Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

60 años 1958 - 2018 Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Vol. 13 N° 1
2020

Contenido

Editorial
Estrés social y Diabetes
Francisco Pérez B.

Articulos Originales
Estudio de frecuencia y asociación de los polimorfismos RS965513 y RS1867277 del gen FOXE1 con el carcinoma papilar de tiroides y su riesgo de recurrencia en población chilena
Carolina Valdivia P, Daniela Olivari U, María Javiera Pérez E, Alejandra Tapia C, David Ortiz C, Eric Barros L, Carlos Fardella B, Cristián Carvajal M, José Miguel Domínguez R-T.

Caso Clínico
Disgenesia gonadal pura 46 XX, una causa infrecuente de hipogonadismo. Presentación de un caso
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Bullosis diabeticorum – una lesión poco común Inmaculada
Márcio Luís Duarte, Thaiza Alonso Simal, Lucas Ribeiro dos Santos, André de Queiroz Pereira da Silva, José Luiz Masson de Almeida Prado.

Cáncer Papilar en Quiste Tirogloso. Caso Clínico y Revisión de la literatura
María José Valenzuela, Tania Gerasch, Camila Encalada, Rosemarie Brenet, Francisca Fernández.

Macro TSH como causa de hipotiroidismo refractario. A propósito de dos casos clínicos.
Francisca Aguilera J., María Aranis E., Catalina Bravo M., Daniela Coca R., Victoria Novik A., Gina Véliz C., María Campodónico G.

Etica, Humanismo y Sociedad
La vida frágil
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada
Alteración del perfil bioenergético de células madres mesenquimáticas obtenidas de sangre de cordón umbilical y amnios de recién nacidos de mujeres obesas.
Lépez M, Casanello P.

Instrucciones a los autores

Content

Editorial
Social stress and diabetes
Francisco Pérez B.

Original Articles
Frequency and association of the polymorphisms RS965513 and RS1867277 of the FOXE1 gene with papillary thyroid carcinoma and its risk of recurrence in Chilean population
Carolina Valdivia P, Daniela Olivari U, María Javiera Pérez E, Alejandra Tapia C, David Ortiz C, Eric Barros L, Carlos Fardella B, Cristián Carvajal M, José Miguel Domínguez R-T.

Clinical case
Pure gonadal dysgenesis 46 XX, an ucommon cause of hypogonadism. Case presentation
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Bullosis diabeticorum – an uncommon lesion
Márcio Luís Duarte, Thaiza Alonso Simal, Lucas Ribeiro dos Santos, André de Queiroz Pereira da Silva, José Luiz Masson de Almeida Prado.

Papillary Cancer in Tirogloso Cyst. Case report and review of literature
María José Valenzuela, Tania Gerasch, Camila Encalada, Rosemarie Brenet, Francisca Fernández.

Macro TSH as a cause of refractory hypothyroidism. based on two clinical cases.
Francisca Aguilera J., María Aranis E., Catalina Bravo M., Daniela Coca R., Victoria Novik A., Gina Véliz C., María Campodónico G.

Ethics, Humanism and Society
Fragile Life
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature
Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women
Lépez M, Casanello P.

Instructions to authors

REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES • VOL. 13 - N° 1 - 2020 01-36.

Revista Chilena de
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.

Suscripciones:

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED
Bernarda Morín · 488, 3er piso, Providencia, Santago, Chile
Teléfono: (56) 2 2223 0386
(56) 2 2753 5555
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

Revista Chilena de
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.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Ethel Codner D.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Cecilia Jhonson P.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr. Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alberto Maiz G.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Verónica Mericq G.	IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile.
Dr. Fernando Munizaga C.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. José Luis Santos M.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. María J. Serón-Ferré	Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. Paulina Villaseca D.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Comité Editorial Asesor Regional

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

Comité Editorial Asesor Internacional

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

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

Directorio Noviembre 2018- Noviembre 2020

Presidente
Dr. Pedro Pineda B.

Past Presidente
Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Vicepresidente
Dr. Germán Iñiguez V.

Secretaria General
Dra. María Isabel Hernández C.

Tesorera
Dra. María Soledad Hidalgo V.

Directores
Dra. Francisca Brusco G. (Representante Provincia No GES)
Dr. Cristian Carvajal M. (Representante Ciencias Fundamentales)
Dr. René Díaz T. (Representante Área Oriente)
Dr. Félix Vásquez R. (Representante Área Occidente)
Dr. Jaime Díaz C. (Rep. Hospitales Institucionales y Clínicas Privadas)
Dr. Pablo Florenzano V. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dra. Maritza Vivanco J. (Representante Pediatría)
Dra. Ximena Lioi C. (Representante Área Centro-Sur)
Dr. Iván Quevedo L. (Representante GES)
Dra. Cecilia Vargas R. (Representante Área Norte)

Invitado
Dr. Javier Vega V. (Representante Becados)

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

Comité Científico
Comité de Investigación
Comité de Ética
Comité de Socios
Comité de Docencia
Comité Página web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes
Secretaria de la Presidencia: Sr. 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

Revista Chilena de
Endocrinología y Diabetes

Contenido

Editorial
Estrés social y Diabetes 5
Francisco Pérez B.

Articulos Originales 6
Estudio de frecuencia y asociación de los polimorfismos RS965513 y RS1867277 del gen FOXE1 con el carcinoma papilar de tiroides y su riesgo de recurrencia en población chilena
Carolina Valdivia P, Daniela Olivari U, María Javiera Pérez E, Alejandra Tapia C, David Ortiz C, Eric Barros L, Carlos Fardella B, Cristián Carvajal M, José Miguel Domínguez R-T.

Caso Clínico 11
Disgenesia gonadal pura 46 XX, una causa infrecuente de hipogonadismo. Presentación de un caso
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Bullosis diabeticorum – una lesión poco común Inmaculada 14
Márcio Luís Duarte, Thaiza Alonso Simal, Lucas Ribeiro dos Santos, André de Queiroz Pereira da Silva, José Luiz Masson de Almeida Prado.

Cáncer Papilar en Quiste Tirogloso. Caso Clínico y Revisión de la literatura 17
María José Valenzuela, Tania Gerasch, Camila Encalada, Rosemarie Brenet, Francisca Fernández.

Macro TSH como causa de hipotiroidismo refractario. A propósito de dos casos clínicos. 20
Francisca Aguilera J., María Aranis E., Catalina Bravo M., Daniela Coca R., Victoria Novik A., Gina Véliz C., María Campodónico G.

Etica, Humanismo y Sociedad 24
La vida frágil
José Carlos Bermejo

Comentario Literatura Destacada 26
Alteración del perfil bioenergético de células madres mesenquimáticas obtenidas de sangre de cordón umbilical y amnios de recién nacidos de mujeres obesas.
Lépez M, Casanello P.

Instrucciones a los autores 28

Content

Editorial
Social stress and diabetes 5
Francisco Pérez B.

Original Articles 6
Frequency and association of the polymorphisms RS965513 and RS1867277 of the FOXE1 gene with papillary thyroid carcinoma and its risk of recurrence in Chilean population
Carolina Valdivia P, Daniela Olivari U, María Javiera Pérez E, Alejandra Tapia C, David Ortiz C, Eric Barros L, Carlos Fardella B, Cristián Carvajal M, José Miguel Domínguez R-T.

Clinical case 11
Pure gonadal dysgenesis 46 XX, an ucommon cause of hypogonadism. Case presentation
Irasel Martínez Montenegro, Claudia Borges Alonso.

Bullosis diabeticorum – an uncommon lesion 14
Márcio Luís Duarte, Thaiza Alonso Simal, Lucas Ribeiro dos Santos, André de Queiroz Pereira da Silva, José Luiz Masson de Almeida Prado.

Papillary Cancer in Tirogloso Cyst. Case report and review of literature 17
María José Valenzuela, Tania Gerasch, Camila Encalada, Rosemarie Brenet, Francisca Fernández.

Macro TSH as a cause of refractory hypothyroidism. based on two clinical cases. 20
Francisca Aguilera J., María Aranis E., Catalina Bravo M., Daniela Coca R., Victoria Novik A., Gina Véliz C., María Campodónico G.

Ethics, Humanism and Society 24
Fragile Life
José Carlos Bermejo

Comments Outstanding Literature 26
Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women
Lépez M, Casanello P.

Instructions to authors 28

Estrés social y Diabetes

Social stress and diabetes

El impacto del estrés social, el agobio y la sensación de crisis posee varios componentes ambientales y entre ellos adquiere especial relevancia el saber diferenciar entre los efectos a corto y largo plazo, entre los efectos directos e indirectos y entre las consecuencias reversibles o irreversibles que se generan en estos períodos. Una sumatoria de ellos, tiene efectos considerables en los patrones de salud y bienestar. Es importante dimensionar cómo y cuánto influyen las crisis sociales y económicas sobre la salud de una población determinada y en especial en ciertos grupos de riesgo tales como niños, ancianos y enfermos crónicos.

En el control y estabilidad de los niveles de glucosa influyen varios factores que dependen directamente del ambiente tales como una alimentación adecuada, un buen acceso a medicamentos y un buen control sobre los niveles de ansiedad y estrés.

El aspecto dietario también se ve afectado durante estos fenómenos sociales, el estado emocional repercute directamente sobre los patrones de alimentación de la población y en general se relaciona a un mayor consumo energético, como una forma de compensar efectos de ansiedad. En el entorno de un paciente diabético, todos estos fenómenos tienen un efecto directo sobre su control glicémico.

Si bien el estrés emocional es un tema que con frecuencia se relaciona con alteraciones metabólicas y que bajo condiciones estresantes y de agobio, se gatillan diversos mecanismos de alerta (entre ellos adrenalina y cortisol) que incrementan los valores glicémicos, no son muchos los estudios que se han publicado al respecto. Limitados son los estudios publicados que han analizado la relación entre el estrés sicológico y descompensaciones glicémicas, sin embargo, dentro de ellos existe una constante respecto al impacto que tiene el estrés social, laboral y sensación de agobio sobre el control metabólico en el paciente con diabetes.

Algunos estudios han demostrado que el estrés ambiental (frecuencia e intensidad) se relaciona directamente con cifras elevadas de glicemia y hemoglobina glicosilada. Entre estas condiciones de estrés se describen condiciones de agobio laboral y familiar. Otros estudios que han medido el estrés psicosocial en pacientes con diabetes tipo 2 a través de cuestionarios validados, también describen el mismo fenómeno. Experiencias estresantes recientes, tienen un impacto directo e inmediato sobre los perfiles de glicemia. La alteración en la dosificación de insulina (omisión o cambio de horario) ha sido otra variable descrita en los diabéticos tipo 1 bajo condiciones de estrés.

El ambiente social que vive el país, la instalación de temas globales como las inequidades y las desigualdades en salud han transformado la vida de los ciudadanos y en particular de grupos vulnerables como son los enfermos crónicos. Los países en general están experimentando profundas transformaciones en todas las esferas de la vida social, económica, cultural y política y esta condición repercute inevitablemente en las condiciones de salud.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor Científico

Referencias

1. McCoy MA, Theeke LA. A systematic review of the relationships among psychosocial factors and coping in adults with type 2 diabetes mellitus. Int J Nurs Sci. 2019 junio; 6(4): 468-477.
2. Dominguez E. Desigualdades sociales y diabetes mellitus. Revista Cubana de Endocrinología 2013; 24(2): 200-213.

ARTICULO ORIGINAL

Estudio de frecuencia y asociación de los polimorfismos RS965513 y RS1867277 del gen FOXE1 con el carcinoma papilar de tiroides y su riesgo de recurrencia en población chilena

Carolina Valdivia P.[1,2], Daniela Olivari U.[1,2], María Javiera Pérez E.[1,2], Alejandra Tapia Castillo[1,2], David Ortiz C.[1,2], Eric Barros L.[1,2], Carlos E. Fardella B.[1,2], Cristián A. Carvajal M[1,2], José Miguel Domínguez R-T[1,2].

Frequency and association of the polymorphisms RS965513 and RS1867277 of the FOXE1 gene with papillary thyroid carcinoma and its risk of recurrence in Chilean population

Resumen: Introducción: El gen FOXE1 (Forkhead box E1) codifica para un factor de transcripción involucrado en la morfogénesis tiroidea. El cáncer papilar de tiroides (CPT) se ha asociado con polimorfismos (SNP) de FOXE1 rs1867277 y rs965513 en población asiática y europea. Nuestro objetivo fue investigar la frecuencia y asociación de SNP rs1867277 y rs965513 con CPT y el riesgo de recurrencia de CPT en sujetos chilenos. Métodos: Se reclutaron sujetos con y sin CPT, se describieron sus características epidemiológicas y la forma de presentación clínica (AJCC VIII y MINSAL 2013). Se aisló ADN de leucocitos periféricos y evaluó ambos SNP mediante PCR-HRM y secuencia. Se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas entre casos CPT y controles, y entre pacientes CPT de distintos riesgos de recurrencia. Se compararon frecuencia y se estimó el riesgo con test de Fisher y cálculo de odds-ratio (OR). Resultados: De los 184 sujetos, 156 (85%) eran mujeres, edad 39,3±12,3 años; 90 con CPT y 94 sin CPT 26 (28,9%) pacientes eran de riesgo muy bajo, 45 (50%) bajo, 16 (17,8%) intermedio y 3 (3,3%) alto según MINSAL 2013. En relación a la frecuencia de alelo menor (MAF) calculada en sujetos control y CPT, fue 31,7% y 24,5% (SNP rs965513), y 36,7% y 30,1% 8 (rs1867277), respectivamente (p NS). Tampoco fueron diferentes las MAF calculados y comparados entre pacientes con CPT de riesgo bajo e intermedio/alto. Sin embargo, la combinación de los genotipos rs1867277GG y rs965513AA se asoció a mayor riesgo de CPT. Conclusiones: En pacientes chilenos, se describe una frecuencia MAF de los SNP rs1867277 y rs965513 cercana a un 30%, las cuales no se asocian a CPT ni riesgo de recurrencia, sin embargo, sujetos con una combinación genotípica particular podrían tener mayor riesgo de CPT. Palabras claves: Neoplasias tiroideas; Predisposición genética a enfermedades; Polimorfismo.

