciedad y sueño⁴.

Si la presentación de HCL es únicamente con compromiso hipofisario, se debe hacer reemplazo hormonal correspondiente. En estos casos, el papel de la terapia sistémica no está claro. Sin embargo, la terapia sistémica se recomienda en casos con aparición reciente o lesión radiológica presente. Al inicio se recomienda evaluación de ejes hormonales hipofisarios a los 3 meses del diagnóstico de HCL y de ahí de manera anual⁴.

Se ha reportado que la mayoría de paciente con HCL sufren un retraso en el diagnóstico, debido a los síntomas inespecíficos de la enfermedad, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad, como por ejemplo la falta de sustitución de ejes hormonales vitales¹⁶.

El tratamiento debe basarse a la presentación clínica del paciente, y puede incluir quimioterapia, inmunosupresión, radioterapia y sustitución hormonal. El seguimiento debe de

ARTÍCULO ORIGINAL

ser multidisciplinario. Deben de estar involucrados oncología debido a su mayor prevalencia de ciertos tipos de neoplasias como leucemias, trastornos mieloproliferativos, y linfomas¹⁷ así como dermatología, neumología, hematología¹⁸ y endocrinología dadas las manifestaciones en diferentes sistemas¹⁸.

Conclusiones

El manejo endocrinológico del paciente con HCL adulto plantea desafíos significativos, dado que el compromiso de ejes hipofisarios puede pasar desapercibido, lo que podría tener consecuencias críticas para el paciente con compromiso vital. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es esencial, debido al riesgo de recurrencia de la enfermedad subyacente y su eventual compromiso multisistémico. Se destaca la importancia del manejo multidisciplinario integral en pacientes portadores de HCL.

Referencias

- Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379(9): 856-868.
- de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Presse Med*. 2017; 46(1): 55-69.
- Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16): 1319-1331.
- Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. *Blood*. 2022; 139(17): 2601-2621.
- Gorria F, García V, Hackenbruch E, Hermosilla S, Ipharraguerre M, Romero R. Valor del PET/CT con 18F-FDG en pacientes pediátricos con Histiocitosis de Células de Langerhans (HCL) [Monografía]. [Montevideo]: UDELAR; 2017.
- Cheng YF, Wang CC, Tsai PS, Lin DC, Huang WH. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid mimicking thyroiditis in a boy: A case report and literature review. *BMC Pediatr*. 2024; 24(1): 66.
- Broadbent V, Dunger DB, Yeomans E, Kendall B. Anterior pituitary function and computed tomography/magnetic resonance imaging in patients with langerhans cell histiocytosis and diabetes insipidus. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21(9): 649-654.
- Willis B, Ablin A, Weinberg V, Zoger S, Wara WM, Matthay KK. Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14(7): 2073-2082.
- Doleschal B, Popper U. Sustained remission of adult Langerhans histiocytosis utilizing molecular therapy. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2021; 14(1): 115-118.
- Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol*. 2021; 39(S1): 15-23.
- Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(6): 1035-1044.
- Vaiani E, Malossetti C, Vega LM, Zubizarreta P, Braier J, Belgorosky A. Predictor Variables of Developing Anterior Pituitary Deficiencies in a Group of Paediatric Patients with Central Diabetes Insipidus and Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Res Paediatr*. 2017; 87(1): 51-57.
- Vaiani E, Felizzia G, Lubieniecki F, Braier J, Belgorosky A. Paediatric Langerhans Cell Histiocytosis Disease: Long-Term Sequelae in the Hypothalamic Endocrine System. *Horm Res Paediatr*. 2021; 94(1-2): 9-17.
- DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014; 22(10): 643-652.
- Abla O, Rollins B, Ladisch S. Langerhans cell histiocytosis: Progress and controversies. *Br J Haematol*. 2019; 187(5): 559-562.
- Medina MÁ, Meyer W, Echeverri C, Builes N. Histiocitosis de células de Langerhans: Reporte de caso y revisión de la literatura. *Biomédica*. 2021; 41(3): 396-402.
- Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, et al. Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients. *Eur J Cancer*. 2022; 172: 138-145.
- Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr*. 2021; 10(11): 2892-2902.

Motivación y ternura

José Carlos Bermejo*.

Motivation and tenderness

“Con miel, y no con hiel”, decía mi abuelo. Reclamaba así una estrategia de aproximación entre las personas, un modo de educar, una clave de relación de cuidado, una pista para encauzar el bien, cuando la motivación no es espuria, cuando las relaciones quieren contribuir a humanizar, particularmente en el mundo sanitario y sociosanitario.