Abstract: Introduction: FOXE1 gene (Forkhead E1 box) codes for a transcription factor involved in thyroid morphogenesis. Papillary thyroid cancer (PTC) has been associated with FOXE1 polymorphisms (SNPs) rs1867277 and rs965513 in Asian and European population. Our aim was to investigate the frequency and the association of SNPs rs1867277 and rs965513 with PTC and the risk of recurrence of PTC in Chilean subjects. Methods: We recruited subjects with and without PTC. In those with PTC, their epidemiological characteristics and clinical features presentation are described according to AJCC VIII and MINSAL 2013 scales. Peripheral leukocyte DNA was isolated and both SNPs were evaluated using PCR-HRM and sequencing. Allelic and genotypic frequencies were compared between PTC cases and controls, and between PTC patients with different recurrence risks. Results: Of the 184 subjects, 156 (85%) were women, age 39.3 ± 12.3 years; 94 (51%) without PTC and 90 with PTC (49%): 26 (28.9%) patients had very low, 45 (50%) low, 16 (17.8%) intermediate and 3 (3.3%) high risk of recurence according to MINSAL 2013. Regarding the minor allele frequency (MAF) calculated on control and PTC subjects, was 31.7% and 24.5% (SNP rs965513), and 36.7% and 30.1% (rs1867277), respectively (p NS). In patients with PTC, MAFs were not different between patients with low and intermediate/high risk PTC. However, the combination of rs1867277GG

1.Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
2. Centro de Estudios Traslacionales en Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia a:
José Miguel Domínguez R/ jdomingu@uc.cl
Diagonal Paraguay 362, Piso 4, Santiago Centro, Chile 8330077.

Teléfono: 2 2354 3095

Fuentes de financiamiento: SOCHED 2015-02, CONICYT-FONDECYT 1150437 y CETREN-UC.

Recibido: 04-09-2019
Aceptado: 20-11-2019

and rs965513AA genotypes were associated with an increased risk of PTC. Conclusions: In Chilean patients, the MAF frequency of SNPs rs1867277 and rs965513 is near 30%, and they are are not associated with PTC or its risk of recurrence. However, subjects with a particular genotypic combination may have an increased risk of PTC.
Keywords: Genetic predisposition to diseases, Polymorphism, Thyroid neoplasms.

Introducción

El cáncer papilar de tiroides (CPT) es la neoplasia endocrinológica más frecuente y su incidencia ha aumentado sostenidamente en las últimas tres décadas a nivel mundial[1,2,3]. En Chile la situación es similar, y en 2014 se estimó una incidencia de cáncer de tiroides en 7,6 casos por cada 100.000 personas/año, 90% de ellos CPT, similar a lo reportado en la literatura[3].

Si bien la etiología del CPT no está del todo aclarada, se postula que la interacción entre variantes genéticas y factores ambientales determinan una susceptibilidad individual[4,5]. Existen factores de riesgo conocidos, como la exposición a radiación ionizante durante la infancia y el antecedente familiar de CPT en dos o más familiares de primer grado[5]. Sin embargo, en más de un 95% de los pacientes con CPT no se identifica ninguno de estos factores de riesgo[4]. En las últimas dos décadas se han intentado identificar genes asociados al desarrollo y pronóstico de CPT. Mediante GWAS (Genome Wide Association Study), estudios internacionales han descrito la asociación de 19 polimorfismos en el gen FOXE1 (Forkhead box E1), que codifica para un factor de transcripción tiroideo FOXE1, con un mayor riesgo de CPT[4,6,7,8].

FOXE1 forma parte de la familia de factores de transcripción tiroideo en "cabeza de tenedor" o forkhead/winged-helix domain. Es una proteína de 373 aminoácidos y es codificado por el gen FOXE1 ubicado en el cromosoma 9q22.33, que solo tiene 1 exón (Figura 1). Estimulado por la hormona tiroestimulante (TSH), FOXE1 regula la transcripción de tiroglobulina, peroxidasa y Dual oxidase 2, enzimas fundamentales en la

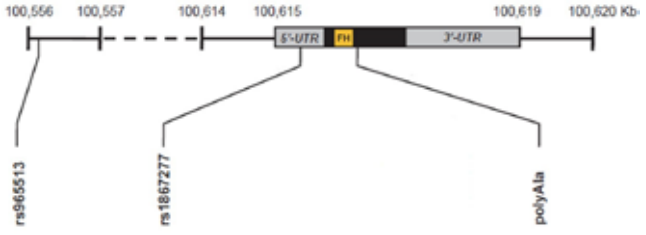

Figura 1: Representación esquemática del gen FOXE1 con las posiciones de SNPs rs965513, rs1867277 y rs71369530 (polyala). Las regiones no traducidas 5´y 3´ UTR´s se representan en gris, el único exón en negro y la secuencia forkhead binding domain en amarillo (FH).

síntesis de hormonas tiroideas[4,7,9]. FOXE1 juega un rol esencial en el crecimiento y desarrollo de la glándula tiroides y en la proliferación y diferenciación de las células foliculares. Es un regulador clave de la función celular, incluyendo crecimiento y diferenciación celular, así como el desarrollo tumoral, invasión y desarrollo de metástasis[8].

Diferentes polimorfismos de un nucleótido (SNP) en el gen FOXE1 se han asociado a mayor de riesgo de CPT en población caucásica y asiática.

Un meta-análisis que incluyó 16 estudios con 120.258 pacientes demostró las siguientes asociaciones entre diferentes SNPs y CPT: rs965513 OR 1.74 (IC 95% 1.62–1.86, P<0.01) y rs1867277 OR 1.62 (IC 95% 1.50–1.76, P<0.01)[10].

Se ha estudiado también la asociación entre la presencia de más de uno de estos SNPs y el aumento de riesgo de CPT. En un estudio que incluyó 781 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y 6.122 controles, la presencia del diplotipo AA del rs1867277 y también el genotipo AA del rs965513 se asoció a un aumento significativo de cáncer diferenciado de tiroides con un OR 4.45 (IC 95% 3.379-5.876, P<0.01)[11].

Desde el punto de vista funcional, el rs1867277 se ubica en la región promotora de FOXE1 y sólo el alelo A es capaz de formar un complejo proteico con los factores de transcripción USF1 y USF2 *(upstream transcription factors 1 y 2*), que regulan positivamente la actividad transcripcional del promotor de FOXE1[9]. El rs965513 se ubica aproximadamente a 57 kb del locus de gen FOXE1, el alelo A se ha asociado a una menor expresión de FOXE1 y TSHR (receptor de TSH), lo que es compatible con una menor diferenciación celular, que favorecería el desarrollo y crecimiento tumoral[9]. El alelo de menor frecuencia en ambos SNPs es adenina (A), y las frecuencias alélicas menores (MAF, del inglés minor alelle frecuency) reportadas para los rs1867277 y rs965513 son 40% y 20%, respectivamente[10,12].

El objetivo de este estudio es investigar la frecuencia de los SNPs rs965513 y rs1867277 del gen FOXE1 en sujetos chilenos con y sin CPT, y evaluar su relación con el riesgo de recurrencia.

Sujetos y métodos

Sujetos. Se reclutaron 94 sujetos de 18 o más años sin CPT. Se incluyeron pacientes sometidos a tiroidectomía total con estudio histológico benigno, o con ecografía tiroidea que no evidenció nódulos tiroideos, o nódulos tiroideos con patrón ecográficamente benigno según ATA 2015 o con estudio citopatológico benigno (categoría II según escala de Bethesda II)[13,14]. En el mismo período de tiempo se reclutaron 90 sujetos de 18 o más años con diagnóstico post-operatorio de CPT, tratados en la Red de Salud UC Christus. Todos fueron tratados con cirugía y uso selectivo de radioyodo, de acuerdo a las guías MINSAL[15].

Se registró la edad al diagnóstico, género y la presencia de factores de riesgo para CPT (exposición a radiación ionizante, antecedente de CPT en familiares de 1° grado, presencia de síntomas atribuibles al CPT). Adicionalmente, en los pacientes con CPT se registraron los hallazgos de la ecografía cervical pre-operatoria, el estudio histopatológico completo (diámetro

tumoral mayor, número de focos, bilateralidad, presencia de invasión vascular, extensión extra-tiroidea macro o microscópica y compromiso ganglionar cervical) y la presencia de metástasis a distancia.

El riesgo de recurrencia de los pacientes con CPT se definió de acuerdo a la escala MINSAL 2013, que considera elementos del estudio preoperatorio, los hallazgos intraoperatorios, la histología tumoral y el resultado de la exploración sistémica en pacientes sometidos a ablación con radioyodo, para clasificar a los pacientes en 4 categorías de riesgo de recurrencia: alto, intermedio, bajo y muy bajo[15]. Adicionalmente, los pacientes con CPT fueron etapificados de acuerdo al sistema AJCC VIII, que clasifica a los pacientes en etapas que predicen mortalidad específica por CPT[16]. Los pacientes con CPT fueron clasificados en 2 grupos según su riesgo de recurrencia MINSAL 2013: riesgo bajo/muy bajo; riesgo intermedio/alto.

Se excluyeron aquellos sujetos que cumplieran con al menos una de las siguientes características: edad menor de 18 años, que tuvieran cáncer de tiroides de otro tipo histológico o estudio preoperatorio o histopatológico incompleto.

Este estudio fue aprobado por el comité de Ética Científico de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Estudio genético para detectar los polimorfismos rs 1867277 y rs 965513 del gen FOXE1

A partir de muestras de sangre preservadas con EDTA se aisló ADN genómico desde leucocitos periféricos mediante la técnica de Lahiri[17]. La concentración del ADN fue medida en el equipo *NanoQuant® infinite M200pro* (TECAN, Suiza). Todas las muestras de ADN fueron diluidas a 100 ng/ul con agua libre de nucleasas (*Thermo scientific®*).

Las muestras de ADN de todos los pacientes fueron amplificadas por técnica de PCR utilizando 500ng de ADN genómico y las siguientes condiciones de amplificación: a) 95ºC por 8 min, 95ºC por 15 seg, 63ºC por 15 seg, 72ºC por 20 seg, por 40 ciclos con partidores especificos rs1867277_FW: AGCGGGCACCACAGACCAG y rs18 1867277_RV: AGAGGCTCGGGAGTGACC; b) 95ºC por 8 min, 95ºC por 15 seg; 56ºC por 15 seg, 72ºC por 20 seg, por 40 ciclos con partidores especificos rs965513_FW: GGAGGTAGCAGGCAGAGAAT; rs96_RV: CCCAGGCTCAGGTTATGTCTT. El PCR-HRM (*high resolution melting*) se llevó a cabo en un *termociclador Corbett Rotor – Gene TM6000-HRM*, con el protocolo ya descrito de la enzima Fast EvaGreen qPCR Master Mix (*Biotium®, Hayward, CA*). Para el estudio de ambos polimorfismos (rs), se validaron los resultados de las curvas de *melting* de acuerdo al resultado de la secuenciación por técnica Sanger de controles conocidos (Macrogen Inc, Seúl, Corea).

Análisis estadístico

El tamaño muestral se calculó en base a la frecuencia descrita para adenina en el rs965513: 35% y 58% en controles y casos respectivamente[18], estimando un OR de 2,47, con una potencia de 80% y utilizando un intervalo de confianza del 95%, con lo que se obtuvo un tamaño de 84 sujetos por grupo.

Para ambos grupos (casos y controles) se determinó la frecuencia alélica de ambos polimorfismos. Se realizó un análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg en la población estudiada. Entre los casos y controles se comparó la frecuencia de cada uno de los alelos y genotipos por Chi^2, y se determinó el OR según los modelos recesivo, dominante y de codominancia de cada polimorfismo.

Se consideró significancia estadística con un valor $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS (versión 15.0.0: SPSS, Inc., Chicago, IL) y GraphPad Prism (versión 7.00 para Windows, GraphPad Software, La Jolla, CA).

Resultados

Se incluyeron un total de 184 sujetos, 156 (85%) mujeres, edad 39,3±12,3 años; 90 sujetos con CPT y 94 sin CPT. No hubo diferencias de edad ni género entre grupos con y sin CPT. Ochenta y seis pacientes (95,6%) tenían CPT etapa I, 3 (3,3%) etapa II y 1 (1,1%) etapa IVB de acuerdo al sistema AJCC VIII. Según MINSAL 2013, 26 (28,9%) pacientes eran de riesgo muy bajo, 45 (50%) bajo, 16 (17,8%) intermedio y 3 (3,3%) alto. Cincuenta y tres pacientes (59%) se realizaron tiroidectomía total y en 36 (40%) se realizó disección ganglionar. Sólo 1 paciente (1%) fue tratado con tiroidectomía parcial y 49 pacientes (55%) recibieron radioyodo (mediana dosis 100mCi, rango 30-200mCi).

El análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) en la población estudiada da cuenta que los SNPs rs965513 y rs1867277 están en equilibrio de H-W: rs1867277 X2 0,666; GL1; p NS; y rs965513 X2 0,301; GL1; p NS.

En relación a la frecuencia de alelo menor (MAF) calculada en sujetos control y CPT, fue de 31,7% y 24,5% (SNP rs965513), y 36,7% y 30,1% 8 (rs1867277), respectivamente. No se encontraron diferencias en las frecuencias alélicas ni genotípicas entre los pacientes con y sin CPT de acuerdo a los modelos de análisis codominante, dominante ni recesivo (Tabla 1). Asimismo, no se encontraron diferencias al comparar pacientes con CPT de riesgo bajo y de riesgo intermedio/alto (Tabla 2). Al estudiar el impacto de las combinaciones de haplotipos de los rs1867277 y rs965513 en CPT, considerando la combinación de alelos GG en ambos SNPs como referencia, la combinación de los genotipos rs1867277 GG y rs965513 AA se asoció a mayor riesgo de CPT (OR 1,75; p= 0,019) y de CPT riesgo intermedio/alto (OR 14,25; p=0,034), lo cual fue evidenciado en 5 pacientes del grupo CPT quienes presentaban una progresión avanzadas del cáncer, como compromiso ganglionar, entre otros.

Discusión

Este es el primer estudio latinoamericano que investiga la frecuencia de los SNPs rs965513 y rs1867277 en pacientes con y sin CPT. Al evaluar el impacto de cada SNP, no se encontraron diferencias en las frecuencias alélicas ni genotípicas entre los pacientes con y sin CPT, ni entre los distintos grupos de riesgo de recurrencia. Sin embargo, la combinación de los genotipos rs1867277GG y rs965513AA se asoció a mayor riesgo de CPT y a mayor riesgo de recurrencia.

Se ha postulado que la susceptibilidad individual para tener CPT depende de una compleja interacción entre factores ambientales y la coexistencia de alteraciones genéticas de baja penetrancia[4,5]. En ese sentido, entre los resultados obtenidos

Tabla1. Asociación de rs1867277 y rs965513 con cáncer papilar de tiroides (CPT).

Modelo	Genotipo	Pacientes con CPT (N (%))	Pacientes sin CP T (N (%))	OR (IC95%)	Valor p
rs1867277					
Codominante	GG	40 (44,4%)	44 (46,8%)	Referencia	
	GA	40 (44,4%)	44 (46,8%)	1 (0,55-1,83)	1
	AA	10 (11,1%)	6 (6,4%)	1,83 (0,61-5,5)	0,41
Dominante	GG	40 (44,4%)	44 (46,8%)	Referencia	
	GA+AA	50 (55,6%)	50 (53,1%)	1,1 (0,62-2,0)	0,77
Recesivo	GG+GA	80 (88,9%)	88 (93,6%)	Referencia	
	AA	10 (11,1%)	6 (6,4%)	1,83 (0,64-5,3)	0,3
Alelo de riesgo (A)		66 (36,7%) Alelos	56 (30,1%) Alelos	1,34 (0,87-2,08)	0,18
rs965513					
Codominante	GG	42 (46,7%)	53 (56,4%)	Referencia	
	GA	39 (43,3%)	36 (38,3%)	OR 1.37 (0,74 - 2,5)	0,35
	AA	9 (10,0%)	5 (5,3%)	OR 2,27 (0,71 - 7,29)	0,25
Dominante	GG	42 (46,7%)	53 (56,4%)	Referencia	
	GA+AA	48 (53,3%)	41 (43,6%)	1,48 (0,83 - 2,64)	0,24
Recesivo	GG+GA	81 (90,0%)	89 (94,7%)	Referencia	
	AA	9 (10,0%)	5 (5,3%)	1,98 (0,64 - 6,15)	0,27
Alelo de riesgo (A)		57 (31,7%)	46 (24,5%)	1,43 (0,90-2,26)	0,12

Tabla 2. Asociación de rs1867277 y rs965513 con riesgo de recurrencia en cáncer papilar de tiroides (CPT), según escala MINSAL 2015.

Modelo	Genotipo	Riesgo intermedio (N (%))	Riesgo muy bajo/bajo (N (%))	OR (IC95%)	Valor p
rs1867277					
Codominante	GG	7 (36,8%)	33 (46,5%)	Referencia	
	GA	10 (52,6%)	30 (42,3%)	1,57 (0,60-3,38)	0,59
	AA	2 (10,5%)	8 (11,3%)	1,18 (0,2-6,79)	1
Dominante	GG	7 (36,8%)	33 (46,5%)	Referencia	
	GA+AA	12 (63,2%)	38 (53,5%)	1,25 (0,54-2,89)	0,67
Recesivo	GG+GA	17 (89,5%)	63 (88,7%)	Referencia	
	AA	2 (10,5%)	8 (11,3%)	0,93 (0,18-4,78)	1
Alelo de riesgo (A)		14 (36,8%)	96 (32,4%)	1,22 (0,57-2,57)	
rs965513					
Codominante	GG	8 (42,1%)	25 (49,0%)	Referencia	
	GA	8 (42,1%)	21 (42,9%)	1,14 (0,36 - 3,58)	1
	AA	3 (15,8%)	4 (8,2%)	2,25 (0,41 - 12,29)	0,38
Dominante	GG	8 (42,1%)	24 (49,0%)	Referencia	
	GA-AA	11 (57,9%)	25 (51,0%)	1,32 (0,45-3,84)	0,78
Recesivo	GG-GA	16 (84,2%)	45 (91,8%)	Referencia	
	AA	3 (15,8%)	4 (8,2%)	2,1 (0,42 - 10,47)	0,39
Alelo de riesgo (A)		14 (36,8%)	29 (29%)	1,43 (0,65 - 3,14)	0,36

destaca que la coexistencia de los genotipos se asociara a mayor riesgo de CPT y riesgo de recurrencia. Esta combinación se dio en 5 pacientes con CPT: 3 de ellos (60%) correspondían a CPT de riesgo intermedio según la escala MINSAL 2013, y cuatro (80%) presentaban compromiso ganglionar clínico, con metástasis ganglionares cervicales de hasta 3,2cm de diámetro mayor. Es importante señalar que en la cohorte total de pacientes con CPT, sólo 16 (17,8%) fueron clasificados de riesgo intermedio y 35 (39%) se presentaron con metástasis ganglionares al diagnóstico. Si bien en otras series son los alelos de menor frecuencia, adenina en el caso de los SNPs estudiados, los que se han asociado a CPT y presentaciones más agresivas de CPT, en esta serie fue la combinación de los genotipos rs1867277 GG y rs965513 AA las que se asoció a este efecto.

A diferencia de los estudios publicados en poblaciones asiáticas y europeas, en esta población chilena los SNPs rs965513 y rs1867277 no se asociaron a CPT ni a riesgo de recurrencia en el análisis alélico ni genotípico. Una posible explicación para este fenómeno son las diferencias en las frecuencias de los alelos menores (MAF) encontradas en esos estudios y el nuestro[18]. Por ejemplo, una serie portuguesa reportó MAF de 40% para el rs1867277 en el grupo control y 53% el grupo con CPT, respectivamente, mientras que en nuestro estudio esas MAF fueron 36,7% y 30,1%, respectivamente[18]. En relación al rs965513, ese mismo estudio encontró MAF de 35% y 58% en controles y casos respectivamente, que en nuestra serie llegaron a 31,7% y 24,5%, respectivamente. Las diferencias de MAFs entre poblaciones ha sido reportada previamente: un meta-análisis que incluyó 120.258 individuos, para el rs965513 encontró una MAF en el grupo control de 6% en población asiática y 40% en población caucásica[10], lo cual indica una alta variabilidad del MAF dada por la etnia de la población de estudio.

Una de las fortalezas de este estudio es la selección de los casos y los controles. Como en otras series publicadas, en el grupo de casos se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de CPT, que fueron tratados por esa patología[10]. Sin embargo, a diferencia de estudios previos, el grupo de controles de esta serie está conformado por sujetos en quienes se descartó razonablemente CPT por distintos métodos, lo que permite definir dos grupos clínicamente diferentes y comparar de manera adecuada los SNPs en ambos grupos[8,10].

Las diferencias entre las frecuencias alélicas de nuestra serie y las previamente reportadas podrían impactar negativamente sobre el cálculo del tamaño muestral de nuestro estudio, con ello sería necesario identificar un tamaño muestral mayor al calculado para encontrar diferencias entre ambos grupos.

En conclusión, este estudio muestra que, en población chilena, los rs1867277 y rs965513 presentan una frecuencia MAF cercana al 30% y no se asocian por separado a CPT ni riesgo de recurrencia. Sin embargo, en la población estudiada la combinación genotípica de SNP rs1867277 GG y rs965513 AA se asocia a mayor riesgo de CPT y riesgo de recurrencia.

Agradecimientos. Agradecemos a nuestros pacientes y voluntarios que desinteresadamente aportaron sus datos para la realización de este estudio.

Referencias

1. *Davies L, Welch HG. Current thyroid cancer trends in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014; 140(4): 317-22.*
2. *Mosso L, Campusano C, González H, Domínguez JM, Salman P, Suazo V, et al. [From macro to micro thyroid carcinoma: records of a clinical hospital from 1991 to 2010]. Rev Med Chil. 2013; 141(4): 442-448.*
3. *Sapunar J, Munoz S, Roa J. Epidemiología del cáncer de tiroides en Chile: Resultados del estudio INCATIR. Revista médica de Chile. 2014; 142(9): 6.*
4. *Nagy R, Ringel MD. Genetic predisposition for nonmedullary thyroid cancer. Horm Cancer. 2015; 6(1): 13-20.*
5. *Bauer AJ. Clinical behavior and genetics of nonsyndromic, familial nonmedullary thyroid cancer. Front Horm Res. 2013; 41: 141-148.*
6. *Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Jonasson JG, Sigurdsson A, Bergthorsson JT, et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. Nat Genet. 2009; 41(4): 460-464.*
7. *Fernández LP, López-Márquez A, Santisteban P. Thyroid transcription factors in development, differentiation and disease. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(1):29-42.*
8. *Chen YH, Zhang YQ. Exploration of the association between FOXE1 gene polymorphism and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. BMC Med Genet. 2018; 19(1): 83.*
9. *Landa I, Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C, Inglada-Pérez L, Schiavi F, Leskelä S, et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors. PLoS Genet. 2009; 5(9): e1000637.*
10. *Zhuang Y, Wu W, Liu H, Shen W. Common genetic variants on FOXE1 contributes to thyroid cancer susceptibility: evidence based on 16 studies. Tumour Biol. 2014; 35(6): 6159-666.*
11. *Jones AM, Howarth KM, Martin L, Gorman M, Mihai R, Moss L, et al. Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24. J Med Genet. 2012; 49(3): 158-163.*
12. *Zhu H, Xi Q, Liu L, Wang J, Gu M. Quantitative assessment of common genetic variants on FOXE1 and differentiated thyroid cancer risk. PLoS One. 2014; 9(1): e87332.*
13. *Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016; 26(1): 1-133.*
14. *Cibas ES, Ali SZ, Conference NTFSotS. The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol. 2009;132(5): 658-665.*
15. *Wohllk N, Pineda P, Tala H, Domínguez JM, González H, Amaral H, et al. 2013; Guía Clínica Nódulo Tiroideo y cáncer diferenciado de tiroides. https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPCTiroides.pdf. Accedido el 06.11.19*
16. *Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? Thyroid. 2017; 27(6): 751-756.*
17. *Lahiri DK, Nurnberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. Nucleic Acids Res. 1991; 19(19): 5444.*
18. *Tomaz RA, Sousa I, Silva JG, Santos C, Teixeira MR, Leite V, et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77(6): 926-933.*

CASO CLÍNICO

Disgenesia gonadal pura 46 XX, una causa infrecuente de hipogonadismo. Presentación de un caso

Irasel Martínez Montenegro[1], Claudia Borges Alonso[2].

Pure gonadal dysgenesis 46 XX, an ucommon cause of hypogonadism. Case presentation

Resumen: El término disgenesia gonadal pura hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual, amenorrea primaria, hábito eunucoide y un cariotipo 46, XX o 46, XY sin anomalías cromosómicas. Puede asociarse a complicaciones como osteoporosis y síndrome metabólico, elevando el riesgo cardiovascular. Se presenta una paciente femenina de 16 años y 8 meses de edad que acude a consulta de endocrinología por presentar amenorrea primaria.
Palabras clave: Amenorrea primaria, Disgnesia gonadal pura, Hipogonadismo, Infertilidad.

Abstract: The term pure gonadal dysgenesis refers to phenotypic women with sexual infantilism, primary amenorrhea an d the eunucoid habit and a 46, XX or 46, XY karyotype without chromosomal abnormalities. It can be associated with complications such as osteoporosis and metabolic syndrome, increasing cardiovascular risk. We present a female patient of 16 years and 8 months of age who attended endocrinology clinic for presenting primary amenorrea.
Key words: Hypogonadism, Infertility, Primay amenorrhea, Pure gonadal dysgenesis.

1.Especialista en Endocrinología. Máster en Infectología. Profesor Instructor. Servicio Endocrinología Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Guayaquil, Guayas, Ecuador.
2. Especialista en Endocrinología. Servicio Endocrinología Hospital General del Norte de Guayaquil Los Ceibos. Guayaquil, Guayas, Ecuador.

Correo electrónico Dr. Irasel Martínez Montenegro / irasel051283@gmail.com.
Teléfono 0987875795.
Dirección: Guayacanes, Manzana 203 Solar 1, Guayaquil, Guayas, Ecuador.

Introducción

El término disgenesia gonadal pura hace referencia a mujeres fenotípicas con infantilismo sexual y un cariotipo 46, XX o 46, XY sin anomalías cromosómicas[1,2].

En el estudio hormonal se identifica un déficit en la secreción de estrógenos con pérdida de retroalimentación negativa para gonadotropinas, que ocasiona un aumento de la concentración plasmática de las mismas. El aspecto clínico está caracterizado por la amenorrea primaria y el hábito eunucoide. La disgenesia gonadal pura es una causa poco frecuente de disfunción ovárica.