Podría pensarse que la ternura es blandengue, o que evoca ternurismo, que quizás repele. O que es aplicable solo a nuestras relaciones con los niños, o en la intimidad. Sin embargo, bien sabemos que lo débil y lo tierno vencen lo duro y lo fuerte, con mucha facilidad. Mi abuelo también lo decía: “con miel, y no con hiel”.

Motivos para la ternura

La ternura es la que mejor desencadena dinámicas de paz y solidaridad en la fragilidad del otro. La ternura expresa la compasión ante el sufrimiento ajeno.

La ternura es un paradigma de cuidado a los frágiles, expresada de mil maneras. La quiero pensar en el cuidado a las familias, incluso a las que nos parecen difíciles, sin juzgarlas, sino afrontando como desafío el cuidado tierno. Quiero pensar la ternura para con los enfermos de alzhéimer. Sueño con la ternura para con los que se encuentran al final de la vida. ¡Qué potencial tan grande!

Pienso en la ternura en nuestros saludos, en nuestras respuestas; ternura cuando añadimos algo a lo que dice el otro en las reuniones. Ternura al tratar a las Instituciones y quienes las representan en espacios de gobierno, ternura hacia los Centros. Ternura en los gestos, en las miradas, con las visitas, con los alumnos, con los recursos materiales.

Cultivar la ternura es un modo de respetar y apuesto porque nos devuelve satisfacción y bienestar, aunque parezca que un itinerario de ida o una propuesta ética. Es un paradigma ético, también de sensatez.

Hay motivos para ser tiernos en los lugares de atención y salud. Estos espacios son lugares de ternura porque lo son de cuidados, libres de violencia, también en las palabras, en los gestos, en los procedimientos. La ternura, en procesos de salud, genera eficacia, confianza, adherencia, bienestar, salud.

Ternura solidaria

Tanto el contacto físico como las caricias tienen un significado ambiguo. De hecho, el contacto físico puede provocar, como también las caricias, lo mejor y lo

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

*Correspondencia:
info@josecarlosbermejo.es

Ética, Humanismo y Sociedad

peor. Ambas tienen, en sí mismo, tanto un poder destructor como un potencial terapéutico.

Una caricia física indeseada puede convertirse en un abuso que deje señal para toda la vida. Un contacto físico inoportuno o violento puede destruir y generar males físicos y psicológicos. De hecho, esta ambigüedad es reconocida desde muy antiguo. El juramento hipocrático propio de los médicos desde el siglo IV antes de Cristo ya decía: *“Cuando entre en una casa no llevaré otro propósito que el bien y la salud de los enfermos, cuidando mucho de no cometer intencionalmente faltas injuriosas o acciones corruptoras y evitando principalmente la seducción de las mujeres jóvenes, libres o esclavas”*. Se reconocía que el tipo de relación próxima e íntima que se puede generar en la relación terapéutica podía llevar a abusos, a evitar en todo caso.

Sin embargo, siempre en el ámbito de la relación con las personas enfermas, discapacitadas o sufrientes por cualquier causa, el poder terapéutico del contacto corporal es muy importante. Lo encontramos expresamente en la práctica de la rehabilitación, de la fisioterapia, de los masajes, y en las capacidades que algunos galenos poseen de detectar ciertos males mediante el tacto y la cirugía.

También tienen poder las caricias psicológicas. Y también estas pueden ser ambiguas. Como estímulos sociales dirigidos de un individuo a otro para satisfacer la necesidad que tenemos de ser reconocidos, especialmente estudiadas por el análisis transaccional, pueden vehicular reconocimiento sano o mostrar la inmadurez del que las da, jugando con ellas o satisfaciendo carencias afectivas propias. Por eso también aquí se habla de caricias positivas y negativas, adecuadas e inadecuadas, proporcionadas y desproporcionadas. Las caricias en las profesiones de salud, son caricias solidarias, generadoras en sí mismas de salud.

Caricia y equilibrio

Sin embargo, cuando el contacto físico se convierte en caricia sana en su motivación, y oportuna en su momento y destinatario, puede constituir una medicina y un alivio en el sufrimiento.

Exceptuadas las personas que rechazan las caricias porque no se sienten cómodas al recibir las (¿quién sabe qué les habrá pasado!) y aquellas que se sienten incómodas dándolas (¿quién sabe qué les pasa!), las caricias constituyen una demostración cariñosa de amor y reconocimiento, de aprecio y halago mediante el roce suave de la mano con el cuerpo de una persona.