En Ecuador existe escasa, prácticamente nula información sobre casos diagnosticados de Disgenesia Gonadal o Infertilidad Primaria. El Anuario de Estadísticas Hospitalarias del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), indicó que en el 2010 se reportaron 503 casos de infertilidad femenina, cifra que en el año 2011 ascendió a 578. De estos 578 casos registrados, 396 causas no han sido identificadas, mientras que 157 de estos casos se deben a anomalías tubáricas. De las causas no identificadas, no se especifica si se asociaron a amenorrea primaria o secundaria. Una tesis del año 2015 para obtención del Título de Médico General realizada en la Universidad Nacional de Loja por la Dra. Mercedes Janeth Aguirre López, estudia los trastornos menstruales relacionados al estrés es estudiantes de una escuela de deportes en los que se incluyen: polimenorrea, oligomenorrea, amenorrea primaria, amenorrea secundaria, hipo e hipermenorrea, metrorragia, menometrorragía, dismenorrea, síndrome premenstrual. Ninguna presentó amenorrea primaria.

Recibido: 29-06-2019.
Aceptado: 10-09-2019.

CASO CLÍNICO

Caso clínico

Paciente femenina de 16 años y 8 meses de edad acude a consulta por presentar amenorrea primaria. Atendida a los 15 años por primera vez, fue tratada con valerato de estradiol–norgestrel[1] comprimido diario por 21 días con descanso de 7 días, que según refiere fue utilizado por un período de entre 5 y 6 meses sin precisar tiempo exacto. Previamente sus mamas presentaban poco desarrollo, sin embargo, no consta en los registros de la paciente realizados por otros médicos. Luego del tratamiento pudo observarse desarrollo mamario que alcanzó el estadio IV de Tanner y sangrado por deprivación al concluir cada ciclo de anticonceptivos.

Al interrogatorio esfera cognitiva normal, pubarquia a los 11 años. Al examen físico: aspecto eunucoide, talla 160 cm, brazada 166 cm, peso 60 kg, ausencia de signos dismórficos, desarrollo mamario estadio Tanner IV. No presentó signos de hiperandrogenismo: receso frontotemporal, acné, hirsutismo, voz grave, desarrollo muscular, hipertrofia del clítoris; tampoco signos de resistencia a la acción de la insulina: acantosis nigricans.

En exámenes de laboratorio: hormona folículo estimulante (FSH) 71,47 mUI/ml (3,5-12,5 mUI/ml), hormona luteinizante (LH) 65,85 mUI/ml (2,4-12,6 mUI/ml), 17-beta estradiol 13,11 (24,5-195 p g/ml), realizados en fase folicular.

Se informa los estudios de imagen. Ecografía ginecológica: útero con textura homogénea 59 x 22 x 26 mm, endometrio de 1 mm, ovario derecho 22 x 11 mm, ovario izquierdo 17 x 10 mm; tomografía pélvica: útero mide 4,2 x 2,7 x 1,7 (longitudinal, transversal y antero posterior); radiología de mano izquierda: edad radiológica de 17 años (método Greulich y Pyle). Estudio genético informa: cariotipo 46 XX realizado en sangre venosa periférica, utilizando linfocitos T. Se analizaron 20 metafases, suficientes para hacer el diagnóstico cuando se presumen anomalías cromosómicas numéricas o estructurales.

Teniendo en cuenta el cuadro clínico, los estudios hormonales, cromosómico y radiológicos se realizó el diagnóstico de disgenesia gonadal pura incompleta 46 XX. Se indicó el tratamiento farmacológico sustitutivo con estrógeno y progestágeno.

Discusión

La disgenesia gonadal pura la presentan pacientes que tienen fenotipo femenino normal e infantilismo sexual, sin alteraciones cromosómicas, aunque su cariotipo puede ser 46, XX ó 46, XY[1,2].

En la forma 46, XX los genitales externos e internos son femeninos, con cintillas gonadales, vagina, útero, y trompas. La talla es normal o alta, con hábito eunucoide y sin fenotipo turneriano. No tienen desarrollo puberal y presentan amenorrea primaria. Es rara la transformación maligna de las gónadas, por lo que no está indicada la gonadectomía. El estudio endocrinológico muestra un hipogonadismo hipergonadotrópico[2]. Algunos casos se han asociado a sordera neurosensitiva o síndrome de Perrault[4].

En la variante 46, XY los genitales son femeninos con clítoris de tamaño normal o aumentado, talla normal o alta, restos gonadales bilaterales y hábito eunucoide. Si los testículos disgenésicos producen cantidades significativas de testosterona puede producirse un ligero aumento de tamaño del clítoris al nacer, y es posible que haya virilización en la pubertad. La forma incompleta de disgenesia gonadal 46, XY consistiría en cualquier grado de ambigüedad de los genitales externos y conductos internos. Hay un riesgo mayor de transformación neoplásica de los restos gonadales o testículos disgenésicos, y está indicada la gonadectomía[1].

La ovaritis atoinmunitaria puede causar insuficiencia ovárica que provoca amenorrea primaria, oligomenorrea, detención de la pubertad y en ocasiones, aumento del tamaño de los ovarios con quistes. Con mucha frecuencia se asocia a otras enfermedades endocrinas autoinmunitarias, especialmente enfermedad de Addison[1].

La hipofunción gonadal debido a mutaciones en el receptor de FSH son clínicamente semejantes a las que presentan disgenesia gonadal: tienen caracteres sexuales secundarios poco desarrollados o ausentes y elevadas concentraciones séricas de FSH y LH4. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo demostrado en la biopsia[5]. Los ovarios son atróficos[6].

Se han descrito mutaciones que inactivan el receptor de LH en la mujer 46, XX, clínicamente cursan con desarrollo puberal espontáneo, amenorrea primaria o secundaria y anovulación. Se observa un desarrollo folicular normal hasta el estado antral, pero no hay folículos preovulatorios ni cuerpo lúteo[5].

Excepcionalmente algunos casos de disgenesia gonadal pura se presentan de forma incompleta con cierto grado de hipoplasia ovárica, permitiendo producción de estradiol para dar lugar a crecimiento y desarrollo mamario, también algunas menstruaciones pero que, a la larga, terminará produciendo amenorrea secundaria[4]. En contadas ocasiones, hay embarazos antes del cese de la función ovárica[7,8].

Nuestro caso se concluye como una disgenesia gonadal pura incompleta debido a la ausencia de menarquía con logro de cierto desarrollo mamario inicial, perfil hormonal que revela hipogonadismo hipergonadotropo prepuberal, cariotipo 46, XX y estudios de imagen de región pélvica que muestran útero y ovarios hipoplásicos, pero no cintilla gonadal. Reviste gran importancia ya que por la baja prevalencia y la posibilidad de diagnóstico y tratamiento temprano que puedan evitar complicaciones como osteoporosis y síndrome metabólico que elevan secundariamente el riesgo cardiovascular.

Referencias

1. *Achermann JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Melmed: S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2011:868-934.563.*
2. *Mayayo E, Labarta J. I. Pubertad retrasada. Hipogonadismo. En: M. Pombo, 3 ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editorial McGraw-Hill 2002; 742-765.*
3. *Marlin, S; Lacombe, D; Jonard, L; Leboulanger, N; Bonneau, D; Goizet C et al. Perrault síndrome: report of four new cases, review and exclusion of candidate genes. Am J Med Genet A. 2008; 1; 146A(5): 661-664.*
4. *Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. Endocr Rev. 2000; 21: 551-583.*
5. *Misrahi M, Meduri G, Pissard S, Bouvattier C, Beau I, Loosfelt H, et al. Comparison of immunocytochemical and molecular features with the phenotype in a case of incomplete male pseudohermaphroditism associated with a mutation of the luteinizing hormone receptor. J Clin*

Endocrinol Metab. 1997; 82(7): 2159-2165.

6. *Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. Cell. 1995; 82(6): 959-968.*
7. *Simpson J, Christakos A, Horwith M, et al. Gonadal dysgenesis in individuals with apparently normal chromosomal complements: tabulation of cases and compilation of genetic data. Birth Defects Orig Artic Ser.1971; 7(6): 215-228.*
8. *Hague WM, Adams J, Reeders ST, Jacobs HS. 45 X Turner's syndrome in association with polycystic ovaries. Case report. Br J Obstet Gynaecol. 1989; 96: 613-618.*

CASO CLÍNICO

Bullosis diabeticorum – una lesión poco común

Márcio Luís Duarte[1,2], Thaiza Alonso Simal[3], Lucas Ribeiro dos Santos[4], André de Queiroz Pereira da Silva[2], José Luiz Masson de Almeida Prado[2].*

Bullosis diabeticorum – an uncommon lesion

Resumen: Introducción: El bullosis diabeticorum forma parte del espectro de manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus, descrito por Kramer en 1930 y nombrado como bullosis diabeticorum por Cantwell y Martz. Es una enfermedad conocida, pero bastante rara (0.5 a 2% de la población diabética) siendo dos veces más común en hombres. Es una lesión espontánea y no está relacionada con trauma o causa fisiológica evidente, como infección, 3 que no causa dolor o se asocia a signos flogísticos. Se asocia principalmente a las extremidades, pudiendo ser una lesión única o múltiples lesiones. Puede ocurrir en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y en el tipo 2. Las lesiones típicamente se curan espontáneamente de 2 a 6 semanas, pero pueden ocurrir en el mismo lugar nuevamente. El pronóstico es bueno, sin tratamiento específico necesario o seguimiento diagnóstico con biopsia. Se relata un caso de esta rara patología con documentación por resonancia magnética.
Palabras clave: Magnética, Pie diabético/diagnóstico, Resonancia, Vesícula/etiologia, Vesícula/patologia.

Abstract: Bullosis diabeticorum is part of the spectrum of cutaneous manifestations of diabetes mellitus, described by Kramer in 1930 and named bullosis diabeticorum by Cantwell and Martz. It is a known disease, but quite rare (0.5 to 2% of the diabetic population) and is two times more common in men. Bullosis diabeticorum is a spontaneous lesion and not related to trauma or obvious physiological cause, such as infection that does not cause pain or is associated with inflammatory signs. Occurs at the limbs and may be single or multiple. It can occur in diabetes mellitus type 1 (DM1) and type 2, usually in the advanced stages. The lesions heal spontaneously typically in 2 to 6 weeks, but they may happen again on the same site. The prognosis is good with no need of special treatment or further diagnosis with biopsy. We report a case of this rare complication with magnetic resonance imaging.
Keywords: Blister/ etiology, Blister/pathology, Diabetic Foot/diagnosis, Magnetic Resonance

1. Mestre em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil.
2. Radiologista do setor de Radiologia Musculoesquelética da WEBIMAGEM, São Paulo, São Paulo, Brasil.
3. Dermatologista e Mestre pela UNIFESP, São Paulo, São Paulo, Brasil
4. Professor e Endocrinologista da Faculdade de Ciência Médicas de Santos, Santos, São Paulo, Brasil.

*Correspondencia: Márcio Luís Duarte / marcioluisduarte@gmail.com
WEBIMAGEM, Avenida Marquês de São Vicente 446, São Paulo, São Paulo, Brasil. CEP: 01139-020.

Apoyo financiero: no hay.

Introduction

Bullosis diabeticorum is part of the spectrum of cutaneous manifestations of diabetes mellitus[1,2], described by Kramer in 1930[1] and named bullosis diabeticorum by Cantwell and Martz[3]. It is a known disease, but quite rare (0,5 to 2% of the diabetic population)[4], underdiagnosed in most cases[2], and is two times more common in men[4,5].

Bullosis diabeticorum is a spontaneous lesion, inflammatory and not related to trauma or obvious physiological cause, such as infection[4] that does not cause pain or is associated with inflammatory signs[4,6]. The lesions appear rapidly, mainly in the acral region and limbs, varying in size and, may be single or multiple[2,4]. It can occur in diabetes mellitus type 1 (DM1) and type 2, usually in the advanced stages[4].

We report a case of diabetes diabeticorum, a rare dermatologic lesion despite diabetes mellitus has a high incidence and prevalence worldwide, with a magnetic resonance imaging (MRI) study for evaluation of local infection and osteomyelitis.

Recibido: 12-08-2019
Aceptado: 22-10-2019

Case report

A 74-year-old male patient refers a bullous lesion in the right hallux for one day, painlessly, without signs of inflammation. Refers type 2 diabetes mellitus (DM2) for ten years treated with diet. Started treatment with januvia and metformin two years ago. The glycaemia, even with drug treatment, remains at a level between 140-180 mg/dl. Denies surgeries and trauma.

The blister developed spontaneously with a diameter of 2.5 cm in the right hallux, without phlogistic signs, no erythematous base, apparently composed of dark serous contents. It was tense with negative Nikolsky sign. The patient had no other bullous cutaneous lesions around. The blister burst and spontaneously resolved without complications and without specific medication two days after physical examination (Figure 1).

A MRI of the right foot was performed to evaluate the possibility of infection in surrounding tissues and osteomyelitis. The MRI demonstrated a skin blister in the plantar aspect of the distal phalanx of the hallux (Figure 2) and a discreet peripheral contrast enhancement, without any signs of infection.

With anamnesis, physical examination and MRI, it was concluded that the lesion corresponded to a bullosis diabeticorum.

Discussion

The pathogenesis of the disease is not clearly understood[2] – some theories relates metabolic disorders[3] and also nephropathy[7]. In diabetic patients, there would be a greater tendency for blister forming mechanism for suction[8]. In other theories, microangiopathy explains the lesions with the histological finding of surface vessels hyalinosis[9].

The liquid levels in the bullous would be explained by re-epithelialization, commonly observed in this type of injury[4].

Figure 1: A) Blister in the right hallux, without phlogistic signs, no erythematous base, apparently composed of dark serous contents. (blue arrow). B) Ruptured blister without complications (blue arrow).

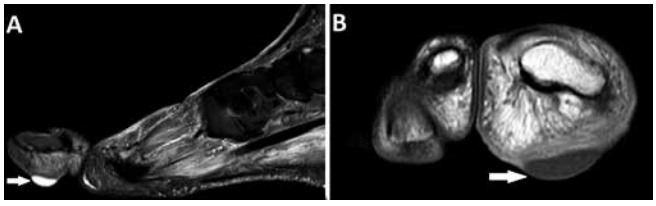

Figure 2: Sagittal T2 STIR MRI (A) and Coronal T1 weighted-image with contrast MRI (B) demonstrating skin blister in the hallux (white arrow), with discreet peripheral contrast enhancement, without any signs of infection (white arrow).

The histological finding of injury shows a nonacanthotic subepidermal blister with liquid levels[4]. Histological diagnosis is necessary immunohistochemistry to differentiate from subepidermal blisters[4,10.]

The differential diagnosis includes:

- Bullous pemphigoid.[2,11]
- Chemical or electrical burns.[2,11]
- Drug-induced blister.[2,6]
- Epidermolysis bullosa.[2,6]
- Friction blister.[2,11]
- Porphyria cutanea tarda.[11]
- Pseudoporphyria.[11]

The lesions heal spontaneously typically in two to six weeks[2,9], but they may happen again on the same site[10]. Secondary infection after rupture is a concern[2] with MRI being useful to elucidate this complication, such as osteomyelitis[12]. The prognosis is good with no need of special treatment or further diagnosis with biopsy[3].

We report a case of diabetes diabeticorum, a rare dermatologic lesion despite diabetes mellitus has a high incidence and prevalence worldwide, with a magnetic resonance imaging (MRI) study for evaluation of local infection and osteomyelitis, complications which were not confirmed by the imaging test.

Conclusion

We report a case of bullosis diabeticorum in the hallux characterized by MRI. In cases where there is a bullous lesion, bullosis diabeticorum is a diagnosis that needs to be remembered by the physicians and they must evaluate the possibility of local infection of the soft tissue and bone parts. Because of a self-limited course, usually painless, no specific treatment or invasive diagnostic procedures are required.

References

1. *Kramer DW: Early warning signs of impending gangrene in diabetes mellitus. Med J Rec 1930; 132: 338-342.*
2. *Taylor SP, Dunn K. Bullosis Diabeticorum. J Gen Intern Med. 2017 feb; 32(2): 220.*
3. *Cantwell AR, Martz W: Idiopathic bullae in diabetics. Arch Dermatol 1967; 96: 42-44.*
4. *Derighetti, M et al. Bullosis diabeticorum in a Newly Discovered Type 2 Diabetes mellitus. Dermatology 2000; 200: 366-b367.*
5. *Gupta, V et al. Bullosis Diabeticorum: Rare Presentation in a Common Disease. Case Reports in Endocrinology. Volume 2014, Article ID 862912, 3 pages.*

CASO CLÍNICO

6. *Mota, A N C M, Nery N S, Barcaui C B. Caso para diagnóstico. An Bras Dermatol. 2013; 88(4): 652-654.*
7. *Bernstein JE, Medenica M, Soltani K: Bullous eruption of diabetes mellitus. Arch Dermatol 1979; 116: 324-325.*
8. *Bernstein JE, Levine LE, Medenica M: Reduced threshold to suction-induced blister formation in insulin-dependent diabetics. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 790-791.*
9. *Toonstra J: Bullosis diabeticorum: Report of a case with review of literature. J Am Acad Dermatol 1985; 13: 799-805.*
10. *Larsen K, Jensen T, Karlsmark T, Holstein PE. Incidence of bullosis diabeticorum-a controversial cause of chronic foot ulceration. Int Wound J 2008; 5: 591-596.*
11. *Bello, F et al. 2 Cases of Bullosis Diabeticorum following Long-Distance Journeys by Road: A Report of 2 Cases. Case Reports in Endocrinology Volume 2012, Article ID 367218, 5 pages.*
12. *Kurdi AT. Bullosis diabeticorum. Lancet. 2013 Nov 30; 382(9907): e31.*

CASO CLÍNICO

Cáncer Papilar en Quiste Tirogloso. Caso Clínico y Revisión de la literatura

María José Valenzuela[1], Tania Gerasch[2], Camila Encalada[2], Rosemarie Brenet[3], Francisca Fernández[4].

Papillary Cancer in Tirogloso Cyst. Case report and review of literature

Resumen: Introducción: Los quistes tiroglosos son las lesiones más comunes de la línea media cervical y se ha descrito el carcinoma papilar de tiroides en el 1%. Debido a su baja incidencia no existe un consenso acerca del tratamiento óptimo. Caso clínico: Paciente mujer de 34 años de edad consulta por aumento de volumen cervical doloroso y se evidencia nódulo doloroso en región cervical media. Ecografía de tiroides visualiza una lesión quística compleja. Se completa el estudio con tomografía computada del cuello con contraste que evidencia quiste del conducto tirogloso con compromiso inflamatorio-infeccioso, por lo que se decide cirugía. Biopsia evidencia cáncer papilar de 0.25 cm en quiste del conducto tirogloso, con bordes quirúrgicos negativos. Por bajo riesgo se decide control imagenológico estricto. Discusión: Los quistes del conducto tirogloso comprenden las lesiones cervicales congénitas más frecuentes. Se presentan como masas indolentes y asintomáticas. El diagnóstico es confirmado mediante ecografía y la tomografía es utilizada para ampliar el estudio. La aparición de cáncer tiroideo en estos quistes es poco común, y generalmente son indistinguibles de las lesiones benignas en el preoperatorio. En relación al manejo del cáncer papilar en quiste del conducto tirogloso no existe un consenso de su tratamiento óptimo. Para los casos de bajo riesgo se sugiere control anual con TSH y ecografía tiroidea. Para aquellos pacientes de alto riesgo se sugiere tiroidectomía total y ablación de los restos tiroides con yodo radioactivo, con control anual con niveles de tiroglobulina. El pronóstico es excelente, con tasas de remisión que superan el 95%. Conclusiones: Los carcinomas en quistes de conducto tirogloso son poco comunes y en la mayoría de los casos son lesiones diagnosticadas de manera incidental después de la resección quirúrgica. Para definir necesidad de tiroidectomía, debe realizarse estudio individualizado por un equipo multidisciplinario con amplia experiencia.
Palabras claves: Cáncer papilar, Quiste tirogloso, Tiroidectomía.

Abstract: Introduction: Thyroglossal cysts are the most common affection of the cervical midline. Papillary carcinoma has been described in 1% of this cysts. Due to its low incidence a consensus on the optimal treatment does not exist. Clinical case: A 34 year old female with no relevant past medical history, presented with a painful cervical mass of many weeks of appearance. The thyroid ecography showed a complex cystic lesion and the cervical computed tomography with contrast evidenced a cyst of the thyroglossal duct with inflammatory and infectious findings. Surgery with no incidents was performed. Biopsy reported a 0.25 cm papillary cancer in the thyroglossal duct cyst, with negativa surgical margins. Strict follow up with imaging studies was decided. Discussion: the thyroglossal duct cyst are the most common congenital cervical affections. Classically, they present as indolente, asyntomatic masses on the cervical midline. The diagnosis is confirmed with ecography and computed tomography is used to extent evaluation. Thyroid cancer in thyroglossal duct cyst is uncommon and generally indistinguishable from benign lesions in the preoperative phase. A consensus regarding the optimal management of this patients does not exist. For low risk cases, an anual control with THS and thyroid ecography is suggested. For patients with high risk a Sistrunk with total thyroidectomy and radioactive ablation of thyroids remnants is recommend. Follow up with

1.Médico Internista, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.
2. Becado de Medicina Interna, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
3. Médico Endocrinólogo, Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.
4. Médico Otorrinolaringólogo, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

Correspondencia: María José Valenzuela Pérez / mjovalen@gmail.com
Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren, San Ignacio 725, Valparaíso, Región de Valparaíso.
Teléfonos: +56963107862

Recibido: 06-06-2019
Aceptado: 04-09-2019

CASO CLÍNICO

anual thyroglubin levels should be performed. The prognostic is excellent, with more than 95% remission rates. Conclusions: Thyroglossal duct cyst carcinomas are rare. In most cases, diagnosis is made incidentally after surgical resection. To decide wheter thyroidectomy is necessary each case should be analyzed individually by a multidisciplinary team with vast experience.
Keywords: Papillary cancer, Thyroglossal cyst, Thyroidectomy.

Introducción

Los primeros reportes de quistes del conducto tirogloso se remontan al año 1830 y comprenden las lesiones cervicales congénitas más frecuentes. Se desarrollan por una atrofia incompleta del conducto que usualmente ocurre durante la séptima semana de gestación[1,2]. Hasta un tercio de los casos ha sido descrito en adultos a partir de los 20 años y en un 15% después de los 50 años, siendo su incidencia similar en hombres y mujeres[1,2]. Los quistes del conducto tirogloso clásicamente se presentan como masas indolentes y asintomáticas. Al examen físico se caracterizan por presentarse como una lesión redondeada, lisa, blanda, indolora, ubicada en la línea media y en relación al hueso hioides. Frecuentemente son móviles, siendo traccionados hacia arriba al tragar o sacar la lengua, dado que tiene fijaciones al hueso hioides y al foramen ciego de la lengua[2]. En términos de localización, típicamente son descritos en relación al hueso hioides. Las presentaciones sublinguales y supraesternales son menos frecuentes. El diagnóstico es confirmado mediante ecografía, que evidencia la naturaleza quística de la lesión. Los estudios de imagen como la tomografía son importantes para evaluar la relación con el hueso hioides, las características de las estructuras adyacentes, el grosor de las paredes, los márgenes, los septos internos, el engrosamiento del anillo, la densidad interna y la presencia o ausencia de glándula tiroides[1]. La complicación más frecuente del quiste tirogloso es la infección con la flora bacteriana de la boca, secundario a la comunicación persistente con la base de la lengua a través del foramen ciego[3]. Dentro de los diagnósticos diferenciales destacan: quistes dermoides, linfadenopatías, higromas quísticos, glándula tiroidea ectópica, quistes branquiales, hemangiomas, lipomas y quistes sebáceos.

El procedimiento más adecuado para pacientes con conducto tirogloso es la operación de Sistrunk consistente en la resección del quiste, la porción central del hueso hioides y una capa de tejido al rededor del tracto tirogloso extendiéndose hasta el foramen ciego[4], técnica que ofrece menor recidiva (3-10%) que la simple escisión (30-60%)[5,6]. Los carcinomas del conducto tirogloso han sido reportados en un 1% de los quistes de conducto tirogloso y generalmente son indistinguibles de lesiones benignas en el preoperatorio[1].

A continuación, se describe un caso de cáncer papilar de tiroides en un paciente con quiste tirogloso persistente y revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente de 34 años, sexo femenino sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta por aumento de volumen cervical doloroso de varias semanas de evolución, evidenciándose al examen físico aumento de volumen en región cervical media, a expensas de un nódulo doloroso a la palpación de 3 x 2 cm, en una paciente clínicamente eutiroidea. Exámenes de laboratorio confirman perfil tiroideo normal (TSH 0.67 uIU/mL), anticuerpos anti TPO negativos y parámetros inflamatorios negativos. Ecografía de tiroides visualiza en relación a la línea media, sobre el cartílago tiroides a aproximadamente 6 mm del plano cutáneo una lesión quística compleja con contenido hipoecogénico heterogéneo y aumento de la ecogenicidad del tejido adiposo adyacente de aspecto edematoso que mide 1,4 x 3,4 x 1,5 cm en sus ejes principales. La imagen descrita impresiona corresponder a un quiste del conducto tirogloso con cambios inflamatorios. Se complementa estudio con Tomografía computada de cuello con contraste que visualiza lesión hipodensa en la línea media cervical en región infrahiodea, que impresiona corresponder a quiste del conducto tirogloso con compromiso inflamatorio-infeccioso sobre agregado. Se decide cirugía de la lesión por compromiso infeccioso, la cual se realiza sin incidentes ni complicaciones postquirúrgicas. La biopsia corresponde a fragmento de 2.5 x 1.3 x 1 cm, más fragmento óseo de 0.9 cm. Quiste revestido por epitelio, formando nódulos de folículos revestidos por epitelio atrófico y en relación a una neoplasia nodular de 0.25 cm variación expansiva, células con núcleo grandes y claros y hendiduras nucleares. Cáncer papilar de 0.25 cm en quiste del conducto tirogloso y bordes quirúrgicos negativos a 0.3 cm. Por ser paciente de bajo riesgo se decide control imagenológico estricto.

Discusión

Desde la primera descripción de Bretano en 1911 hasta el 2013 sólo 215 pacientes con carcinoma tiroideo en quistes tiroglosos han sido reportados en la literatura[4]. Se presentan más comúnmente hacia la cuarta década de la vida. La mayoría de estos tumores son pequeños y confinados al quiste, aunque unos pocos muestran invasión capsular. Nódulos metastásicos se encuentran entre un 7% a 15% de los pacientes, siendo las metástasis a distancia muy infrecuentes. El origen del carcinoma en quiste tirogloso es aún cuestionado y se debate entre dos opciones, la primera es que sería un cáncer primario del quiste, la segunda plantea que sería una metástasis de un cáncer primario de la glándula tiroides[5].

A pesar de las técnicas diagnósticas actuales el carcinoma en quiste tirogloso es poco pesquisado antes de la cirugía, porque generalmente es asintomático, no ofreciendo evidencias para su diagnóstico oportuno[8,9]. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) tiene un gran porcentaje de falsos negativos, descrito hasta en un 47% y esto se debe a la hipocelularidad de la muestra producto de la dilución del contenido quístico. Por lo que se aconseja repetir la PAAF hasta obtener una muestra apropiada, alrededor de 2 a 3 veces[9].