Según algunas investigaciones, el cuerpo humano tiene una red neuronal especializada en interpretar la carga emocional

de una caricia. La red es independiente de las neuronas del tacto y se activa solo cuando perciben amor, lo que desvela la importancia que la naturaleza otorga a la ternura en las relaciones humanas. Esta red neuronal permite a un bebé, por ejemplo, percibir el amor de sus padres antes de nacer y constituye el fundamento de las relaciones de pareja, familiares y sociales.

De hecho, podríamos preguntarnos qué sería de una persona que no acaricie o no sea acariciada. Su afectividad, su equilibrio emocional, sin duda, no andará muy allá, sin cosquillas para el alma.

La caricia solidaria

Si la caricia física puede ser expresión de ternura y de cariño para con los niños y para con los mayores, como puede serlo también de erotismo y gozo encarnado, la caricia puede ser también solidaria.

La caricia física solidaria toca la piel del enfermo, del moribundo, del doliente, recoge lágrimas y seca sudores, diluye miedos de soledad o abandono y restaura equilibrios internos.

La caricia solidaria alcanza la piel física, pero también la piel emocional del que sufre. Con su suavidad alivia a las personas, las vidas y las historias que, sin desearlo, están marcadas por el sufrimiento.

La caricia en la fragilidad y en el sufrimiento representa una alternativa al lenguaje verbal a la vez que puede completar el lenguaje verbal y apoyarlo concretándose así la actitud empática.

Bien utilizada, la caricia solidaria es un recurso elegante también en ausencia de otras habilidades, o al experimentar sus límites, evitando el riesgo de la “palmoterapia” o la fácil palmadita en la espalda que traduce un ternurismo blandengue más que una auténtica ternura. Por eso, la caricia, para no ser invasiva ni superficial, ha de ser oportuna y auténtica, respetuosa y libre.

La caricia aquí es fármaco del espíritu y restaurador del corazón herido o que traquetea. Pero la caricia puede ser también confrontadora: puede hacer ver a quien siente que nadie le quiere o nadie le hace caso que, en el mismo momento en que así lo experimenta, está siendo reconocido y se le está haciendo caso.

La caricia solidaria ensalza la belleza interior, la de la dignidad del ser humano, por encima de la belleza física.

Tocar en la fragilidad levanta el ánimo, reconstruye la autoestima y previene el aislamiento, motiva al compromiso por la salud. No se puede vivir humanamente sin caricias. La caricia solidaria motiva, humaniza, porque da vida y genera salud.

Resultados clínicos en pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 con diagnóstico precoz frente a tardío: Análisis del Registro DPV

Francisco Pérez B^{1*}, Gabriel Cavada Ch².

Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes with Early Versus Late Diagnosis: Analysis from the DPV Registry.

Hammersen J, et al. Clinical Outcomes in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes with Early Versus Late Diagnosis: Analysis from the DPV Registry. Diabetes Care 2024; 47(10): 1808-1817.

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.
2. Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los niños con diabetes tipo 1 que reciben un diagnóstico y un tratamiento precoces presentan un mejor control glicémico a largo plazo y menores necesidades de insulina que aquellos con un diagnóstico más tardío o con cetoacidosis diabética (CAD) en el momento del diagnóstico, según los resultados de este estudio publicado recientemente en la revista Diabetes Care.

Los investigadores de este artículo llevaron a cabo un análisis poblacional utilizando datos del registro de Documentación Prospectiva de la Diabetes (DPV), un proyecto multicéntrico de mejora de la calidad de vida que abarca a más del 90% de los jóvenes con diabetes tipo 1 en Alemania. Este estudio se realizó para evaluar los efectos del diagnóstico clínico precoz de diabetes tipo 1 mediante la comparación de los parámetros clínicos en el momento del diagnóstico y seguimiento en pacientes con diabetes tipo 1 pediátrica cuyo diagnóstico fue clasificado como precoz, intermedio o tardío.

Dicho estudio incluyó pacientes diagnosticados antes de los 18 años de edad divididos en cuatro grupos según los terciles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) dependientes de la edad en el momento del diagnóstico. Un grupo incluyó a los que presentaban CAD en el momento del diagnóstico. Los análisis también incluyeron variables tales como: control glicémico, dosis de insulina, índice de masa corporal (IMC) y el registro de las complicaciones agudas a lo largo de 3 años de seguimiento. Se utilizaron modelos de regresión ajustados para comparar los resultados entre los grupos de pacientes.