Debido a los pocos casos reportados en la literatura se hace aún más difícil establecer un consenso en el manejo

del cáncer papilar en quiste del conducto tirogloso. Series de casos han reportado la co-existencia de carcinoma en el quiste del conducto tirogloso y en la glándula tiroides hasta en un 56-66% de los pacientes. Este hallazgo plantea la posibilidad de la presencia de una enfermedad multifocal que se desarrolla de manera sincrónica en la glándula tiroides y en el quiste del conducto tirogloso[10,11,12]. Se han intentado identificar ciertos factores que podrían indicar mayor agresividad del carcinoma papilar en quiste tirogloso. Los pacientes de bajo riesgo son jóvenes, menores de 45 años, sin historia de irradiación en el cuello en su niñez, con glándula tiroides clínica o radiológicamente normal, con tumor menor a 1,5 cm de diámetro, ausencia de márgenes positivos, ausencia de invasión en la pared del quiste y ausencia de metástasis en linfonodos, para los cuales se sugiere control anual con TSH y ecografía tiroidea, además de mantener la TSH en rango de supresión (0,5-1 mIU/L). Para los pacientes de alto riesgo se sugiere el procedimiento de Sistrunk con tiroidectomía total y luego se recomienda realizar ablación de los restos tiroideos con yodo radioactivo, mantener TSH en rangos de supresión y controlar anualmente con niveles de tiroglobulina[13]. Existen series en donde se reporta que el tipo de cirugía afecta el pronóstico, así que los pacientes con resecciones simples tienen una supervivencia a 10 años de 75% y los tratados con Sistrunk de 100%. El manejo de los ganglios en caso de tratarse de un cáncer de un quiste de conducto tirogloso se deberá realizar de acuerdo con las guías descritas para cáncer bien diferenciado de tiroides. Las indicaciones para terapia con yodo radioactivo y supresión de TSH deberán seguir los mismos principios que para el carcinoma papilar de tiroides, de acuerdo al grupo de riesgo en el cual se agrupe cada caso en particular[13,14].

El pronóstico del cáncer papilar en quiste tirogloso es excelente, similar al cáncer papilar de tiroides alcanza tasas de remisión que superan el 95%, con una incidencia de metástasis a distancia en menos del 2% de los casos[8]. El seguimiento más seguro es completando el tratamiento con tiroidectomía y eventual radioyodo.

La probabilidad de cáncer en quistes de la línea media debe sospecharse cuando se encuentren masas duras adheridas a planos profundos, y evidencia de adenopatías patológicas cervicales[7]. Cuando se realice el diagnóstico de carcinoma en quiste tirogloso se debe realizar una exhaustiva revisión de la glándula tiroides y de los linfonodos, ya sea durante la cirugía o posterior a esta, clínica y radiológicamente[8,12,13].

Conclusiones

Los carcinomas en quistes del conducto tirogloso son poco comunes, ocurren en aproximadamente el 1% de todos los quistes del conducto tirogloso. La evidencia apunta a que se trata de un cáncer primario y no una metástasis de la glándula tiroides, existiendo un importante porcentaje de pacientes que podrían presentar el carcinoma en el quiste y en la glándula de manera sincrónica, a pesar de no presentar hallazgos en la ecografía tiroidea. La mayoría de los carcinomas en los quistes tiroglosos son bien diferenciados y en gran porcentaje se diagnostican en forma incidental después de la resección quirúrgica. La operación de Sistrunk realizada en conjunto con una tiroidectomía total en manos expertas provee seguridad en el control del cáncer y permite realizar un adecuado seguimiento con marcadores (tiroglobulina o con rastreos con radioyodo). A pesar de la incertidumbre con respecto al manejo, el pronóstico del cáncer papilar en quiste tirogloso es excelente, similar al cáncer papilar de tiroides. La resolución quirúrgica con tiroidectomía asociada debe ser considerada cuando la morbilidad no sea mayor que el beneficio teórico. Por esto debe ser estudiado caso a caso por un equipo multidisciplinario con amplia experiencia en el manejo del cáncer de tiroides.

Referencias

1.Chou J., Walters A, et al. Thyroglossal duct cysts: anatomy, embryology and treatment. Radiol Anat. 2013; 35(10): 875-81.
2. Heshmati HM, Fatourechi V, van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR. Thyroglossal duct carcinoma: report of 12 cases. Mayo Clin Proc. 1997; 72: 315-319.
3. Allard RH. The thyroglossal cyst. Head Neck Surg. 1982. 5:134-146.
4. Molano J, Rossel G, González M, Plass I. Carcinoma papilar de tiroides en quiste tirogloso. Revista chilena de cirugía, 201365(3), 264-266.
5. LiVolsi VA, Perzin KH, Savetsky L: Carcinoma arising in median ectopic thyroid including thyroglossal duct tissue. Cancer 1974; 34: 1303-1315.
6. Mazzaferri EL. Thyroid cancer in thyroglossal duct remnants: a diagnostic and therapeutic dilemma. Thyroid 2004; 14: 335-6.
7. Chrisoulidou A, Iliadou PK, Doumala E, Mathiopoulou L, Boudina M, Alevizaki, et al. Thyroglossal duct cyst carcinomas: is there need for a thyroidectomy? Hormones 2013; 12: 522-528.
8. Cabané P, Gac P, Rodríguez F, Morales C, Aldana J, Boza I, Fernández C y Amat J. Carcinoma papilar de tiroides en quiste del coducto tirogloso. Revista chilena de cirugía, 201567(2), 141-146.
9. Yang Y, Haguir S, Wanamaker J, Powers C. Diagnosis of papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst by fine-needle-aspiration biopsy. Arch Pathol Lab Med. 2000; 124: 139-142.
10. Pellegriti G, Lumera G, Malandrino P, Latina A, Masucci R, Scollo C, et al. Thyroid Cancer in Thyroglossal Duct Cyst Requires a Specific Approach due to its Unpredictable Extension. J Clin Endocrinol Metal. 2013; 98: 458-465.
11. Chrisoulidou A, Iliadou PK, Doumala E, Mathiopoulou L, Boudina M, Alevizaki, et al. Thyroglossal duct cyst carcinomas: is there need for a thyroidectomy? Hormones 2013; 12: 522-528.
12. Hartl D, Al Ghuzlan A, Chami L, Leboulleux S, Schlumberger M, Travagli JP. High rate of multifocality and occult lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2595-2601.
13. Plaza C, López M, Carrasco C, Meseguer L, Perucho A. Management of Well-Differentiated Thyroglossal Remnant Thyroid Carcinoma: Time To Close the Debate? Report of Five New Cases and Proposal of a Definitive Algorithm for treatment. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 745-752.
14. Tharmabala M, Kanthan R. Incidental thyroid papillary carcinoma in a thyroglossal duct cyst-management dilemmas. Int J Surg Case Rep. 2013; 4(1): 58-61.

CASO CLÍNICO

Macro TSH como causa de hipotiroidismo refractario. A propósito de dos casos clínicos

Francisca Aguilera J.[1,2], María Aranis E.[1,2], Catalina Bravo M.[1,2], Daniela Coca R.[1,3], Victoria Novik A.[1,4], Gina Véliz C.[5], María Campodónico G.[6]

Macro TSH as a cause of refractory hypothyroidism. Based on two clinical cases

Resumen: La inadecuada respuesta al tratamiento con Levotiroxina en un paciente con hipotiroidismo hace pensar en falta de ingesta, falta de absorción, síndrome nefrótico, resistencia a hormonas tiroideas, entre otras explicaciones.
Se presenta el caso de dos mujeres con hipotiroidismo, con TSH persistentemente elevada, lo que hacía aumentar la dosis de levotiroxina y llegar a un hipertiroidismo clínico con TSH anormalmente alto. Se realizó un seguimiento de los niveles de TSH y T4 libre, durante un período de 20 y 10 meses respectivamente. En ambas situaciones no hubo una respuesta esperable a las dosis de levotiroxina ascendentes. Después de descartar causas posibles que explicaran esta situación, se sospechó y confirmó la presencia de Macro TSH, que es un complejo biológicamente inactivo de TSH e Inmunoglobulina G. Se obtiene como resultado la estabilidad de ambas pacientes siendo su seguimiento prioritariamente clínico y con mediciones de T4L, comprendiendo por qué la TSH persiste elevada. Nos pareció interesante la comunicación de estos casos, que permite recordar causas atípicas de refractariedad al tratamiento con levotiroxina, como es la macro TSH, indispensable pesquisar para el manejo adecuado de estos pacientes.
Palabras clave: Hipotiroidismo, Levotiroxina, Macro TSH.

Abstract: An inadequate response to levothyroxine treatment in a patient with hypothyroidism suggests lack of intake, lack of absorption, nephrotic syndrome, thyroid hormone resistance among other reasons. We present the case of two women with hypothyroidism and a persistently elevated level of TSH, which required increasing the dose of levothyroxine, resulting in a clinical hyperthyroidism with an abnormally high TSH. A TSH and free T4 follow up was performed during a period of 20 and 10 months respectively, in both situations there was not an adequate response to rising levothyroxine treatment. After ruling out other possible causes that could explain this situation, it was suspected and then confirmed the presence of Macro TSH, which is a biologically inactive complex of TSH and Immunoglobulin G. Therefore, both patients achieved disease stability once controlled by clinical state and free T4 measurements, understanding why THS persited high. We present these interesting cases, because this allows us to remember atypical causes of refractory treatment with levothyroxine, such as the Macro TSH, indispensable to search for the proper management of these patients.
Keywords: Hypothyroidism, TSH (Thyroid Stimulating Hormone), Thyroxine.

1. Cátedra de Medicina Interna, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.
2. Interna de medicina, Universidad de Valparaíso.
3. Becada de Medicina interna, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Universidad de Valparaíso.
4. Facultad de Medicina, Carrera de Medicina, Universidad Andrés Bello, sede Viña del Mar.
5. Bioquímico Laboratorio Endoclin, Viña del Mar.
6. Químico Farmacéutico, Laboratorio Endoclin, Viña del Mar.

*Correo: Victoria Novik Assael / victorianovik@gmail.com
Fono: +569 95378547

Esta publicación no recibió aporte financiero ni presenta conflicto de interés.
Se cuenta con el consentimiento firmado de ambas pacientes.

Recibido: 10-07-2019
Aceptado: 09-10-2019

Introducción

El 18,6% de la población en Chile tiene sospecha de hipotiroidismo por presentar tirotropina (TSH por sus siglas en inglés Thyroid Stimulating Hormone) elevada y un 2.2% presenta un hipotiroidismo clínico con T4 Libre (T4L) baja[1]. Si consideramos pacientes evaluados por riesgo elevado de presentar disfunción tiroidea: estudio por infertilidad, embarazadas, depresión en adulto mayor y otras enfermedades autoinmunes; se explica la realización de una gran cantidad de exámenes de función tiroidea anualmente[2].

La TSH es un parámetro fundamental para evaluar la disfunción tiroidea, ya sea para su diagnóstico o para el seguimiento del tratamiento. En la evaluación de estos resultados, según protocolo del MINSAL (Ministerio de Salud), pacientes con TSH elevada (definida como mayor a 10 mUI/L) inician tratamiento con levotiroxina (LT4), diagnosticándose hipotiroidismo primario[2]. Sin embargo, en este grupo de pacientes con exámenes alterados también se incluyen quienes tengan otras causas de TSH elevada, como lo son los síndromes de resistencia a hormonas tiroideas, disgenesia tiroidea, uso de litio, yodo, domperidona, tumores hipofisiarios productores de TRH, entre otros[3].

Por otra parte, pacientes portadores de hipotiroidismo primario, pueden presentarse con una falta de respuesta al tratamiento con LT4 habitual, con una persistencia de TSH elevada.

Se presentan dos mujeres portadoras de hipotiroidismo primario, en quienes se observó una TSH persistentemente elevada pese a dosis altas de LT4, en quienes después de descartar otras causas, se pensó en una Macro TSH, es decir, una molécula de TSH de mayor tamaño, pero con menor actividad biológica.

Caso clínico n°1

Mujer de 40 años, con antecedente de hipotiroidismo diagnosticado en el año 2013, con anticuerpos anti tiroideos positivos y con ecografía tiroidea concordante con tiroiditis de Hashimoto. Se derivó a policlínico de endocrinología en el año 2017 por presentar refractariedad a tratamiento, presentando TSH persistentemente elevada, con una dosis diaria de LT4 de 300 ug. La paciente asistió al primer control con una TSH elevada y T3 Total normal y T4 Libre baja (Tabla 1).

En la consulta con especialista, destacaba ausencia de signos y síntomas clínicos de hipotiroidismo y adherencia parcial de paciente al tratamiento. A pesar de educar y optimizar el tratamiento, se evidenció que en el segundo control médico la paciente persistió con TSH sobre el nivel superior normal y hormonas periféricas normales (Tabla 1).

Se solicitaron exámenes para estudiar un posible síndrome malabsortivo, en los cuales destacó una anemia leve con Hemoglobina 11.8 g/dL, normocítica normocrómica, con ADE 20.1% (VN 11-15%), ferritina 175 ng/mL (VN: 6.24-137.0 ng/mL), vitamina D 10 ng/mL (VN: > 20 ng/mL), anticuerpos anti transglutaminasa de 8 U/mL (negativo <20 U/mL) con IgA 95.4 mg/dL (VN 140-350 mg/dL), vitamina B12 <15 pg/mL (VN: 239-931 mg/dL) y anticuerpos anti parietales positivos, por lo que se diagnosticó una anemia perniciosa. Por lo tanto, se solicitó estudio de absorción de LT4 según protocolo de prueba de absorción oral de LT4 del Hospital Gustavo Fricke, el cual evidenció absorción conservada al fármaco, cumpliendo los límites mínimos de normalidad[4,5,6].

Habiendo descartado las causas más frecuentes de TSH persistentemente elevada, se sospechó presencia de Macro TSH, por lo cual se realizó el estudio para identificar esta macromolécula con nueva medición de hormonas periféricas, en donde se evidenció que de la TSH total medida, un 93.5% correspondió a Macro TSH y T3 Total normal y T4 Libre baja (Tabla 1).