Los investigadores incluyeron a 14.292 pacientes (mediana de edad en el momento del diagnóstico, 9,8 años), de los cuales el 54,9% eran varones y el 25,4% de origen inmigrante. En el momento del diagnóstico, la mediana de HbA1c oscilaba entre el 9,6% de los niños menores de 2 años y el 11,6% de los que tenían entre 12 y 14 años. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos: diagnóstico precoz (24,5%), diagnóstico intermedio (24,6%), diagnóstico tardío (24,5%) y CAD (26,4%). La HbA1c durante el seguimiento fue más baja en el grupo de diagnóstico precoz (7,34%), en comparación con el grupo de diagnóstico tardío (7,74%) y el grupo de

*Correspondencia:
Francisco Pérez / fperez@inta.uchile.cl

Comentario de literatura destacada

CAD (7,62%). Los pacientes con diagnóstico precoz también presentaban un requerimiento de dosis diaria ajustada de insulina inferior (0,85 unidades/kg/día) a la de los pacientes con CAD (0,88 unidades/kg/día).

Al cabo de 3 años, el valor medio del indicador combinado de glucosa ajustado por la dosis de insulina (IDA-CGI) fue más bajo entre los pacientes con diagnóstico precoz (10,86%), seguido del diagnóstico intermedio (11,02%), el diagnóstico tardío (11,19%) y aquello con CAD (11,23%). La proporción de pacientes con un valor de IDA-CGI inferior al 9% fue mayor en el grupo de diagnóstico precoz (12,6%) y menor en el grupo de CAD (8,6%).

El IMC-SDS durante el seguimiento fue inferior en el grupo de diagnóstico precoz (0,29) en comparación con los grupos de diagnóstico tardío (0,44) y CAD (0,43) ($p < 0,001$). Las tasas de hipoglicemia grave no fueron significativamente diferentes entre los grupos, pero los pacientes con CAD en el momento del diagnóstico presentaron una tasa media más elevada de episodios de CAD durante el seguimiento (2,7 por 100 pacientes-año) en comparación con los pacientes sin CAD en el momento del diagnóstico (1,5 por 100 pacientes-año; $p = 0,007$).

Las limitaciones del estudio incluyen el uso de la HbA1c para estratificar a los pacientes y la imposibilidad de analizar la causalidad.

Los autores del estudio concluyeron que “tras 3 años de seguimiento”, el diagnóstico clínico precoz de la diabetes

tipo 1 puede ser beneficioso para el control metabólico y la remisión. Los pacientes con diabetes pediátrica de tipo 1 con diagnóstico clínico precoz basado en niveles más bajos de HbA1c en el momento del diagnóstico tenían un mejor control glicémico que los pacientes con diagnóstico tardío o CAD en el momento del diagnóstico. Este grupo de pacientes puede representar un grupo distinto con una mejor batería de respuestas biológicas que genere una destrucción más lenta de las células β .

Comentario Estadístico

El artículo, desde el punto de vista estadístico, está bastante bien analizado respecto a los modelos de asociación mencionados: regresión lineal, regresión binomial y modelos de medidas repetidas. Sin embargo, el modelo de regresión lineal estima la respuesta media condicional referente a los grupos de estudio ajustando por covariables, teniendo en vista este hecho, la descripción de estas respuestas se hace con percentiles, medianas y recorridos intercuartílicos, debió agregarse los promedios y desviaciones estándar para hacer una consistencia con el modelo de regresión lineal.

Aunque es anecdótico, no se indica: en qué programa se analizó la información, los niveles de confianza y la significación estadística usada; estos temas o se dan por convención o se omitieron, en la lectura del artículo hay que suponerlos, salvo el programa de análisis. Sin duda, este punto le quita formalidad al artículo y opaca los interesantes resultados expuestos.

Política de revisión por pares

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes utiliza los siguientes procedimientos editoriales al momento de la recepción de un artículo:

Revisión Preliminar: es función del Editor de la Revista revisar en términos generales si el trabajo recibido se enmarca dentro de los objetivos y la política editorial, además de cumplir con las normas descritas en las instrucciones a los autores.

Revisión por pares: es función del Editor y del Comité Editorial asignar dos revisores para la evaluación científica de los trabajos recibidos, en cualquiera de sus formatos, artículo original, caso clínico o revisión temática. Esta evaluación utiliza el sistema de evaluación doble ciego, conservando el anonimato de los revisores. En caso de discrepancias en la evaluación, es función del Editor nominar un tercer revisor cuya evaluación cumplirá la función de arbitraje.