Tras estos últimos resultados, se diagnostica una TSH persistentemente elevada secundaria a Macro TSH, por lo que se mantuvo el tratamiento con LT4, siendo controlada posteriormente en base a la clínica y hormonas tiroideas periféricas. En último control, en mayo 2019, paciente asintomática, con TSH 72.28 uUI/mL, T4 total de 5,6 ug/dL (VN: 4,5-12,5) y T3 normal (133 ng/ml).

Caso clínico n°2

Mujer de 60 años, con diagnóstico de hipotiroidismo primario hace más de 10 años, posterior a tratamiento con radioyodo por un hipertiroidismo que no respondió a antitiroideos de síntesis. Se inició en aquella época tratamiento con LT4 por TSH > 100 uUI/mL y hormonas periféricas bajas, anticuerpos antitiroideos positivos y bocio multinodular ecográfico. Desde entonces, se mantuvo en controles y tratamiento con LT4, destacando que en general era necesario ajustar dosis de LT4 frecuentemente por TSH variable, que fluctuó entre 0,03 y 14 uIU/mL, asociado

Tabla 1. Laboratorio de paciente caso 1.

Fecha	TSH	TSH recuperada (VN: 0.5 – 4.0 mIU/mL)	T4 Libre (VN: 0.8-1,76 ng/dL)	T3 Total (VN: 69-215 ng/dL)
Enero 2017 (1er control)	51.13	NR	0.63	119
Julio 2017 (2do control)	26.7	NR	1.17	184
Agosto 2017 (3er control)	48	NR	0.57	NR
Septiembre 2018 (4to control)	173.1	11.2	0.71	125

NR= No realizada

CASO CLÍNICO

a persistente sensación de palpitaciones, que incluso motivó un estudio cardiológico que resultó normal.

En octubre del 2016, se solicitan exámenes de laboratorio que muestran TSH baja y T4L elevada (Tabla 2) anticuerpos antitiroideos positivos y una ecografía tiroidea con aspecto de tiroiditis crónica, por lo que se disminuyó la dosis de LT4.

Retomó controles en abril del 2017, con clínica predominante de taquicardia y astenia, que asociaba a carga emocional. En exámenes de control se constató TSH elevada, T4L elevada y T3 normal. Se sospechó un Déficit de deyodasa tipo 2 y se indicó asociar liotironina al tratamiento con LT4. Al mes siguiente, se constata exámenes sin mayores cambios. Se solicitó estudio de Macro TSH, confirmándose su presencia. Se indicó liotironina exclusiva por T4L muy elevada y T3 normal. En el último control se suspendió liotironina por T3 elevada y se retoma LT4, presentando mejoría del cuadro clínico.

Actualmente está siendo controlada en base a la clínica y hormonas tiroideas periféricas.

Discusión

La TSH anormalmente elevada con niveles de hormonas periféricas tiroideas normales es una ocurrencia común y que puede estar causado por distintos fenómenos: hipotiroidismo subclínico, pacientes con hipotiroidismo en tratamiento con mala adherencia, síndrome malabsortivo, resistencia a hormonas tiroideas, fármacos, entre otros. Dentro de estos, una causa rara corresponde a la interferencia de laboratorio, que puede corresponder de 0.5 a 5% de los pacientes con TSH inapropiadamente elevada[7].

Existen elementos que pueden generar interferencia de laboratorio en la determinación de TSH, entre ellos, anticuerpos heterófilos, anticuerpos humanos antianimales (especialmente anticuerpos HAMA), anticuerpos en el contexto de uso de agentes inmunológicos terapéuticos, factores reumatológicos y la presencia de Macro TSH[7].

La Macro TSH corresponde a un complejo compuesto por moléculas de TSH e inmunoglobulinas G que, en la mayoría de los casos, corresponden a autoanticuerpos anti TSH humana[8]. Su masa molecular es >150kDa y su bioactividad es baja, por lo que, en su presencia, las hormonas tiroideas periféricas están en niveles normales, a pesar de los niveles muy elevados de TSH, y el paciente se encuentra sin signos o síntomas de hipotiroidismo.

En cuanto a la prevalencia de este fenómeno, estudios determinan que su incidencia es baja en el contexto de un hipotiroidismo subclínico, variando entre 0.6 a 1.62[7,9].

En cuanto a la detección de la Macro TSH, se han homologado a técnicas de detección de macro prolactina. Al momento, existen 2 métodos: el primero mediante precipitación por Polietilenglicol (PEG), siendo el método de screening. En la literatura, se considera sugerente la presencia de Macro TSH cuando el porcentaje de la TSH total que precipite sea 70-90%[10]. El segundo método es por Cromatografía, mediante filtración en gel de alta especificidad, la cual identifica moléculas de 150 kDa[8]. En nuestro medio se considera la presencia de Macro TSH significativa cuando la precipitación de Macro TSH es mayor al 90% en las muestras de pacientes con TSH superior a 10 uUI/mL. En caso de duda diagnóstica, se puede confirmar por método cromatográfico, a través de filtración en gel. En ambos casos clínicos no fue necesario utilizar esta última metodología.

Finalmente, para el seguimiento de estos pacientes con Macro TSH, al no poder guiarse por los niveles de TSH, se requiere un monitoreo mediante la clínica y con mediciones de hormonas periféricas.

Los casos clínicos presentados se asemejan en que ambas pacientes presentan un hipotiroidismo primario diagnosticado, con refractariedad al tratamiento farmacológico, presentando niveles de TSH persistentemente elevadas, habiéndose descartado otras causas de hipotiroidismo refractario. En el caso nº1 destaca en un inicio un trastorno malabsortivo por anemia perniciosa y una posibilidad de enfermedad celíaca que no se confirmó en ese momento, y el segundo caso, tal vez por la auto dosificación de LT4 por parte de la paciente por la presencia de palpitaciones, una alteración de las hormonas tiroideas periféricas. Por esto, se sospechó en ambos casos la presencia de Macro TSH, confirmándose como causa de estas alteraciones de laboratorio.

En conclusión, se debe tener en cuenta en un paciente hipotiroideo con una inadecuada respuesta al tratamiento LT4, el diagnóstico posible de Macro TSH, lo cual evitará constantes cambios de dosis de LT4.

Tabla 2. Laboratorio de paciente caso 2.

Fecha	TSH (VN: 0.5 – 4.0 mIU/mL)	TSH recuperada	T4 Libre (VN: 0.8-1.76 ng/dL)	T3 Total (VN: 69-215 ng/dL)	Tratamiento
Octubre 2016	0,25	NR	3,58	100	LT4
Abril 2017	32	NR	3,77	123	LT4
Mayo 2017	30,3	1,2	4,17	186	LT4 + Liotironina
Agosto 2017	17,6	0,7	2,19	> 600	Liotironina

NR= No realizada
LT4= Levotiroxina.

Referencias

1. *Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2016-2017, segunda entrega de resultados 2018. Chile, MINSAL. Disponible en www.minsal.cl [Consultado el 30 de junio de 2019].*
2. *Guía de práctica clínica hipotiroidismo 2013. Chile, MINSAL. Disponible en www. diprece.minsal.cl (Consultado el 30 junio de 2019).*
3. *Weiss RE, Retetoff S. Pruebas de función tiroidea. En Jameson L, De Groot L, de Kretser D, Giudice L, Grossman A, Melmed S, et al. Endocrinología Adulto y Pediátrica. 7° edición. Editorial Saunders, 2016; 1377-1381.*
4. *Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose Thyroid hormone replacement? Clin Endocrinol 2009; 70:671-673. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
5. *Singh N, Weisler SL, Hershman JM. The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. Thyroid 2001; 11(10): 967-71. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
6. *Jungle NA, Scanlon MF y Rees DA. Increasing thyroxine requirements in primary hypothyroidism. Don't forget the urynalysis. J postgrad Med 2006; 52(3): 201-203. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
7. *Hattori N, Ishihara T, Yamagami K y Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism Clin Endocrinol (Oxf) 2015; 83(6): 923-930. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
8. *Hattori N, Ishihara T, Matsuoka N, Saito T y Shimatsu A. Anti-Thyrotropin Autoantibodies in Patients with Macro-Thyrotropin and Long-Term Changes in Macro-Thyrotropin and Serum Thyrotropin Levels. Thyroid 2017; 27:138-146. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
9. *Mills F, Jeffery J, Mackenzie P, Cranfield A y Ayling RM. An immunoglobulin G complexed form of thyroid-stimulating hormone (macro thyroid-stimulating hormone) is a cause of elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration. Ann Clin Biochem. 2013; 50(5): 416-420. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*
10. *Hattori N, Ishihara T, Yamagami K y Shimatsu A. The Concept of Macro-TSH Revisited. Clin Thyroidol 2015; 27: 26-29. Disponible en www.pubmed.gov (Consultado el 30 de junio de 2019).*

La vida frágil

José Carlos Bermejo

Fragile Life

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

Correspondencia: info@josecarlosbermejo.es

Empoderar, promover la autonomía, respetar los criterios de cada uno, aliviar el sufrimiento evitable, eliminar el dolor, procurar soporte emocional y espiritual… son categorías propias de la relación de ayuda inspirada en la psicología humanista y desde un modelo integrativo. Estas categorías también se encuentran en propuestas que justifican que el final de la vida ha de ser de gestión propia hasta poder solicitar ayuda en algunas circunstancias, y que el médico procure la muerte.

La proposición, que se aprobó en el Parlamento de Cataluña el pasado mes de julio, insta a modificar el apartado 4 del artículo 143 del Código Penal para despenalizar la eutanasia y la ayuda al suicidio y exonerar de responsabilidad penal.

El Pleno del Congreso de los Diputados dio el primer paso para iniciar la despenalización de la eutanasia en casos terminales o patologías graves e incurables, gracias al apoyo expresado por la mayor parte de los grupos a la proposición de ley del Parlamento de Cataluña.

Vivir dignamente el morir

Es cierto que la vida no es un valor absoluto, y que la calidad de vida a veces es muy precaria, según la perciben algunas personas. Es cierto que la dignidad es la base filosófica en la que se apoyan todos los derechos humanos, si bien no es lo mismo la dignidad ética que la dignidad ontológica.

Ahora bien, la vida ¿es un bien exclusivamente individual, de total gestión individual, o es un bien social, también en la fragilidad? ¿Quiénes somos los seres humanos unos para otros: ¿cuidadores y protectores de la vida, o potenciales eliminadores de la vida? ¿Quién es el médico? ¿Es también el que procura la muerte, aunque sea por compasión y a solicitud del paciente? ¿Por qué hacer leyes sobre algo que afecta a pocos y no procuramos los cuidados que generen el escenario mejor para todos al final de la vida? La OMS recomienda no empezar la casa por el tejado. La dignidad no es solo un calificativo de algunas formas de vivir y de morir (más o menos dignas), sino el fundamento de todos los derechos (ONU).

No solo se muere dignamente cuando se decide cuándo morir. La palabra dignidad interpela no solo al ejercicio máximo de la autonomía de cada uno, sino al modo como nos cuidamos en la fragilidad. Cuidamos más o menos dignamente. Lo hacemos menos, cuando no atendemos a las personas eliminando los síntomas que producen displacer. Cuidamos menos dignamente cuando verificamos que aumentan los deseos de morir en lugar de los deseos de reconocerse necesitado de relaciones significativas y de cuidado entrañable. Atendemos menos dignamente cuando exageramos en el uso de tecnología al servicio de procesos de enfermedad y deterioro sin calcular adecuadamente la proporcionalidad, la justicia en el manejo de los recursos, el proyecto vital de cada persona y su entorno. Desplegamos menos dignidad cuando desplegamos insuficiente paliatividad en la cultura y en los programas y servicios de salud.

Uno de nuestros estudios, del Centro de Humanización de la Salud, realizado después de la promulgación de la Ley Derechos y Garantías de las Personas en el proceso de Morir de la Comunidad de Madrid, nos muestra que hay un mayor conocimiento social de lo que es ilegal que de lo que es legal, arrojando resultados preocupantes sobre el concepto de sedación paliativa y confundiendo el concepto de adecuación del esfuerzo terapéutico.

Estos estudios muestran confusión en los términos y espacios borrosos entre eutanasia, suicidio asistido, limitación del esfuerzo técnico y sedación. Necesitamos acciones formativas, medios que ayuden a clarificar y que comuniquen con rigor.

Desde la religión católica podemos decir que nuestra fe es una propuesta de seguimiento coherente y comunitario de Jesús, que pasó por la vida haciendo el bien, protegiendo la vida, particularmente la vida frágil de enfermos, personas con discapacidad; que la tradición católica es ejemplar en coherencia práctica, más que teórica: infinidad de hombres y mujeres seguidores de Jesús (entre ellos también religiosos y religiosas) han dedicado gran energía a cuidar enfermos y discapacitados, con esmero y buenas dosis de humanidad y que la razón última es que se mantiene el principio ético heredado del judaísmo: "no matarás" y "amarás..."

Es difícil de sostener que la muerte digna sea solo la elegida determinando cuándo es el momento, a demanda. Morirse es propio de la dignidad del ser humano. No se muere dignamente solo cuando se decide cuándo. También es propio de la dignidad humana respetar el curso de la naturaleza y centrarse en paliar los síntomas que producen malestar cuidándonos y viviendo el proceso del morir.

Necesaria alfabetización ética

Uno de los grandes problemas radica en que hay mucha confusión terminológica. La verdadera necesidad es la de "alfabetización ética" en torno a los problemas éticos del final de la vida. Necesitamos promover una cultura donde haya más espacio para la paliatividad, para la prudencia, para la ponderación, para la búsqueda deliberada y discernida del bien y del mal.

Según la ley que se discute, el paciente no tiene por qué estar en sus días finales de vida, sino que tiene que tener alguna dolencia o sufrimiento que le hace insostenible seguir viviendo. Los Cuidados paliativos son eficientes para el sistema sanitario, pero estamos aun esperando la implementación que lleve a satisfacer realmente las necesidades sociales. Los Cuidados paliativos se están desarrollando progresivamente en las Unidades y los Servicios a domicilio, pero no se cubren todas las necesidades. Es obvio que no son caros. Son eficientes para el sistema sanitario. Ahorran dinero ante otras posibilidades que por cultura o falta de cultura se dan en la realidad, como procesos pretendidamente curativos cuando lo que tocaría sería paliar. Y los cuidados paliativos no son solo para los enfermos terminales.

Al hablar de paliativos hay que pensar también en lo que esto significa de cultura, no solo de servicios sanitarios. Y la cultura paliativa está todavía en parte por construir en la ciudadanía, en los profesionales de la salud... Esta es una urgencia mayor: cultivar una sana actitud de cuidado integral a las personas con enfermedades avanzadas y sus familias y cuidar a los que cuidan.

La OMS recomienda no empezar la casa por el tejado y empeñarse más en planes, programas y servicios de cuidados paliativos que caminar por la vía de la despenalización o legalización de la eutanasia. Una cultura de los cuidados podría ayudarnos a dar respuesta a la mayoría de las cuestiones que se plantean en medio del sufrimiento y al final de la vida y humanizar la asistencia en estos momentos.

Hoy se critica a quienes han podido sacralizar la vida a costa de cualquier cosa, pero se puede fácilmente caer en la sacralización de la autonomía, sin tener en cuenta que a los seres humanos nos define más la interdependencia que la autonomía. Somos porque nos hacemos unos a otros, porque nos ayudamos, porque nos miramos, nos reconocemos, nos aliviamos, nos cuidamos. Dejamos de ser en relación, cuando nos proclamamos el último y único referente.

Compartimos el reclamo universal de no sufrir evitablemente y ser acompañados y aliviados en el sufrimiento inevitable. Sobra mucho sufrimiento en la humanidad. El camino humanizador va por la senda de la cultura del cuidado integral, el cuidado de todo: el cuidado físico, el soporte espiritual, el cuidado emocional, el cuidado relacional. Cuidarnos es la clave humanizadora.

Comentario de Literatura Destacada

Alteración del perfil bioenergético de células madres mesenquimáticas obtenidas de sangre de cordón umbilical y amnios de recién nacidos de mujeres con obesidad

Lépez M[1], Casanello P[2,3].*

Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women

Laffaldano L, Nardelli C, D'Alessio F, et al. Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women. Stem Cells Dev 2018; 27: 199-206. doi: 10.1089/scd.2017.0198.

1.Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
2.Departamento de Obstetricia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.
3.Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

En Chile, casi el 38% de las mujeres en edad fértil comienzan su embarazo con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2). En el contexto del origen temprano de las enfermedades crónicas, los estudios epidemiológicos han asociado a la obesidad pregestacional (OP) con alteraciones cardiovasculares, metabólicas y del sistema inmune de su progenie. La más clara evidencia en la actualidad es que 21.7% a 41.7% del sobrepeso/obesidad infantil puede atribuirse al exceso de peso materno y 11.4% a 19.2% a la excesiva ganancia de peso gestacional. Hay reportes que muestran la presencia de resistencia a la insulina en el cordón umbilical, cambios en el epigenoma de células mononucleares, aumento de marcadores de inflamación y estrés oxidativo al nacer en hijos de gestantes con obesidad. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen esta programación intrauterina en hijos de gestantes con obesidad no están completamente dilucidados, así como si estas marcas persisten en el largo plazo. Más aún, si esta programación afecta sólo a células diferenciadas o comprometería a células progenitoras, indiferenciadas, no ha sido estudiado en extensión.

El estudio de Laffaldano et al. aporta novedosa evidencia del impacto de obesidad materna sobre la desregulación del metabolismo energético de células madre mesenquimáticas (Mesenchymal Stem Cells, MSCs), lo que podría afectar el desarrollo de distintos tipos celulares que participan en el metabolismo y respuesta inmune en el feto, y luego de nacer en su vida postnatal. Es así como en este estudio aislaron células madre mesenquimáticas aisladas de sangre de cordón umbilical (hUC-MSCs) y de amnios placentario (hA-MSCs) de recién nacidos de madres con obesidad pregestacional (OP) y gestantes normopeso (NP). Observaron que las vías glicolíticas (medida como tasa de acidificación extracelular, ECAR) se encuentran alteradas en hUC-MSCs de OP con reducción de la glicolisis basal y capacidad glicolítica en relación a hUC-MSCs de NP. También encontraron una reducción en la fosforilación oxidativa (medida como tasa de consumo de oxígeno, OCR) en hUC-MSCs de OP con disminución de la respiración basal, respiración asociada a ATP y respiración máxima mitocondrial en relación a hUC-MSCs de sujetos nacidos de gestantes NP. El perfil bioenergético de hA-MSCs aisladas de ambos grupos resultó ser similar al obtenido en hUC-MSCs. Estos resultados sugieren que la maquinaria glicolítica y de transporte de electrones es deficiente a nivel basal y en condiciones de demanda energética en las hUC-MSCs de mujeres OP comparadas con NP, por lo que podría afectar funciones celulares que requieren energía, tales como la sobrevida y diferenciación de estas células madre mesenquimáticas. Este mecanismo podría subyacer la susceptibilidad de los hijos de las madres con OP a padecer enfermedades cardiometabólicas en la vida adulta.

Estos resultados son concordantes a otros estudios, en los cuales se demostró una disminución en los niveles proteicos de enzimas glicolíticas en hA-MSCs derivadas de placentas de mujeres con OP, tales como hexoquinasa[1], piruvato kinasa, enolasa1, aldolasa C y fructosa-bifosfato fosfofructoquinasa[1]. Otros autores reportan que el metabolismo

*Correspondencia: Paola Casanello / pcasane@uc.cl
Departamento de Obstetricia
Departamento de Neonatología
Escuela de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 391, Santiago.

glucosídico disminuido de las hUC-MSCs de mujeres con OP está asociado a una menor diferenciación de estas células al linaje osteogénico y mayor potencialidad a diferenciarse al linaje adipogénico[2]. En placentas de mujeres normoglicémicas y con OP se observó una disminución en la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y niveles aumentados de peróxido de hidrógeno, generado por la inflamación ampliamente descrita en sujetos con obesidad[3]. Adicionalmente, en cultivos primarios de endotelio de la arteria umbilical de fetos grandes para la edad gestacional nacidos de mujeres con OP, el manejo del estrés oxidativo está alterado, mostrando una mayor capacidad para tamponar niveles elevados de estrés oxidativo *in vitro*, pero con niveles aumentados de estrés oxidativo *in vivo* y disminución en la compactación de la cromatina en genes antioxidantes[4]. Estos resultados evidencian que el ambiente prooxidante al que está expuesta la placenta y los tejidos fetales se asocian al conocido aumento en el riesgo de desarrollar condiciones patológicas en la vida postnatal.

Para entender el impacto de estos resultados, es importante destacar que las MSCs derivadas de diversos tejidos, tales como tejido adiposo, cordón umbilical, medula ósea y placenta, pueden diferenciarse a diversas células de la línea mesenquimática, incluyendo adipocitos, osteocitos, miocitos y condrocitos[5]. Además de ésta capacidad, las MSCs han sido postuladas como células con un gran potencial inmunomodulador sobre el sistema inmune innato y adquirido, liberando factores solubles tales como indoleamina[2,3] dioxigenasa, IL-6, PGE2, M-CSF, entre otros, que modulan el reconocimiento y eliminación antigénico de las células presentadoras de antígenos, lo que pudiera regular las funciones inmunes de macrófagos y células dendríticas inhibiendo a su vez la proliferación de las células T efectoras o aumentando la generación de Tregs[6].

A pesar de las limitaciones asociadas al uso un tamaño de muestra pequeño (n=13 OP y n=10 NP) y de la falta del estudio bioenergético de la diferenciación de las hUC-MSCs de madres con OP a la línea adipogénica, éste estudio es relevante ya que evalúa un probable mecanismo por el cual la OP puede generar obesidad, desregulación metabólica, inflamación y enfermedades cardiometabólicas en su progenie durante la infancia y en la vida adulta.

Los resultados de este artículo prenden una alarma importante de considerar al planificar intervenciones, ya que muestra que las células progenitoras de importantes tejidos con funciones metabólicas y de gran capacidad inmunomoduladora son directamente afectados y programados por la exposición temprana a la obesidad pregestacional de su madre. Considerando que en Chile una de cada tres mujeres comienza el embarazo con un estado nutricional de obesidad, es un importante desafío conocer los mecanismos moleculares de la programación intrauterina, para poder así generar intervenciones efectivas con un enfoque preventivo en la población de mujeres en edad fértil. Este es el único camino para disminuir la carga de enfermedad en la siguiente generación, cerrando el círculo de las altas tasas de obesidad en la población en edad reproductiva en países como el nuestro, que transcurren con la doble carga de desnutrición y exceso de peso.

Referencias

1. *Capobianco V, Caterino M, Iaffaldano L, Nardelli C, Sirico A, Del Vecchio L, Martinelli P, Pastore L, Pucci P, Sacchetti L. Proteome analysis of human amniotic mesenchymal stem cells (hA-MSCs) reveals impaired antioxidant ability, cytoskeleton and metabolic functionality in maternal obesity. Sci Rep 2016; 29: 25270. doi: 10.1038/srep25270.*
2. *Boyle KE, Patinkin ZW, Shapiro AL, Baker PR 2nd, Dabelea D, Friedman JE. Mesenchymal Stem Cells from Infants Born to Obese Mothers Exhibit Greater Potential for Adipogenesis: The Healthy Start BabyBUMP Project. Diabetes 2016; 65: 647-59. doi: 10.2337/db15-0849.*
3. *Hastie R, Lappas M. The effect of pre-existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity. Placenta 2014; 35: 673-83. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.368.*
4. *Carrasco-Wong I, Hernández C, Jara-Gutiérrez C, Porras O, Casanello P. Human umbilical artery endothelial cells from Large-for-Gestational-Age newborn have increased antioxidant efficiency and gene expression. J Cell Physiol. 2019; 234: 18571-18586. doi: 10.1002/jcp.28494.*
5. *Abomaray FM, Al Jumah MA, Alsaad KO, Jawdat D, Al Khaldi A, AlAskar AS, Al Harthy S5, Al Subayyil AM, Khatlani T, Alawad AO, Alkushi A, Kalionis B, Abumaree MH. Phenotypic and Functional Characterization of Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells from Decidua Basalis of Human Term Placenta. Stem Cells Int 2016; 2016: 5184601. doi: 10.1155/2016/5184601.*
6. *Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. Placenta 2017; 59: 87-95. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.003.*

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 pié 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 índices, especialmente si se trata deapellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de "superíndice" al final del nombre.

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

   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 atingentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. Identifique los métodos, 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), limítese 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, explicite 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
Exprese 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 referenciasen el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que dichas Tablas o Figuras sean citadas en el texto. Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separaran por una coma; si son más de dos, también seguidas, se indica la primera y la última de la secuencia separadas con un guión.
Los resúmenes de presentaciones a congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto, entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.
Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa” o “aceptado para publicación”, según corresponda. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:
a) Para Artículos en Revistas. Empezar con el apellido e inicial del nombre del o los autores (la inclusión del apellido materno es variable), con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del

nombre y apellido materno.
Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue «et al.». Limite la puntuación a comas que separen los autoresentre 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 larevista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépez BQ y Vásquez LN. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo postiroidectomia. Caso clínico. Rev Med Chile 2007; 135: 359-364.

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

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

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

3.10 Figuras
Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales 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.
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 megapixeles 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, explicite la ampliación usada y los métodos de tinción empleados.
Cite en orden consecutivo cada Figura según aparece en el texto. Si una Figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.
Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.
La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores.

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas
   Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.
5. Guía de exigencias para los trabajos (Descargar aquí) y Declaración de responsabilidad de autoría (Descargar aquí).
   Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

6. Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses. Todos y cada uno de los autores de manuscritos presentados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deben llenar el formulario “Updated ICMJE Conflicto of Interest Reporting Form” disponible en la página Web www.icmje.org, 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 Abode 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

3.12 Comentario de literatura destacada

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

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

1. ◇ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

2. ◇ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.

3. ◇ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.

4. ◇ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5. ◇ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.

6. ◇ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.

7. ◇ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.

8. ◇ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.500 palabras para los “Artículos de Revisión”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.

9. ◇ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas

10. ◇ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.

11. ◇ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano. b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).

12. ◇ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.

13. ◇ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.

14. ◇ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.

15. ◇ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”.

16. ◇ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.

17. ◇ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.

18. ◇ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.

19. ◇ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

_____

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

Teléfono _____ *Fax:* _____ *E-mail* _____

Declaración de responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

_____

ĐECLARACIÓN: 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 Particippción” 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. Analísis e interpretación de los datos
f. Asesoría estadística
g. Redacción del manuscrito
h. Asesoría técnica o administrativa
i. Revisión crítica del manuscrito
j. Otras contribuciones (explicitar)
k. Aprobación de la versión final

Nombre y firma de cada autor	Códigos de Participación
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Ácido desoxi-ribonucleico	*DNA*	*Hora*	*h*
Ácido ribonucléico	*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-embrionario	*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*	*mm3*
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 trascripción 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 Trasformación de Crecimiento	*TGF*	*Prolactina*	*Prl*
Factor de Necrosis Tumoral	*TNF*	*Promedio (término estadístico)*	*x*
Fosfatasas ácidas	*F Ac*	*Radioinmunoanálisis*	*RIA*

Abreviaturas a los autores

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Fosfatasas alcalinas	*F Al*	*Reacción de polimerasa en cadena*	*PCR*
Globulina Trasportadora de Corticosteroides	*CBG*	*Revoluciones por minuto*	*rpm*
Globulina Trasportadora de Hormonas Sexuales	*SHBG*	*Recién nacido*	*RN*
Globulina Trasportadora 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.