Veredicto: en base a la opinión documentada de los revisores, el Editor toma la decisión de aceptar, aceptar con modificaciones o rechazar un artículo. El proceso de evaluación no debe exceder un plazo de dos meses. En casos de demora en la evaluación, el Editor está facultado para nominar un nuevo revisor.

Política sobre plagio y duplicación

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes tiene por misión publicar trabajos científicos inéditos y originales, esta política aplica para los trabajos en cualquiera de sus formatos (originales, casos clínicos, cartas al editor, revisiones y comentarios). Se excluye de esta política la publicación del comentario "Ética, Humanismo y Sociedad" sección en la que contribuye el Prof. José Carlos Bermejo quién comparte sus escritos publicados en España con nuestra revista.

Como forma de evitar la publicación de artículos que comprometan prácticas asociadas al plagio y sus derivadas, la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes incorporó en la Declaración de Conflictos de Intereses un acápite donde el autor principal puede describir cualquier alcance de similitud que pudiese considerarse como plagio, auto-plagio o duplicidad.

Política de publicación

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes se define como una publicación científica arbitrada que se publica con una frecuencia de cuatro números por año correspondientes a los meses de enero, abril, julio y octubre de cada año respectivamente.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes no realiza ningún tipo de cobro asociado a: envío de trabajos, revisión de trabajos por pares o publicación de los artículos sometidos a la Revista.

POLÍTICA EDITORIAL

Política de acceso abierto

El acceso a los contenidos publicados en la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes es gratuito, abierto y a texto completo. No se impone ningún tipo de restricción y no contempla embargos. Se define como una Revista científica de libre acceso que puede ser visitada y descargada por todo tipo de público.

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

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

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

Referencias, Tablas y Figuras

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

El trabajo debe enviarse por vía electrónica a los siguientes correos: fperez@inta.uchile.cl y revendodiab@soched.cl en archivos independientes manuscrito, tablas, figuras y guía de recomendaciones para los autores con sus respectivas firmas.

2. Los "Artículos de Investigación" deben estar constituidos por las secciones tituladas "Introducción", "Sujetos y Métodos" o "Material y Métodos", según corresponda, "Resultados" y "Discusión". Otros tipos de artículos, como los "Casos Clínicos" y "Artículos de Revisión", "Artículos Especiales", "Comentarios", "Cartas al Editor", pueden estructurarse en otros formatos, los que deben ser aprobados por el Editor. Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.
3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros

Instrucciones a los autores

índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábigo en ubicación de “superíndice” al final del nombre.

- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.soched.cl

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

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

3.2 Resumen

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

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en

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

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones. Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos

empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración.

Identifique a los pacientes mediante números correlativos y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

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

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

3.7 Agradecimientos

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

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

Instrucciones a los autores

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

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

b) Para Capítulos de Libros.

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

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

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

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

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

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

Las figuras deben tener extensión .JPG o bien .TIF, no deben estar insertas en un documento, se deben enviar en forma individual.

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

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

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

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

Presente los títulos y leyendas de las figuras en una

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

3.12 Separatas

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

Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría. Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos

solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

- 3.13 Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses. Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario "Updated ICMJE Conflict of Interest Reporting Form" disponible en la página web www.icmje.org, cuya versión en español se puede obtener en www.soched.cl. El formulario, en formato PDF, puede ser transferido a la computadora personal del autor (para lo cual se requiere una versión 8.0 del programa Adobe Reader. Una vez completados los datos que se solicitan, cada Declaración debe adjuntarse al manuscrito en su formato impreso. El editor decidirá si procede poner estas declaraciones en conocimiento de los revisores externos.

Nueva sección

- 3.14 Comentario de literatura destacada
1. Máximo 5-6 páginas word, espacio 1,5.
 2. Puede incluir hasta 5 referencias que sean complementarias o extraídas del mismo texto original.
 3. Se pueden incorporar co-autores en el comentario (hasta 3).
 4. Si el diseño estadístico lo requiere, se puede incorporar la opinión del Sr. Gabriel Cavada estadístico de SOCHED (opcional).

Instrucciones a los autores

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO. AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENVIADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

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

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

Teléfono _____ Fax: _____ E-mail _____

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Nombre y firma de cada autor

Códigos de Participación

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

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse por vía electrónica a revendodiab@soched.cl

Instrucciones a los autores

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Folículo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxifenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA

Instrucciones a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	FAI	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
Versus	vs		
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.



www.soched.cl